Anciennes décharges du Letten à HAGENTHAL-LE-BAS et du Roemisloch à NEUWILLER (68) Evaluation détaillée de risques pour la santé humaine et la ressource en eau

Volet 5 : Données toxicologiques et valeurs de référence des substances caractéristiques des émissions de la chimie bâloise

GIDRB
Groupement d'Intérêts pour la sécurité des Décharges de la Région Bâloise

Mai 2008 – A47264/A

GIDRB

Postfach
CH-4002 BÂLE (SUISSE)

AGENCE NORD EST

15, rue du Tanin – B.P. 312 - LINGOLSHEIM
67834 TANNERIES CEDEX
Tél. : 03.88.78.90.60 – Fax : 03.88.76.16.55

ANTEA

Sommaire

Page

1. Introduction 6

2. Méthodologie suivie 7
2.1. Collecte des données physico-chimiques 7
2.2. Données toxicologiques 7
2.3. Les Valeurs Toxicologiques de Référence (VTR) 8
2.3.1. Définition 8
2.3.2. Choix des Valeurs Toxicologiques de Référence 9
2.4. Données Ecotoxicologiques 11

3. Métaux et apparentés 12
3.1. Chrome III (sulfate de) 12
3.2. Cuivre (sulfate de) 20
3.3. Mercure 28
3.4. Mercure (chlorure de) 36
3.5. Nickel (sulfate de) 44
3.6. Plomb (sulfate de) 52
3.7. Zinc (sulfate de) 60
3.8. Arsenic 69
3.9. Cobalt 79

4. Hydrocarbures aromatiques (BTEX) 87
4.1. Benzène 87
4.2. p-Ethyltoluène 96
4.3. Toluène 101

5. Hydrocarbures aromatiques polycycliques 109
5.1. HAP totaux (HAP non substitués) 109
5.2. Naphtalène 116
5.3. Acénaphtylène 126
5.4. Acénaphtène 132
5.5. Fluorène 138
5.6. Phénanthrène 144
5.7. Anthracène 150
5.8. Fluoranthène 158
5.9. Pyrène 165
5.10. Benzo(a)anthracène 171
5.11. Chrysène 178

5.12. Benzo(b)fluoranthène 185
5.13. Benzo(k)fluoranthène 192
5.14. Benzo (a) pyrène 200
5.15. Dibenzo(ah)anthracène 210
5.16. Benzo(ghi)perylène 218
5.17. Indéno(1,2,3 cd)pyrène 224
5.18. Bromopyrène 231

6. Composés nitro aromatiques et aromatiques volatils 236
6.1. Chlorobenzènes 236
6.1.1. Chlorobenzène 236
6.1.2. 1,2-Dichlorobenzène 244
6.1.3. 1,3-Dichlorobenzène 251
6.1.4. 1,4-Dichlorobenzène 257
6.1.5. 1,2,3-Trichlorobenzène 267
6.1.6. 1,2,4-Trichlorobenzène 274
6.1.7. 1,3,5-Trichlorobenzène 282
6.2. Nitroaromatiques 289
6.2.1. Nitrobenzène 289
6.2.2. 1-Chloro-2-nitrobenzène 297
6.2.3. 1-Chloro-3-nitrobenzène 304
6.2.4. 1-Chloro-4-nitrobenzène 309
6.2.5. 2,4-Dinitrotoluène 316
6.2.6. 2,6-Dinitrotoluène 325

7. Amines aromatiques 335
7.1. Aniline 335
7.2. Amines aromatiques chlorées 343
7.2.1. p-Chloro-aniline 344
7.2.2. o-Chloro-aniline 353
7.2.3. m-Chloroaniline 360
7.2.4. 2,3-Dichloroaniline 367
7.2.5. 2,4-Dichloroaniline 373
7.2.6. 2,5-Dichloroaniline 379
7.2.7. 2,6-Dichloroaniline 386
7.2.8. 3,4-Dichloroaniline 392
7.2.9. 3,5-Dichloroaniline 400
7.2.10. 2,3,4-Trichloroaniline 407
7.2.11. 2,4,5-Trichloroaniline 413
7.2.12. 2,4,6-Trichloroaniline 419
7.2.13. 3,4,5-Trichloroaniline 425
7.3. Amines aromatiques méthylées 431
7.3.1. o-Toluidine 431
7.3.2. m-Toluidine 438
7.3.3. p-Toluidine 443

7.3.4. N,N-Diméthylaniline 449
7.3.5. 2,4-Diméthylaniline 455
7.4. Autres amines 461
7.4.1. 4-chloro-2-méthylaniline 461
7.4.2. 5-Chloroaminotoluène 468
7.4.3. 2,4,6-Tribromoaniline 473

8. Pesticides, insecticides et dérivés 478
8.1. Atrazine 478
8.2. Dimétilane 485
8.3. 4-chlorphényl-méthyl-sulfone 491
8.4. 1-chloro-4-(méthylsulfinyl)-benzène 496
8.5. Crotamiton 501
8.6. 2,3-dichloropyrazine 507
8.7. Naphthol 513
8.8. O,O,O-triéthylphosphorothioate 519
8.9. Desmétryne 524

9. Barbituriques et dérivés 528
9.1. Barbital 528
9.2. Butalbital 534
9.3. Cyclobarbital 539
9.4. Heptabarbital 544
9.5. Hexobarbital 549
9.6. Phénobarbital 554

10. Les composés organochlorés volatils 559
10.1. Chloroforme 559
10.2. Cis-1,2-dichloroéthylène 568
10.3. Trans-1,2-dichloroéthylène 575
10.4. Tétrachloroéthylène 582
10.5. Trichloroéthylène 590

11. Composés divers 604
11.1. Biphényle : 604
11.2. p-Diéthylaminoacétophénone 611
11.3. 2-Méthoxybenzylamine 615
11.4. Dibutylphtalate 620
11.5. 1,1,2,2-tétraéthoxyéthane 629
11.6. Squalène 635
11.7. p-crésol-2,2-méthylènebis-(6-tert.-butyl-) 640
11.8. Isopropyl palmitate 645
11.9. Octadécylacétate 648
11.10. Surfinol 653
11.11. 1,4-dioxane 658
11.12. Phénol 666

11.13. 1-phénylpyrazole 674
11.14. Benzothiazole 680
11.15. 2,6,6-Triméthylcyclohex-2-ène-1,4-dione 686
11.16. 4,4,5-triméthyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one 693
11.17. 1,2,4,5-Tétrabromobenzène 698
11.18. 9,10-Dibromoanthracène 704

Liste des annexes

Annexe A : Phrases de Risque
Annexe B : Liste des symboles et des abréviations
Annexe C : Glossaire
Annexe D : Tableaux récapitulatifs des VTR retenues (effets à seuil)
Annexe E : Tableaux récapitulatifs des VTR retenues (effets sans seuil)

1. Introduction

Le GROUPEMENT D'INTERET POUR LA SECURITE DES DECHARGES DE LA REGION DE BALE (GIDRB) s'est proposé d'évaluer les effets actuels et à long terme de ses anciennes décharges du Letten et du Roemisloch sur les eaux de surface, la nappe phréatique et les captages d'eau potable.

Le présent rapport s'inscrit dans le cadre d'une démarche globale d'Evaluation Détaillée des Risques de ses anciennes décharges du Letten à HAGENTHAL-LE-BAS et du Roemisloch à NEUWILLER (68).

Une étape importante de cette évaluation est la sélection des substances à risque, l'identification des dangers et la recherche des relations doses / effets. Ce rapport a pour vocation de regrouper toutes les informations physico-chimiques et toxicologiques nécessaires à l'élaboration de cette étape.

Les substances étudiées correspondent aux traceurs caractéristiques des émissions des déchets de la chimie bâloise (période 1950 – 60) et aux autres substances observées maintenant depuis mars 2001 sur les sites du Letten à HAGENTHAL-LE-BAS et du Roemisloch à NEUWILLER.

Les données incluses dans ce rapport ont été collectées de façon rigoureuse et méthodique, à partir des données disponibles dans la littérature spécialisée ou sur les sites internet de grandes institutions, gouvernementales ou non, telles l'Institut National de l'Environnement et des Risques Industriels (INERIS), l'Organisation mondiale de la santé (OMS), United States Environmental Protection Agency (US EPA), Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR), l'Institut Royal de l'Environnement et de la Santé Publique en Hollande (RIVM), le Ministère de la Santé au Canada (Health Canada) et l'Office Californien d'évaluation des risques en santé environnementale (OEHHA). Les données détenues par les industriels du GI DRB ont aussi été une source précieuse d'information, en particulier pour la famille de composés des amines aromatiques.

Dans ce document sont aussi disponibles des Valeurs Toxicologiques de Référence, qui ont été soit recherchées dans la littérature spécialisée, soit déterminées scientifiquement par le toxicologue du GI DRB.Il est à noter que la détermination et l'application des VTR non publiées, contenues dans ce document, ont fait l'objet d'une réflexion dans le cadre spécifique de l'EDR des anciennes décharges étudiées. Pour d'autres études, il est déconseillé d'utiliser ces valeurs sans y prêter la plus grande attention.

2. Méthodologie suivie

2.1. Collecte des données physico-chimiques

Pour chaque substance, un certain nombre d'informations relatives à l'identification ou à la caractérisation de la substance ont été recherchées : dénomination usuelle, numéro d'identification CAS, formule chimique, synonymes, utilisation.

Ensuite, l'aptitude d'une substance à contaminer l'environnement dépend de ses propriétés physico-chimiques, de son comportement dans les différents milieux environnementaux, de sa capacité à séjourner dans ces milieux et à s'accumuler ou à se transformer dans les organismes vivants.

Les données physico-chimiques ont été recherchées dans la bibliographie existante. Lorsque plusieurs valeurs étaient disponibles pour un même paramètre, la valeur expérimentale était préférée à la valeur calculée.

Par ailleurs, ont été recherchés la masse molaire, la solubilité dans l'eau, le point de fusion, le point d'ébullition, la pression de vapeur, la densité, le coefficient de partition octanol / eau (log Kow ou log Pow), la bioaccumulation, la biodégradation.

2.2. Données toxicologiques

La toxicité subchronique et chronique de chaque substance est présentée, si possible pour l'homme et d'autres organismes vivants.

Les informations sont issues de la littérature scientifique disponible ou de la bibliographie propre au GI DRB.

Ont été recherchées les données concernant les effets toxiques, la cancérogénicité, la mutagénicité, la toxicité vis à vis de la reproduction, la tératogénicité, pour une exposition chronique ou subchronique (NOAEL, NOEL, LOAEL, LOEL).

2.3. Les Valeurs Toxicologiques de Référence (VTR)

2.3.1. Définition

Ces valeurs correspondent à la relation qui existe entre la dose d'exposition et l'apparition probable d'un effet sanitaire lié à une exposition répétée (sub-chronique et chronique).

L'évaluation de la relation dose-réponse est généralement effectuée au travers des études expérimentales chez l'animal, mais aussi à partir d'études épidémiologiques chez l'homme.

Lorsque les valeurs toxicologiques sont établies à partir d'études expérimentales animales, l'extrapolation à l'homme se fait en appliquant des facteurs d'incertitudes aux seuils sans effets néfastes définis chez l'animal.

Il existe des VTR pour les effets dits "à seuil" (substances non cancérogènes et cancérogènes non génotoxiques) et des VTR pour les effets dits "sans seuil" (substances cancérogènes génotoxiques).

2.3.1.1. ValeursToxicologiques de Référence pour les effets à seuil

Il s'agit de l'estimation de la dose ou de la concentration qui peut être absorbée durant une vie entière sans apparition de risque toxique appréciable pour la santé.

Les VTR pour les effets à seuil sont construites à partir des NOEL, NOAEL (NOAC, NOAEC), ou des LOEL, LOAEL (LOAC, LOAEC) définis dans les études expérimentales ou les études épidémiologiques.

Les VTR diffèrent selon la voie d'administration (ingestion, contact cutané ou inhalation).

Elles s'expriment en unité de masse de substance absorbée par unité de masse corporelle et par jour (mg/kg/j) pour la voie orale, et en concentration dans l'air inhalé (unité de masse de substance par unité de volume d'air, mg/m^3) pour l'inhalation.

Selon l'organisme qui la définit, elle est nommée différemment : DJT (Dose Journalière Tolérable), RfD (Reference Dose), MRL (Minimum Risk Level), etc. (cf. définitions dans le glossaire).

2.3.1.2. Valeurs Toxicologiques de Référence pour les effets sans seuil

La VTR d'une substance ayant un effet sans seuil est souvent exprimée par la notion d'*Excès de Risque Unitaire* pour la voie orale (ERUo), pour la voie cutanée (ERUc) ou pour l'inhalation (ERUi).

Il s'agit pour l'essentiel d'effets cancérogènes génotoxiques et de mutations génétiques pour lesquels la fréquence – mais non la gravité – est proportionnelle à la dose ou à la concentration.

Ces effets peuvent donc apparaître quelle que soit la dose reçue par l'organisme et l'approche probabiliste conduit à considérer qu'il existe un risque non nul qu'une molécule pénétrant dans le corps humain provoque des changements dans une cellule. La relation entre le niveau d'exposition chez l'homme et la probabilité de développer l'effet cancérogène est donc exprimée sous la forme d'une valeur représentant un Excès de Risque Unitaire.

En d'autres termes, l'ERU est la probabilité supplémentaire, par rapport à un sujet non exposé, qu'un individu a de développer l'effet s'il est exposé à une unité de dose durant la vie entière.

Les VTR pour les effets sans seuil résultent d'une modélisation des données issues des études expérimentales. D'un point de vue mathématique, l'ERU est la pente de la droite qui associe la probabilité d'effets à la dose toxique pour des valeurs faibles de la dose. Il s'agit d'une hypothèse linéaire permettant de calculer la probabilité au-delà du domaine des doses réellement expérimentées.

Selon l'organisme qui la définit, les VTR pour les effets sans seuil sont nommées différemment : Sfo (Slope factor oral), Sfd (Slope factor dermal), ERUo (Excès de Risque Unitaire oral), ERUi (Excès de Risque Unitaire par inhalation)…

2.3.2. Choix des Valeurs Toxicologiques de Référence

La définition des dangers et de la relation Dose-Effets liées à une substance est une activité demandant un niveau élevé d'expertise, et est réalisée par des groupes de travail reconnus. L'évaluateur de risque doit se reporter aux documents issus de ces groupes de travail et appliquer leurs valeurs toxicologiques de référence, lorsqu'elles existent.

Il n'existe cependant de valeurs toxicologiques de référence que pour quelques centaines de substances chimiques, et parmi elles, on ne dispose pas d'indice pour toutes les voies et durées d'exposition pertinentes.

L'Evaluation Détaillée des Risques[1] (EDR) où sont appliquées ces valeurs est une évaluation majorante et conservatoire, fondée entre autres sur les principes de précaution et de transparence.

Sachant que l'approche se veut sécuritaire, il paraît contraire au principe de précaution d'exclure des molécules qui présentent un risque potentiel, sous prétexte que l'on ne dispose pas de Valeur Toxicologique de Référence pour ces dernières.

Ces considérations ont conduit à la méthodologie de sélection de VTR ci-dessous :

- ✓ application des VTR publiées par les grandes institutions scientifiques, lorsqu'elles sont disponibles. Lorsque plusieurs valeurs sont disponibles, ces valeurs ont été examinées afin de retenir la valeur la plus pertinente pour les calculs de risque.

- ✓ lorsqu'aucune VTR n'a été élaborée par les institutions reconnues, application de VTR provisoires disponibles dans la littérature scientifique, dans le cas où les molécules concernées sont en cours d'étude par les organismes scientifiques compétents.

- ✓ un toxicologue du GDIRB a également élboré des VTR pour certaines substances traceuses des déchets de la chimie baloise des années 1950 (essentiellement des amines aromatiques chlorées) lorsqu'aucune valeur, même provisoire, n'a été élaborée par les institutions reconnues.

En ce qui concerne les VTR déterminées par le GI DRB, la méthodologie utilisée pour définir ces VTR est la même que celle suivie par les groupes d'experts internationaux, c'est à dire l'application à des valeurs expérimentales animales de facteurs de sécurité prenant en compte, par exemple, les incertitudes relatives à :

- la variabilité inter-espèce,
- la variabilité interindividuelle,
- l'utilisation d'un LOAEL au lieu d'un NOAEL…

Ce travail a été réalisé grâce à l'aimable collaboration de Monsieur Hans-Jörg WEIDELI (ECOTOX CONSULTING), Toxicologue du GI DRB.

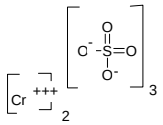
[1] Suite aux modifications adoptées dans la méthodologie française en 2007, la mise en œuvre de calculs d'exposition est aujourd'hui appelée Evaluation Quantifiée des Risques Sanitaires (EQRS)

2.4. Données Ecotoxicologiques

Les données concernant l'écotoxicité (écotoxicité aigüe CE_{50}, et si elles sont disponibles, les valeurs chroniques et subchroniques) disponibles sont également citées dans le présent document.

3. Métaux et apparentés

3.1. Chrome III (sulfate de)

Formule chimique	N°CAS	Toxicité
 $Cr_2(SO_4)_3$	10101-53-8	Sensibilisant cutané Toxique pour le foie et les reins, Tératogène, toxique pour les organes mâles reproducteurs

SYNONYMES :

Sulfate de chrome (III)
Trisulfate de dichrome

JUSTIFICATION :

Le chrome a été pris en compte sous sa forme trivalente. En effet, le chrome haxavalent a été comme oxydant, aboutissant à la formation de chrome trivalent. Par ailleurs, la majorité du chrome(VI) est réduit en chrome (III) en presence de fer, de composés sulfurés réduits et enprésence de matières organiques[11)]. En outre le chrome Cr(VI) ingéré est réduit en chrome (III) dans le foie, réduisant ainsi sa toxicité.
Le sulfate de chrome a été choisi en raison de sa solubilité dans l'eau, et de l'existence de données adaptées.

UTILISATION :

Utilisé pour le tannage du cuir, le chromage, les alliages de chrome, comme additif pour les polymères vinyliques, les pigments verts, les encres et les peintures et comme catalyseur. [(4)]

Utilisé comme engrais pour le raisin. [(4)]

Le chrome (III) est essentiel pour le métabolisme du glucose, des protéines et le métabolisme des graisses. [(6)]

LIMITES D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE :

MAK (Allemagne) 2003 :	Cr(VI) : Canc. Cat 2 / Cr(III) : non cancérogène
ACGIH (2001) :	Cr(VI) : 0,05 mg/m^3 air (cancérogène humain A1) Cr(III) : 0,5 mg/m^3 air (A4 non classifiable comme cancérogène humain)
RU (8h-TWA) :	0,5 mg/m^3 air (Cr(III))

GRANDEURS PHYSICO-CHIMIQUES CARACTERISTIQUES ET COMPORTEMENT ENVIRONNEMENTAL

Solubilité	1-10 mg/l (25°C)
Masse moléculaire	392,18 g/mole [4]
Densité/eau	3,012 g/cm3 (25°C) [4]
Point de fusion	226 °C [1]
Point d'ébullition	
Pression de vapeur	
log Pow	-
Constante de Henry :	
pKa Constante de dissoc.	
Code SMILES	S(=O)(=O)([O-])[O-].S(=O)(=O)([O-])[O-].S(=O)(=O)([O-])[O-].[Cr+3].[Cr+3]
1ppm	
Densité de vapeur	
Demi-vie atmosphérique	

CLASSIFICATION ET ETIQUETAGE :

ACGIH (2005) :	A4 : non classifiable comme cancérogène humain [4]
US EPA, IRIS (1998) :	Groupe D : non classifiable comme cancérogène humain [8]
IARC (1990):	Groupe 3 : non classifiable comme cancérogène humain [8]
UE :	Aucune classification et aucun étiquetage concernant le $Cr_2(SO_4)_2$

TOXICOLOGIE :

Les ions chrome (III) et chrome (IV) présentent une toxicité différente et un comportement de répartition et d'accumulation différent chez les mammifères : les deux ions chrome doivent donc être traités différemment à un certain degré[4].

Dans le corps, le chrome (VI) est réduit efficacement en chrome (III), réduisant ainsi le potentiel d'effets cancérogènes. (Il n'a pas été détecté de chrome (VI) dans les urines des travailleurs exposés exclusivement au Cr(VI)). Le processus de réduction peut être important pour ses effets cancérogènes. [4]

L'absorption de Cr(III) est généralement faible quelle que soit la voie d'exposition, la répartition atteint principalement le foie et les reins, mais également les poumons et les glandes surrénales. L'excrétion se fait partiellement par l'urine, partiellement par la bile et les fèces. [9]

Cancérogénicité :	Cr(III) : non cancérogène [5] Cr(VI) : cancérogène chez les rongeurs et l'homme [5]
Mutagénicité :	Cr(III) : non mutagène [6]
Tératogénicité :	Tératogène et fœtotoxique
Toxicité vis-à-vis de la reproduction :	effets indésirables pour le sperme et les testicules
Effets locaux :	irritant pour la peau, les yeux, le système respiratoire, dermatite de contact causée par une sensibilisation de la peau [4]
Effets toxiques :	sensibilisation cutanée [4]

DONNEES TOXICOLOGIQUES :

TD(faible) Subchronique, Orale :	étude chronique orale chez le rat : NOAEL=0,46 mg/kg/j, aucune formation de tumeurs [6] Étude de 90 jours chez le rat (orale) avec gavage d'oxyde de Cr(III) NOAEL= 72 mg/kg/j (avec réduction du poids du foie et de la rate à des doses supérieures. [9]
TD (faible) Aiguë, Orale :	
LD50, Orale :	50-70 mg/kg (homme) [8] 11 260 mg/kg (rat, comme acétate) [9]
TD (faible) Aiguë, Cutanée :	215 mg/kg (lapin, intraveineuse) [1]
LD50, Cutanée :	

LC50, Inhalation :

aiguë	TD(faible)= 0,01 mg/m^3 air (irritation nasale) [9]
subchronique/chronique	TD(faible)= 0,002 mg/m^3 air (perforation de la cloison nasale [9]

TD (faible) Cancérogénicité : Les souris ont reçu 3 injections en 8 semaines avec 160, 400, 800 mg/kg : après 30 semaines, les animaux ont été tués et analysés. Aucune augmentation des tumeurs n'a été observée par comparaison avec les témoins. [4]

Cr(III) comme sulfate ou chlorure n'était pas cancérogène dans plusieurs études menées chez les rats et les souris avec différentes voies d'exposition [5]

Cr (VI) a induit des tumeurs chez les rongeurs par le biais de différentes voies d'exposition, mais il semble qu'il soit un Cancérogène faible [5]

Chez l'homme, un risque excessif de cancer du poumon a été observé lors d'études épidémiologiques, dû au Cr(VI). [5]

Une étude orale la vie durant réalisée chez la souris avec 0 et 1 mg/kg/j n'a montré aucune augmentation des tumeurs du poumon et autres tumeurs. [7]

Une étude orale la vie durant réalisée chez le rat avec 0 et 0,265 mg/kg/j n'a montré aucune induction des tumeurs du poumon et autres tumeurs. [7]

TD(faible) Tératogénicité : Une forte exposition aux chromates entraîne des effets tératogènes (déformations du tube neural, mort fœtale) [5]

TD (faible) Reproduction : Les souris exposées à 3,5 mg/kg/j (orale) pendant 35 jours ont montré une réduction du nombre des spermatides et des effets indésirables sur les tubules séminifères ; pour 14 mg/kg/j, la morphologie du sperme a été modifiée[8]

Mutagénicité chez les bactéries :	Test de Ames : négatif [2] E.coli : négatif [10]
Mutagénicité cellules animales :	Test SCE : négatif (3) Formation d'adduits d'ADN : positif [10] Test aberr. chromos. : équivoque [10]
Mutag. « in vivo » :	Aberration chromosomique in vivo : négative (3) Test SCE chez l'homme : Positif avec Cr(VI) [5]

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE :

VTR à seuil de dose

VTR orale à seuil :
<u>TDI orale (à seuil) = 0,005 mg/kg/j (par RIVM, 2001)</u> [6]
Basé sur un NOAEL= 0,46 mg/kg/j lors d'une étude orale la vie durant chez le rat (lésions rénales) ; en appliquant un SF=100 (10 pour l'extrapolation inter-espèce, 10 pour les sous-populations humaines sensibles). <u>Cette valeur s'applique aux composés Cr(III) solubles</u>.

RfD orale (à seuil) = 1,5 mg/kg/j (par US EPA IRIS, 1998) [8]
Basé sur une étude orale la vie durant chez le rat avec un NOAEL =1 800 mg/kg/j d'oxyde de Cr(III), correspondant à 1468 mg de chrome, et en appliquant un SF=1000 (10 pour l'extrapolation inter-espèce, 10 pour les sous-populations humaines sensibles, 10 pour le manque de données sur les autres paramètres toxicologiques finaux). Cette valeur semble plutôt s'appliquer aux composés Cr(III) insolubles.
RfD orale (à seuil) = 1,0 mg/kg/j (par RAIS, 1992) [9]
Basé sur un NOAEL = 1470 mg/kg/j (étude chronique sur l'eau potable chez le rat) et en appliquant un SF=1000 (10 pour l'extrapolation inter-espèce, 10 pour les sous-populations humaines sensibles, 10 pour le manque de données sur les autres paramètres toxicologiques finaux), identique à l'étude d'IRIS

VTR dermale à seuil :
Aucune VTRdermale n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.

VTR inhalation à seuil :
TCA inhalation (à seuil) = 0,06 mg/m^3 air (par RIVM, 2001) [6]
Basé sur un NOAEC = 2 mg/m3 air chez les rats pour les composés de Cr(III) insolubles, et en appliquant un SF= 30 (10 pour l'extrapolation inter-espèce, 10 pour les sous-populations humaines sensibles) et un NOAEC chez l'homme = 0,6 mg/m3 air et en appliquant un SF=10.
Voie non retenue car la substance est peu volatile aux températures ordinaires.

La valeur retenue pour la RfD orale est celle du RIVM car elle est basée sur une étude sur des rats exposés à un sel de chrome soluble, comparativement aux valeurs IRIS et RAIS provenant d'expositions à des sels de chrome insolubles.

Le chrome n'intervient pas dans les scénarios d'exposition par inhalation. Il n'est pas volatile et ne pourrait être inhalé que sous forme de poussières, voie non pertinente dans l'EDR.

VTR sans seuil de dose

Les valeurs pour le Cr(VI) sont éludées pour les raisons données plus haut.

ERU oral (sans seuil) : Aucun ERU oral pour le Cr(III) n'a été établi par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.

ERU dermal (sans seuil) : Aucun ERU dermal pour le Cr(III) n'a été établi par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.

ERU inhalation (sans seuil) : Aucun ERU dermal pour le Cr(III) n'a été établi par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.

DONNEES ECOTOXICOLOGIQUES :

LC50, Poisson :	
LC (faible), Poisson :	>313 mg/l (Brachydario r., 30 jours, NOEC) [8] supérieur à 0,05 mg/l (Pimephales, 30 jours ELS) [8]
LC50, Daphnie :	
LC (faible), Daphnie :	NOEC = 3,4 mg/l (21 jours, reproduction) [8]
EC50, Algues :	
LC (faible), Algues :	NOEC= >0,313 mg/l (Scenedsmus s., 24h) [8]

EC50, Bactéries :	5,9 mg/l [8]
TC(faible), Eisenia :	32 mg/kg sol (sec) (NOEC, 21 jours) [8]
Bio-, Photodégradation :	
Bioaccumulation :	BCF = 260 – 800 (poisson) [8] BCF = 500 – 2800 (clams, Mytilus) [8] BCF = 12 000 – 130 000 (phytoplancton) [8]
PNECeau	0,0047 mg/l [Cr(III)] INERIS [8]
PNEC sol	3,2 mg/kg sol (humide) [Cr(III)] INERIS [8]

Absorption quotidienne acceptable de Cr(III) : 125 mg/personne/jour (US EPA, 1984) [4]

RÉFÉRENCES :

(1) CHEMIDPLUS: http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/ProxyServlet?objectHandle=Search&actionHandle=getAll3DMViewFiles&nextPage=jsp%2Fcommon%2FChemFull.jsp%3FcalledFrom%3Dlite&chemid=010101538&formatType=_3D

(2) TOXNET CCRIS: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+ccris_:@term+@rn+10101-53-8

(3) TOXNET GENETOX: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+genetox: @term+@rn+@rel+"10101-53-8

(4) TOXNET HSDB: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+hsdb:@term +@rn+@rel+10101-53-8

(5) IARC Monograph vol 49 : http://monographs.iarc.fr/ENG /Monographs /vol49/volume49.pdf

(6) RIVM, Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels.(2001). http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/711701025.pdf

(7) CARCINOGEN POTENCY DATA BASE: http://potency.berkeley.edu/chempages/CHROMIUM%20(III)%20ACETATE.html

(8) INERIS, Fiche Toxicologique (2005): http://chimie.ineris.fr/en/LesPDF/MetodExpChron/chrome.pdf

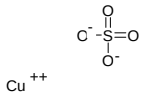
(9) RAIS : http://rais.ornl.gov/tox/profiles/chromium.shtml

(10) US EPA (IRIS) : toxicologicla Review : http://www.epa .gov/iris/toxreviews/0028-tr.pdf

(11) Palmer, CD. And Wittbrodt, PR. (1991). Processes affecting the remediationof chromium –contaminated sites. Environmental Health Perspectives 92, 25-42. http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1519387

(12) Australian Government: Chromium fact sheet: http://www.npi.gov.au/database/substance-info/profiles/24.html#sourcesof

3.2. Cuivre (sulfate de)

Formule chimique	N°CAS	Toxicité
 $CuSO_4$	7758-98-7	Clastogène avec un seuil, toxique pour le foie et les reins, teratogène anémie hémolytique, tachycardie, hématurie, corrosif pour la muqueuse gastrique

SYNONYMES :

Sulfate de cuivre (II)
Cuivre bleu

JUSTIFICATION

Le sulfate a été choisi en raison de sa forte solubilité dans l'eau et d'une base de données adaptée.

UTILISATION :

Utilisé comme fongicide, bactéricide, conservateur du bois, médicament émétique pour l'homme, pour utilisation industrielle [(1)].

Sel inorganique sous forme déshydratée. Il est présent dans une variété de produits ménagers [(5)].

CLASSIFICATION ET ETIQUETAGE :

UE (1995)	Xn, N ; R22 R36/38 R50-53
IARC (1987) :	Groupe 3 : non classifiable comme cancérogène humain [(7)]
US EPA (IRIS) (1991) :	Groupe D : non classifiable comme cancérogène humain [(7)]

LIMITES D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE :

MAK (Allemagne) (2003) :	1 mg/m^3 air (établi pour le cuivre)
ACGIH (82001)	0,2 mg/m^3 air (établi pour le cuivre métallique).
France, VME:	1 mg/m^3 air (pour les poussières) [7]

GRANDEURS PHYSICO-CHIMIQUES CARACTERISTIQUES ET COMPORTEMENT ENVIRONNEMENTAL

Solubilité	200 g/l (20°C) [3]
Masse moléculaire	159,50 g/mole [5]
Densité/eau	2,3 g/cm^3 (20°C) [3]
Point de fusion	226 °C [1]
Point d'ébullition	650 °C Décomposition [3, 5]
Pression de vapeur	
log Pow	-
Constante de Henry :	
pKa Constante de dissoc.	
Formule	[O-]S(=O)(=O)[O-].[Cu+2]
1ppm	
Densité de vapeur	
Demi-vie atmosphérique	

TOXICOLOGIE : :

Le cuivre est un composé inorganique essentiel mais il présente également une toxicité importante pour toute exposition supérieure [5]. Le cuivre est transporté dans l'organisme exclusivement en se liant aux protéines plasmatiques (principalement sérum-albumine). La voie d'excrétion principale est la bile. Une déficience en cuivre peut entraîner la mort et des défaillances hépatiques et rénales. [5]

Un patient a reçu 508 mg de sulfate de cuivre pour le faire vomir après un empoisonnement ; le patient n'a pas réussi à vomir et il est décédé peu de temps après.
Les sels de cuivre sont rapidement absorbés par voie orale mais de manière moins efficace par la voie dermale et par inhalation [6].

Cancérogénicité :	non cancérogène
Mutagénicité :	Clastogène avec seuil (!) [6]
Tératogénicité :	tératogène
Toxicité vis-à-vis de la reproduction :	toxique pour les organes reproducteurs
Effets locaux :	irritant pour la peau, les yeux, le système respiratoire, Corrosif pour la voie gastro-intestinale [5]
Effets toxiques :	anémie hémolytique, tachycardie, hématurie[5], Nécrose hépatique centrilobulaire, atrophie testiculaire [5]

DONNEES TOXICOLOGIQUES :

TD(faible) Subchronique, Orale :	études réalisées sur 90 jours, orale, chez le rat : 32, 225, 551 mg/kg/j : Aucun décès mais hyperkératinose et hyperplasie du pré-estomac, inflammation du foie, lésions rénales. NOAEL= 32 mg/kg [8] Étude de 90 jours chez la souris (orale, avec 173-4157 mg/kg/j) : Quelques décès, diminution du poids corporel à forte dose ; hyperplasie et hyperkératinose du pré-estomac, effets sur les reins. LOAEL= 173 mg/kg [8] 2,1 mg/kg (5 semaines, femme) : nausée, diarrhée, vomissements, hémorragies digestives [15] 20 mg/kg (mouton) pendant 9 semaines a causé une hémolyse et des lésions de l'épithélium tubulaire des reins [5] Étude de 60 jours chez le rat (sous-cutanée) avec des doses journalières de 0,26 mg(=1,3 mg/kg), qui ont entraîné une réduction de l'hémoglobine, une toxicité rénale et hépatique [5] 3,0 mg/kg Cu++ pendant 61 jours (cochon), qui ont entraîné une légère amélioration de la croissance, mais une augmentation du cuivre dans le foie [5] 2 000 ppm (~100 mg/kg sulfate de cuivre, rats, 15 semaines), ont entraîné une grave nécrose du foie et des défaillances rénales [5]

	25 mg/kg (comme le cuivre) de sulfate de cuivre donnés aux rats ont entraîné une réduction de la prise de poids corporel, nécrose du foie et des reins, réduction de l'hémoglobine et des des globules rouges. (5)
	Rats nourris pendant 15 jours (eau potable) de sulfate de cuivre : NOAEL= 26 mg/kg/j (lésions rénales) (5)
TD (faible) Aiguë, Orale :	0,143 mg/kg (chez l'homme) a entraîné des problèmes gastro-intestinaux, maux de tête, nausées, vomissements (5)
LD50, Orale :	300 mg/kg (rat) (1) 369 mg/kg (souris) (1) 857 mg/kg (homme) (1)
TD (faible) Aiguë, Cutanée :	
LD50, Cutanée :	> 1 000 mg/kg (lapin) (3) 1 124 – 2 058 mg/kg (rat) (7)
LC50, Inhalation :	
TC(faible), inhalation :	4,8 mg/m^3 air (hamster, 4h) réduction de l'activité macrophage (5) 8,8 mg/m^3 air (chien, 4 h) : aucun effet (5) Etude de 6 semaines sur des lapins (6h/j, 5j/sem) avec 0,6 mg/m3 air . Aucun effet adverse n'a été observe à cette dose (=NOAEL) (7)
TD (faible) Cancérogénicité :	Étude (orale) chez le rat pendant 40-44 semaines avec des doses de 27 et 80 mg/kg/j : Aucune apparition de tumeur, LOAEL= 27 mg/kg/j (7) Etude de toxicité vie entière (souris) : LOAEL = 4.2 mg/kg/j avec baisse du poids corporel et divers effets sur le foie (7)
TD(faible) Tératogénicité :	Hamsters femelles pleines, dosage réalisé le 8ème jour de gestation, a entraîné des résorptions et des malformations embryonnaires (5)
TD (faible) Reproduction :	Souris femelles nourries en continu de sulfate de cuivre pendant 30 jours, puis les mères accouplées et pleines ont été disséquées le 19ème jour de gestation :

	(Niveaux de dose : 26, 51,7, 77,6, 103,4, 145,2 et 206,8 mg/kg/j) a entraîné une augmentation de la taille de la portée et du développement des petits pour une dose de 51,7 mg/kg/j, mais a entraîné une augmentation de la mortalité fœtale et des malformations pour les doses supérieures ou égales à 104,4 mg/kg/j. (5)
Mutagénicité chez les bactéries :	Test de Ames : négatif (2) Mutations génétiques (soja) : négatif (4)
Mutagénicité cellules animales :	Test de transformation cellulaire : positif (4)
Mutag. « in vivo » :	Saccharomyces (recombinaison mitotique) : négatif (4) Motilité des spermatozoïdes chez les souris : positif (5) Aberrations chromosomiques chez les souris : positif (5)

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE :

VTR à seuil de dose

DJT orale à seuil :
<u>TDI orale (à seuil) = 0,14 mg/kg/j</u> (par RIVM, 1991, 2001) (6)
Basé sur un LOAEL = 4.2 mg/kg chez les animaux expérimentaux, un SF=600, qui conduirait à un TDI oral = 0,007 mg/kg/j. Toutefois, comme cette valeur est inférieure aux besoins quotidiens en cuivre, une valeur plus ancienne de 0,14 mg/kg/j a été adoptée comme TDI (en considérant que nos besoins quotidiens sont de 0,02- 0,05 mg/kg/j).
TDI orale (à seuil) provisoire = 0,05 – 0,5 mg/kg/j (par IPCS INCHEM, 2006) (9)

Basé sur une évaluation globale des données toxicologiques disponibles.

DJT dermale à seuil :
Aucune VTRdermale n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.

VTR inhalation à seuil :
TCA inhalation = 0,001 mg/m3 air (par RIVM, 1991) [6]
Basé sur un NOAEC= 0,6 mg/m3 chez les lapins (étude subaiguë) avec un SF=600 (10 pour l'extrapolation inter-espèce, 10 pour les sous-populations humaines sensibles, 6 pour la correction temporelle) . Aucun effet toxique n'a été observe dans cette étude [7]

TCA inhalation = 0,0005 mg/m3 air (par RIVM, 2001)
Basé sur la même étude que celle de 1991, mais avec un SF plus élevé.

La valeur retenue pour la VTR orale est celle du RIVM (0,14 mg/kg/j), considérant le fait que le cuivre est un métal indispensable au corps humain à des doses de 20 à 50 µg/kg poids corporel /jour.

Le cuivre n'intervient pas dans les scénarios d'exposition par inhalation. Il n'est pas volatile et ne pourrait être inhalé que sous forme de poussières, voie non pertinente dans la présente EDR.

VTR sans seuil de dose

ERU oral : aucun ERU oral n'a été établi par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.

ERU dermal : aucun ERU dermal n'a été établi par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.

ERU inhalation : aucun ERU inhalation n'a été établi par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.

DONNEES ECOTOXICOLOGIQUES :

LC50, Poisson :	0,75 mg/l (96 h) [3] 0,286 mg/l (saumon, 96 h) [5]
LC (faible), Poisson :	15 mg/l (poisson, 45 jours) n'a entraîné aucun effet significatif. [5] 0,015 mg/l (saumon, reproduction, 21 jours) [5]
LC50, Daphnie :	0,0065 mg/l (48h) [5]
LC (faible), Daphnie :	0,0014 mg/l (21 jours reproduction) [5]

EC50, Algues :	0,07 mg/l (21 jours, Chlorella) [5]
LC (faible), Algues :	0,016 mg/l (chlamydomonas, 72 h) [7] 0,010 mg/l (9 jours, Oocystus) [7]
TC (faible) moucheron, insecte :	0,08 mg/l (=NOEC), 0,37 mg/l, a entraîné 50% de troubles de la reproduction [5]
TC faible, Eisenia :	0,032 mg/kg sol sec [7]
EC50, Bactéries :	
Bio-, Photodégradation :	
Bioaccumulation :	BCF = 18 – 950 [7]
Demi-vie dans l'eau :	
Demi-vie dans l'eau (photodégrad) :	
Demi-vie dans les sols :	
PNECeau	0,0008 / 0,0016 mg/l (eau marine / doux) INERIS
PNEC Sédimens	0,8 mg/kg (sec) INERIS
PNEC sol	2,7 mg/kg (sec) INERIS

Absorption quotidienne humaine moyenne : 0,9 – 2,2 mg/jour (5)

Norme fédérale US eau potable : 1,3 mg/l (1993) [5]

RÉFÉRENCES :

(1) CHEMIDPLUS: http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/ProxyServlet?objectHandle=DBMaint&actionHandle=default&nextPage=jsp/chemidlite/ResultScreen.jsp&TXTSUPERLISTID=007758987

(2) TOXNET CCRIS: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+ccris:@term+@rn+7758-98-7

(3) EU IUCLID Data Set : http://ecb.jrc.it/IUCLID-DataSheets/7758987.pdf http://ecb.jrc.it/esis/index.php?GENRE=CASNO&ENTREE=7758-98-7

(4) TOXNRT GENETOX: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+genetox: @term+@rn+@rel+"7758-98-7

(5) TOXNET HSDB : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+hsdb:@term+@rn+@rel+7758-98-7

(6) RIVM: Re-evaluation of Human-toxicological maximum permissible risk levels. http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/711701025.pdf

(7) INERIS Fiche Toxicologique: http://chimie.ineris.fr/ en/LesPDF/ MetodExpChron/cuivre.pdf

(8) NTP TOX-29: http://ntp-apps.niehs.nih.gov/ntp_tox/index.cfm_?_fuseaction =abstracts.abstract&chemical_name=Cupric%20Sulfate&cas_no=7758-99-8 & study _no=C62191B&test_type=Short-Term&study_length=13%20Weeks &abstract_url=072D0AF9-B420-1B42-AF5C0BE3036DC181&next= shorttermbio assaydata .datasearch

(9) IPCS INCHEM: http://www.inchem.org/documents /jecfa/jecmono /v17je31.htm

3.3. Mercure

Formule chimique	N°CAS	Toxicité
Hg	7439-97-6	Immunotoxique, toxique pour les reins, les poumons et le sang, clastogène.

Les VTR du Mercure sous forme métal ne sont utilisées que pour l'exposition par inhalation

SYNONYMES

Vif argent
Mercure élémentaire

UTILISATION

Élément argenté métallique qui existe à l'état liquide à température ambiante. Il a comme symbole atomique Hg (de hydrargyrum, argent liquide), nombre atomique 80 et poids atomique 200,59.

Le mercure est utilisé dans de nombreuses applications industrielles et ses sels ont été utilisés thérapeutiquement en purgatifs, antisyphilitiques, désinfectants et astringents. Il peut être absorbé par la peau et les muqueuses, ce qui entraîne un empoisonnement au mercure. En raison de sa toxicité, l'utilisation clinique du mercure et des produits mercuriels diminue [(2)].

Le Hg existe à l'état naturel dans les volcans, les vapeurs terrestres, la combustion de carburants et l'eau. Il est utilisé pour les obturations dentaires (amalgames), les électrodes et pour de nombreuses utilisations industrielles [(5)].

CLASSIFICATION ET ETIQUETAGE :

Allemagne TRGS 900 :	Cat 3B carcinogène (2003)
EU :	T; R23 - R33 - N; R50-53
EPA (US) IRIS :	Cat D : non classifiable comme carcinogène humain (2000) [(5)]
IARC :	le Hg élémentaire est classé dans le groupe 3 (non classifiable comme carcinogène pour l'homme) (1993) [(5)]

LIMITES D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE :

ACGIH TLV (8h-TWA) :	0,025 mg/m^3 air (2001)
Allemagne, valeur MAK :	0,1 mg/m^3 air (2003)
Allemagne, valeur BAT :	0,1 mg/l urine (2003)
OSHA standard :	0,05 mg/m^3 air
OSHA PEL :	0,01 mg/m^3 air
UK :TWA (8 heures) :	0,025 mg/m^3 air
NIOSH limite d'expo. :	0,05 mg/m^3 air (10h)
France (VME) :	0,05 mg/m^3 air (1982)

GRANDEURS PHYSICO-CHIMIQUES CARACTERISTIQUES ET COMPORTEMENT ENVIRONNEMENTAL

Solubilité	<1 mg/l (25°C) [5]
Masse moléculaire :	200,59 [2]
Densité/eau	13,53 (25°C) [5]
Point de fusion	-38,87 °C [5]
Point d'ébullition	356,73 °C [5]
Pression de vapeur	2 x 10^{-3} mm Hg (25°C) [5] / 0,26 Pa
log Pow	-
Constante de Henry :	729,36 (20°C) [10]
pKa Constante de dissoc.	Non applicable
Formule brute	Hg
1ppm	=8,34 mg/m^3 air [10]
Densité de vapeur	6,93
Demi-vie atmosphérique	

TOXICOLOGIE

Le mercure métallique est absorbé par inhalation et par les voies gastro-intestinales (uniquement 1-5%). Il est éliminé principalement par l'urine, une petite partie par les fèces (demi-vie d'élimination de 35-50 jours) [11]. Il traverse la barrière placentaire et passe dans le lait maternel.

Comme il est retenu pendant quelques jours dans les reins, le rein est l'organe cible présentant des effets primaires en dehors du système nerveux central [8, 12]. Une fois absorbé, le mercure métallique et inorganique entre dans un cycle d'oxydation-réduction. Le mercure métallique est oxydé en cations inorganiques divalents dans les globules rouges et dans les poumons chez l'homme et l'animal. Des études suggèrent que le foie est un site supplémentaire d'oxydation

Une fois absorbé par l'organisme, Hg passe de la forme métallique à la forme de sel tel que $HgCl_2$, pour circuler dans l'organisme et être éliminé.

On ne trouve généralement pas de mercure dans l'eau, il faut donc établir des données environnementales avec les sels de mercure inorganiques. Quelques données sont disponibles sur la toxicité orale du mercure métallique dans la mesure où ce composé est très volatil et donc, est généralement inhalé et non ingéré. Les quelques données disponibles sont indiquées ici.

Cancérogénicité : non carcinogène [14]

Mutagénicité : clastogène dans les cellules sanguines périphériques

Tératogénicité : peut entraîner des anomalies du SNC chez l'embryon en développement [13]

Toxicité vis à vis de la reproduction : peut entraîner une augmentation des taux d'avortement spontané [13]

Effets locaux : des allergies cutanées peuvent se développer lors d'expositions dermiques répétées [13]
Anorexie, vomissement [14]

Effets toxiques : effets sur le système nerveux central [2]
effets indésirables sur le système immunitaire chez l'homme [2], effets indésirables sur le cristallin [5]
Pneumonite, troubles des fonctions pulmonaires [11]

DONNEES TOXICOLOGIQUES

TD(faible) Subchronique, Orale :	pas d'effet sur le système immunitaire chez des sujets sains travaillant pendant 19 mois dans une mine de mercure (exposition inférieure à 0,05 mg/g créatinine dans l'urine) (3) Les travailleurs exposés à 0,05-0,1 mg Hg/m^3 air pendant plusieurs mois ont présenté des insomnies, tremblements, une hyper excitabilité, (= LOAEL); à des conc. sup. (0,1-0,78 mg/m^3) des effets indésirables pour le système nerveux ont été reconnus (5) Des chiens exposés à des vapeurs de 0,1 mg/m^3 pendant 83 semaines n'ont pas présenté d'effets sur le SNC ni lésions histologiques des organes. L'exposition à 0,9 mg/m^3 air pendant 12 semaines (chien) a entraîné des lésions cérébrales et rénales sévères (5)
TD(faible) Aiguë, Orale : LD_{50}, Orale :	43 mg/kg (homme) (2)
TD(faible) Aiguë, Cutanée : LD_{50}, Cutanée :	129 mg/kg (homme, 5 h) (2)
LC_{50}, Inhalation :	27 mg/m^3 air (rat) (9)
TD(faible), inhalation.	0.15 mg/m^3 air (femme, 46 jours) (2) 29 mg/m^3 air (lapin, 30 h) (2) 44.3 mg/m^3 air (man, 8 h) (2)
TD (faible) Cancérogénicité :	études chroniques chez les rongeurs (rat, NTP 1993) NOAEL de 0,23 mg/kg/j (effets rénaux rapportés). Aucun effet carcinogène n'a été observé (9) L'exposition de rats, lapins et chiens à 0,1 mg/m^3 air (7h/j, 5j/s, 72-83 semaines) n'a pas mis en évidence de lésions microscopiques des reins et tissus nerveux (=NOAEL) (12, 14)

	Etudes de 7-24 ans (homme) NOAEL= 0,014 mg/m^3 air (performances réduites dans les tests neurocomportementaux) (14)
TD(faible) Tératogénicité :	étude de tératogénicité chez le rat par inhalation (0.1, 0.5, 1 mg/m^3 air), augmentation du taux d'absorption à 0,5 et 1 mg/m^3 air) NOAEL= 0,1 mg/m^3 (5, 10)
TD(faible) Reproduction :	pas d'effets indésirables rapportés sur la reproduction
Mutagénicité chez les bactéries :	Test de Ames : positif (4)
Mutagénicité cellules animales :	Aberrations chrom. : positif (5)
Mutag. "in vivo" :	Des aberrations chrom dans les cellules du sang périphérique ont été observées chez l'homme (14)

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE :

VTR à seuil de dose

DJT orale à seuil :
DJTorale (à seuil) = 0,00061 mg/kg/j (par WHO/OMS, 1989) (9)
Basé sur une étude épidémiologique humaine.

<u>RfD oral (à seuil) = 0,0003 mg/kg/j (par RAIS, 1995)</u> (11)
La RfD orale subchronique et chronique de 0,0003 mg/kg/j pour le chlorure mercurique est basée sur une glomerulonephritis immunologique (EPA 1996). Une LOAEL de 0,63 mg/kg/j pour le chlorure mercurique a été déterminée (EPA 1987). Un SF=1000 a été appliqué à une LOAEL de 0,63 mg/kg/j. La RfD résultante a été jugée élevée par l'EPA.

DJT oral (à seuil) = 0,002 mg/kg/j (par RIVM, 2000) (9, 10)
Basé sur un NOAEL à long terme chez le rat = 0,23 mg/kg/j (NTP) et en appliquant un SF= 100 (10 pour l'extrapolation interespèces, 10 pour les sous-populations humaines sensibles) (néphrotoxicité comme paramètre sensible).

DHTP oral (pour le mercure total) = 0,005 mg/kg/j (par OMS/WHO, 2004)
L'origine n'est pas claire, mais la valeur est proche de la DJT du RIVM.

DJT dermale à seuil :
Aucune VTRdermale n'a été établie par une organisation de réglementation ou un organisme reconnu.

DJT inhalation à seuil :

DJT inhalation (à seuil) = 0,0003 mg/m^3 air (par IRIS EPA, 1995) [6, 10]
Basé sur une étude épidémiologique humaine ave un LOAEL= 0,009 mm/m^3 air et en appliquant des calculs appropriés pour une exposition permanente et un SF= 30. Les effets déterminants étaient les troubles neurologiques. .

DJT inhalation (à seuil) = 0,0002 mg/m^3 air (par ATDSR, 1999) [6, 10, 14]
Basé sur une étude épidémiologique professionnelle chez l'homme réalisée par Fawer et al (1983) avec un LOAEL= 0.0062 mg/m3 air, et des calculs appropriés pour une exposition continue et en appliquant un SF= 30 pour compenser les valeurs relatives aux sous-populations humaines sensibles et pour l'ajustement temporel. Les effets les plus sensibles étaient les effets sur le système nerveux.
DJT (TCA) inhalation (à seuil) = 0,0002 mg/m^3 air (par RIVM, 2000) [6]
Basé sur la même étude chez l'homme utilisée par l'ATDSR, et en appliquant un SF=30, avec des effets les plus sensibles sur le système nerveux.

REL inhalation (à seuil) = 0,00009 mg/m3 air (par OEHHA, 2003) [10]
Basée sur plusieurs études épidémiologiques humaines sur des travailleurs exposés à des vapeurs métalliques, avec une attention particulière sur les effets neurologiques. Toutes les études ont conduit à un NOAEL = 0,025 mg/m3 air (exposition 8h/j, 5j/sem, pendant 14 ans), avec une correction temporelle et un facteur de sécurité SF= 100.

Pour l'expositin par voie orale (ingestion d'eau), les données retenues sont celles relatives au chlorure mercurique (cf. § 3.4).

La VTR inhalation retenue est celle de l'US-EPA (IRIS) (=0,0003 mg/m3 air) qui est basée sur une étude épidémiologique humaine. Cette valeur n'est que légèrement supérieure à celle de l'OEHHA.

VTR sans seuil de dose

Aucune VTR sans seuil n'a été établie par une organisation de réglementation ou un organisme reconnu. En raison du manque de données de carcinogénicité, le GIDRB n'a pas établi ces valeurs.

DONNEES ECOTOXICOLOGIQUES

LC_{50}, Poisson :	0,35 mg/l (96h) [5]
LC(faible), Poisson :	
LC_{50}, Daphnie :	
LC(faible), Daphnie :	
EC_{50}, Algues :	
EC_{50}, Bactéries :	
Plantes terrestres (EC50) :	
Bio-, Photodégradation :	
Bioaccumulation :	BCF = 150 – 13000 (sous forme de sel) [10] Pas d'accumulation dans les légumes (pantes) [10]
Demi-vie dans l'eau :	
Demi-vie dans l'eau (photodégrad) :	
PNECeau	non applicable
PNECsol	non applicable
Demi-vie chez l'homme :	50-70 jours [5]
Demi-vie biologique chez le poisson :	2-3 ans [5]
Norme fédérale eau potable (US) :	0,002 mg/l (1993) [5]
Niveaux dans les eaux souterraines :	0,5 – 15 ng/l [10]

WHO/OMS : eau potable, population générale : 0,001 mg/l (2004)

REFERENCES

(1) PUBCHEM : http ://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?sid=166457

(2) CHEMIDPLUS http ://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/ProxyServlet?objectHandle=DBMaint&actionHandle=default&nextPage=jsp/chemidlite/ResultScreen.jsp&TXTSUPERLISTID=007439976

(3) QUEIROZ ML Immunopharmacol Immunotoxicol. 1997 Nov;19(4) :499-510. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=PubMed&Cmd=ShowDetailView&TermToSearch=9436049

(4) TOXNET CCRIS : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+ccris:@term+@rn+7439-97-6

(5) TOXNET HSDB : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+hsdb:@term+@rn+@rel+7439-97-6

(6) TOXNET IRIS : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+iris:@term+@rn+7439-97-6

(7) ITER : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs +iter:@term+@rn+@rel+"7439-97-6"

(8) IARC Monograph vol. 58, (1997) : http ://monographs .iarc.fr/ENG/Monographs/vol58/volume58.pdf

(9) RIVM : http ://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/711701025.pdf

(10) INERIS : Mercuri et ses dérives : http ://chimie.ineris .fr/en/LesPDF/MetodExpChron/mercure.pdf

(11) RAIS : http://rais.ornl.gov/tox/profiles/mercury_f_V1.shtml and. http://rais.ornl.gov/tox/profiles/mercury_f_V1.shtml#t34

(12) CICAD Document : http ://www.who.int/ipcs/publications /cicad/en/cicad50.pdf

(13) NEW JERSEY : Hazardous substance fact sheet : Dept Health & senior services (2007)

(14) ATDSR, Toxicological Profile of Mercury. March 1999

3.4. Mercure (chlorure de)

Formule chimique	N°CAS	Toxicité
$HgCl_2$	7487-94-7	Mutagène, éventuellement carcinogène chez le rat, toxique pour les reins, les poumons et le SNC.

JUSTIFICATION:

Les données toxicologiques relatives au chlorure mercurique sont utilisées pour les calculs de risques concernant l'expostion par voie orale (ingestion d'eau). Il est improbable de rencontrer le mercure sous forme organique dans la décharge puisqu'il n'a pas été utilisé sous cette forme dans l'industrie chimique ni dans aucune autre industrie dans le secteur. Le méthyl-mercury peut être formé dans les sediments des estuaires par action bactérienne. La formation de methyl-mercury en conditions anaérobies se fait à un rythme similaire à celui de la déméthylation du méthyl-mercure, donc aucun enrichissement significatif en methyl-mercury n'est à attendre dans les décharges à faible population bactérienne. En conséquence il est bien fondé de rencontrer le mercure essentiellement sous forme de sels dans les eaux au droit et en aval de la décharge [11, 12].
Le chlorure mercurique a été retenu en raison de sa forte solubilité dans l'eau et de l'existence de données adaptées.

SYNONYMES :

Calochlor
Chlorure mercurique, Dichloromercure
Perchlorure de mercure, Dichlorure de mercure

UTILISATION :

Utilisé dans le passé comme anti-infectieux (médicament topique) [4]. Conservation du bois et d'échantillons anatomiques : thanatopraxie, brunissage et gravure de l'acier et du fer, intensificateur en photographie, réserve en blanc dans l'impression sur tissu, tannage du cuir, dépolarisant de piles sèches, dépôt électrolytique d'aluminium, mordant pour fourrures de lapin et de castor, encre en mercurographie, réactif en chimie analytique, autres composés de Hg pour extraire l'or du plomb, procédés de lanterne magique, coloration du bois et des végétaux rose ivoire, médication : antiseptique topique, désinfectant ; médications (médecine vétérinaire) : caustique, antiseptique, désinfectant [4]

Les émissions naturelles annuelles dans l'air sont calculées à 2700-6000 tonnes [10]

CLASSIFICATION ET ETIQUETAGE :

EU :	T+; R28 T; R48/24/25 C; R34 N; R50-53.
EPA :	Groupe C. éventuellement carcinogène pour l'homme (2000)
IARC :	Groupe 3 (non classifiable comme carcinogène humain) (1993);
ACGIH :	non classifiable comme carcinogène humain (Group A4) (2005)

LIMITES D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE :

OSHA EL (8h-TWA) :	0,05 mg/m^3 air (1997)
ACGIH 8h-TWA :	0,025 mg/m^3 air (2005)
RU Indice d'exposition biologique :	0,035 mg/g créatinine (in urine) (2005)

GRANDEURS PHYSICO-CHIMIQUES CARACTERISTIQUES ET COMPORTEMENT ENVIRONNEMENTAL

Solubilité	69000 mg/l (20°C) [4]
Masse moléculaire :	271,495 gm/mole [1]
Densité/eau	5,6 (20°C) [4]
Point de fusion	277 °C [4]
Point d'ébullition	302 °C [4]
Pression de vapeur	1 mm Hg (à 132°C) [4]
log Pow	-
Constante de Henry :	7,036 . 10^{-05} atm m^3/mole (20°C) [4, 9]
pKa Constante de dissoc.	
Formule brute	
1ppm	
Densité de vapeur	5,4 g / cm^3 [4, 9]
Demi-vie atmosphérique	

TOXICOLOGIE :

Le $HgCl_2$ a un effet fatal sur l'épithélium tubulaire rénal. [4]

Le $HgCl_2$ est faiblement absorbé (10%) par les voies gastro-intestinales et peu après, accumulé dans les tubules convolutés proximaux des reins, entraînant un dysfonctionnement des tubules, et une défaillance rénale[4] La demi-vie biologique des sels de Hg est d'environ 40 jours chez l'homme [10].

10 mg/m^3 air peuvent constituer une menace immédiate et aiguë pour la vie humaine [4]. Contrairement au mercure élémentaire, l'absorption pulmonaire est minime mais l'absorption par voie gastro-intestinale est élevée mais dépend du pH intestinal, l'absorption dermale est faible mais peu être significative. L'élimination s'effectue principalement par l'urine sous forme de cations divalents, comme pour le mercure élémentaire qui est également oxydé en cations divalents [7].

Cancérogénicité :	certaines preuves de carcinogénicité pour l'animal [4]
Mutagénicité :	mutagène
Tératogénicité :	tératogène chez les rongeurs
Toxicité vis à vis de la reproduction :	inhibition de la spermatogenèse à 1 mg/kg/j [4] effets sur l'éclosion des cailles du Japon [4]
Effets locaux :	irritation cutanée après exposition prolongée
Effets toxiques :	nécrose tubulaire proximale dans les reins chez le rat [7] Effets indésirables sur le système immunitaire [7] Effets cardiovasculaires et protéinurie observés chez l'homme après ingestion de $HgCl_2$ [7, 9]

DONNEES TOXICOLOGIQUES :

TD(faible) Subchronique, Orale :	Souris recevant 3, 15, 75 mg/kg pendant 7 semaines : petits changements du poids corporel et du poids des organes mais modifications significatives des paramètres immunotoxiques et biochimiques à 75 mg/kg[4] étude sur 4 semaines par v. orale chez le rat avec LOAEL= 1,1 mg/kg /j entraînant des effets rénaux, augmentation du poids du foie[7]

	étude de 26 semaines chez le rat, dans l'eau de boisson (80, 0.23, 0.46, 0.93, 1.9, 3.7 mg/kg/j), gavage, une néphropathie s'est avéré le paramètre le plus sensible (NOAEL= 0,23 mg/kg/j) (NTP, 1993) [7]
TD(faible) Aiguë, Orale :	18 mg/kg (femme), modifications gastro-intestinales [2] 20 mg/kg (lapin) [2] 29 mg/kg (homme) [2] 10 mg/kg (dog) [2]
LD_{50}, Orale :	25,8 – 77,7 mg/kg (rat) [2, 7, 9] 6 mg/kg (souris) [2]
TD(faible) Aiguë, Cutanée :	
LD_{50}, Cutanée :	41 mg/kg (rat) [2]
LC_{50}, Inhalation :	300 mg/m3 air ((souris, 10 min) [2]
TD (faible) Cancérogénicité :	étude de 2 ans chez le rat avec 0, 2, 5 mg/kg/j, dans l'eau (5j/s, 107 semaines) : carcinomes des cellules thyroïdes, papillomes des cellules squameuses du pré-estomac [3] étude de 2 ans chez la souris dans l'eau (0, 5, 10 mg/kg) : négatif [3] [calculé pour 7j/s : 1,9 et 3,7 mg/kg/j] NOAEL= 3,7 mg/kg/j [7] étude de 2 ans chez le rat, dans l'eau (2.5, 5 mg/kg : négatif [3]
TD(faible) Tératogénicité :	Des souris gravides ont été exposées à des vapeurs de $HgCl_2$ (4h/j, aux jours 9-13 de gestation) : retard de croissance fœtale, anomalies de la formation osseuse à 0,23 et 2,1 mg/m^3 air (NOAEC= 0.02 mg/m^3 air) [4]
TD(faible) Reproduction :	pas de donnée disponible
Mutagénicité chez les bactéries :	Test de Ames : négatif [3]
Mutagénicité cellules animales :	Test de lymphome chez la souris : positif [3] Micronoyaux in vitro : positif [3] Test SCE : positif lymphocytes sanguins humains in vitro : positif [3]
Mutag. "in vivo" :	Test micronoyaux chez le rat : positif [3]

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE :

VTR à seuil de dose

DJT orale à seuil :

DJTorale (à seuil) (TDI) 0,002 mg/kg/j (par RIVM, 2001) [6]
Basé sur un NOAEL = 0,23 mg/kg/j d'une étude subchronique (6 mois) chez le rat (NTP, 1993) mettant en évidence des effets rénaux et en appliquant un SF=100 (10 pour l'extrapolation interespèces and 10 pour les sous-populations humaines sensibles)

RfD oral (à seuil) = 0,0003 mg/kg/j (par US EPA, 1995) [5, 6]
Basé sur la même étude que celle de RIVM, mais en interprétant la valeur de 0,23 mg/kg/j comme LOAEL (sur la base d'effets auto-immunes) et en appliquant un SF=1000 (10 pour l'extrapolation interespèces, 10 pour les sous-populations humaines sensibles, 10 pour l'extrapolation de LOAEL à NOAEL)

MRL orale (à seuil) = 0,002 mg/kg/j (par ATDSR, subchronique, 2001) [7, 9]
Basé sur une étude du NTP (1993) avec un NOAEL=0,23 mg/kg/j chez des rats exposés pendant 26 semaines et ajustée à 7 jours d'exposition par semaine et en appliquant un SF=100 (10 pour l'extrapolation interespèces, 10 pour les sous-populations humaines sensibles).

DJT dermale à seuil :

DJTdermale (à seuil) = 0,0000021 (par RAIS, 2007) [13]
L'origine de cette valeur n'est pas connue.

DJT inhalation à seuil :

VTR inhalation (à seuil) = 0,001 mg/m^3 air (par OMS/WHO, 2000) [7]
Basée sur une étude épidémiologique humaine portant sur un petit nombre de personnes, en appliquant un SFde 20 à un LOAEL de 15-30 µg/m^3 air.
(Calcul : 22.5 µg/m^3 (moyenne) x 1/20 = 1,12.10^{-3} mg/m^3 air).

REL (à seuil) = 0,00009 mg/m^3 air (par OEHHA, 2003) [9]
Basé sur des études épidémiologiques humaines qui ont été interprétées de façon à fournir un LOAEL général de 0,025 mg/m^3 air qui a été ajusté à une exposition ininterrompue pour donner un LOAEL= 0,009 et en appliquant un SF=100 (un facteur 10 est appliqué pour l'utilisation d'un LOAEL et un facteur 10 pour la variabilité au sein de l'espèce humaine).

La VTR orale retenue est celle de l'US-EPA (IRIS) (= 0,0003 mg/kg/j) qui est basée sur les données les plus fiables. La valeur a été calculée pour le mercure sous forme inorganique et métallique..

La VTR dermale du RAIS n'est pas retenue car extrêment faible et pénalisante sans être documentée.

Pour l'expostion par inhalation, c'est la VTR du mercure metal qui a été retenue (cf. § 3.3).

VTR sans seuil de dose

Aucune VTR sans seuil n'a été établie par une organisation de réglementation ou un organisme reconnu bien que le US EPA(IRIS) ait classé le $HgCl_2$ comme carcinogène possible pour l'homme.

DONNEES ECOTOXICOLOGIQUES :

LC_{50}, Poisson :	0,7 mg/l (96h) [4]
	0,088 mg/l (7-8 jours) [4]
LC(faible), Poisson :	0,001 mg/l (14j) [9]
	0,005 mg/l (28 jours) [4]
	0,00031 mg/l (60 jours, NOAEC) [9]
LC_{50}, Daphnie :	0,03 mg/l (48h) [4]
LC(faible), Daphnie :	0,034 mg/l (21 jours) [4]
	0,0017 mg/l (21 jours) [9]
EC_{50}, Algues :	
LC(faible) , algues :	0,00008 mg/l (algues, 15 jours) [4]
	0,010 mg/l (72 h) [4]
EC_{50}, Bactéries :	0,001 mg/l (18 heures NOAEC) [9]
Plantes maritimes (EC50) :	0,01 mg/l (10 jours, algues) a entraîné 10-30% de réduction de croissance) (= LOAEC) [4]
Bio-, Photodégradation :	
Bioaccumulation :	BCF (truite arc-en-ciel) = 5000 [4, 7]
Demi-vie dans l'eau :	
Demi-vie dans l'eau (photodégrad) :	
PNECeau	0,00024 mg/l (INERIS) [9]

PNECsed	9,3 mg/kg (INERIS) [9]
PNEC sol	0,027 mg/kg (INERIS) [9]
Norme fédérale eau potable (SA) :	0,002 mg/l (1993) [4]
Norme française pour l'eau :	0,001 mg/l (2001) [9]
OMS/WHO : norme eau :	0,001 mg/l (2003) [9]

Dans l'eau potable, le Hg est présent en une concentration moyenne de 25 ng/l (5-100) [10]
Aliments : la majeure partie du Hg est présente chez les poissons marins avec 50-1400 ng/g poids frais [10]

REFERENCES

(1) PUBCHEM : http ://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi ?sid =586121

(2) CHEMIDPLUS http ://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/ProxyServlet?objectHandle=DBMaint&actionHandle=default&nextPage=jsp/chemidlite/ResultScreen.jsp&TXTSUPERLISTID=007487947

(3) TOXNET CCRIS : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+ccris:@term+@rn+7487-94-7

(4) TOXNET HSDB : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs +hsdb:@term + @rn+@rel+7487-94-7

(5) IRIS EPA : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs +iris :@term+@rn+7487-94-7

(6) ITER UTILISATIONPA : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+iter:@term+@rn+@rel+"7487-94-7"

(7) ATDSR, Toxicological Profile of Mercury. March 199

(8) CICAD Document : http ://www.who.int/ipcs/publications /cicad/en/cicad50.pdf

(9) INERIS : Mercuri et ses dérives : http ://chimie.ineris.fr/en/LesPDF /MetodExpChron/mercure.pdf

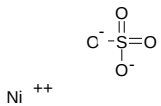
(10) WHO/OMS, Chapter 6.9 Mercury (Air Quality Guideline) , Denmark 2000.

(11) Berkeley University , A. Fuller: Adressing the environmental Mercury problem in watersheds: Remediation in the Guadelupe River watershed, San Jose, Ca. http://socrates.berkeley.edu/~es196/projects/2002final/Fuller.pdf

(12) US-EPA Project for Mercury Sequestration : Remediation of Lake Superior Sediment: W. Arnold. http://www.epa.gov/glnpo/fund/2000/guidreview/040.pdf

(13) RAIS: Toxicity Metadata : http://rais.ornl.gov/cgi-bin/tox/TOX_9801

3.5. Nickel (sulfate de)

Formule chimique	N°CAS	Toxicité
 $NiSO_4$	7786-81-4	Cancérogène pour l'homme, Mutagène (clastogène), Toxique pour le foie, les reins, Toxique pour la reproduction et tératogène, Sensibilisant cutané et respiratoire

SYNONYMES :

Sulfate de nickel (II)

JUSTIFICATION :

Le nickel a été retenu sous sa forme sulfate en raison de sa forte solubilité de ce sel et de l'existence de données adaptées.

UTILISATION :

Le sulfate de nickel est utilisé pour obtenir du Ni métallique, pour le dépôt électrolytique, pour fabriquer des catalyseurs, pour les batteries au nickel. [(2)]

LIMITES D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE :

ACGIH (2001) TWA :	0,1 mg/m^3 air (composés solubles du Ni) A4 0,2 mg/m^3 air (composés insolubles) A1 cancérogène
UK (MEL) :	0,1 mg/m^3 air

GRANDEURS PHYSICO-CHIMIQUES CARACTERISTIQUES ET COMPORTEMENT ENVIRONNEMENTAL

Solubilité	293 g/l (25°C) [2]
Masse moléculaire	154,72 g/mole [2]
Densité/eau	3,68 g/cm3 [2]
Point de fusion	53°C [2, 3]
Point d'ébullition	>840 °C [3, 9]
Pression de vapeur	
log Pow	
Constante de Henry :	
pKa Constante de dissoc.	
Formule	S(=O)(=O)([O-])[O-].[Ni+2]
1ppm	
Densité de vapeur	
Demi-vie atmosphérique	

CLASSIFICATION ET ETIQUETAGE :

MAK (Allemagne) :	Canc. Cat. 1 (cancérogène humain)(2003)
UE :	Carc. Cat. 3; Xn, N ; R40 R22 R42/43 R50-53
(proposition européenne) : 68, 50-	T, N ; R49, 61, 20-22, 38, 42-43, 48-23, 53)

TOXICOLOGIE : :

Le sulfate de nickel est bien absorbé par inhalation et par la voie orale mais il l'est moins efficacement par la voie dermale. [2] Le Ni est éliminé rapidement des poumons, de faibles concentrations s'accumulent même après une exposition la vie durant. L'élimination se fait rapidement chez l'homme par les reins et la voie urinaire.

Le sulfate de nickel se trouve principalement dans le sol et les eaux souterraines, l'inhalation est donc d'importance mineure car il n'existe pas sous forme de poussière. Par conséquent, l'absorption orale et dermale doit être étudiée.

Cancérogénicité : positive lors des	Non cancérogène aux animaux, mais tests de transformation cellulaire (activité de promoteur), mais preuve de cancérogénicité chez l'homme (tumeurs de la cavité nasale) [2]
Mutagénicité :	clastogène in vitro et in vivo
Tératogénicité :	tératogène
Toxicité vis-à-vis de la reproduction :	toxique pour les organes reproducteurs
Effets locaux :	irritant pour la peau et le système respiratoire [2]
Effets toxiques :	Sensibilisation cutanée et sensibilisant pour l'appareil respiratoire humain

DONNEES TOXICOLOGIQUES :

TD(faible) Subchronique, Orale :	Étude de 90 jours, voie orale, chez le rat (11, 17, 22, 28, 33 mg Ni/kg/j) : Décès observé pour les deux niveaux supérieurs de dose, perte de poids pour tous les groupes de dose, LOAEL= 11 mg Ni/kg/j. [2]
TD (faible) Aiguë, Orale :	
LD50, Orale :	61- 112 mg/kg (rats) : ataxie, gonflement des membres [exprimé en Ni] [2]
TD (faible) Aiguë, Cutanée :	
LD50, Cutanée :	500 mg/kg (rat, intrapéritonéale) [1] 33 mg/kg (lapin, sous-cutané) [1]
LC50, Inhalation :	0,046 mg/m^3 (rat, 168 h) [3]
TC faible, inhalation :	382 mg/m3 (Homme) [9]
TC faible, inhalation, dose renouvelée :	Étude de 16 jours chez le rat par inhalation avec 0,7, 1,4, 3,1, 6,1, 12,2 mg Ni/m^3 air (6h/j, 5j/s, 12 expositions) : mortalité à forte dose, réduction de la prise de poids corporel dans tous les groupes, augmentation du poids des poumons, inflammation et dégénérescence de l'épithélium des poumons, LOAEC= 0,7 mg/m^3. [NTP,1996] [2, 11]

	Étude de 13 semaines par inhalation chez les rats (0,027, 0,056, 0,11, 0,22, 0,44 mg Ni/m^3 ; LOAEC= 0,056 mg/m^3 air. Effets sur les ganglions lymphatiques, macrophages, atrophie de l'épithélium olfactif. [2]
TD (faible) Cancérogénicité :	Étude de 2 ans par inhalation chez les rats (0,027, 0,056, 0,11 mg Ni/m^3 air, 6h/j, 5j/s, 104 s) : effets indésirables uniquement sur les poumons, lésions inflammatoires, hyperplasie de macrophages, fibrose, hyperplasie des ganglions lymphatiques, atrophie de l'épithélium olfactif, aucune tumeur. [2, 5, 11]
	Étude de 2 ans réalisée chez le rat (gavage) avec 2,2, 6,7, 11 mg Ni/kg/j pendant 104 semaines : Réduction de la prise de poids corporel liée aux doses, diminution de la survie des femelles, LOAEL= 2,2 mg Ni/kg/j. [2, 5, 11]
TD(faible) Tératogénicité :	Mortinatalité et toxicité embryonnaire / fœtale chez les rats [2]
TD (faible) Reproduction :	Une étude (orale) de la reproduction sur 3 générations n'a mis en évidence aucun effet indésirable avec NOAEL=75 mg/kg/j. Cependant, l'exposition par inhalation a montré une atrophie des testicules. [2, 9]
Mutagénicité chez les bactéries :	Test de Ames : négatif [2] E. coli : négatif [2]
Mutagénicité cellules animales :	Mutations génétiques des cellules chez le hamster syrien : négatif [2] Mutations gén. lymphomes, souris : Faiblement positif [2] Lymphoblastes chez l'homme (mutation génétique) : négatif [2] cellules CHO, mutations génétiques : Faiblement positif [2] Plusieurs tests d'aberrations chromosomiques : positif [2] Tests de transformation cellulaire : positif [2]
Mutag. « in vivo » :	Aberrations chromosomiques : positif [2]

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE :

VTR à seuil de dose

DJT orale à seuil :
TDI orale (à seuil) = 0,05 mg/kg/j (par RIVM, 1991) [4]
Basé sur un NOAEL= 5 mg/kg/j lors d'une étude de 6 mois réalisée chez le rat (nourriture), et en appliquant un SF=100 (10 pour l'extrapolation inter-espèce, 10 pour les sous-populations humaines sensibles).
RfD orale (à seuil) = 0,02 mg/kg/j (par US EPA, 1996) [9, 10]
Basé sur une étude réalisée chez le rat avec un NOAEL=5 mg/kg/j (effets hépatiques), avec un SF=300 (10 pour l'extrapolation inter-espèce, 10 pour les sous-populations humaines sensibles, 3 pour les études inadaptées sur la toxicité pour la reproduction)
TDI orale (à seuil) = 0,005 mg/kg/j (par OMS, 2004) [9]
Basé sur la même étude que celle utilisée par US EPA, mais en appliquant un SF=1000 (10 pour l'extrapolation inter-espèce, 10 pour les sous-populations humaines sensibles, 10 pour les études inadaptées sur la toxicité à long terme)
DJA orale (à seuil) = 0,05 mg/kg/j (par Santé Canada, 1993/1996) [9]
Basé sur la même étude que celle utilisée par RIVM.

DJT dermale à seuil : aucune VTRdermale n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.

DJT inhalation à seuil :
TCA inhalation (à seuil) = 0,00005 mg/m^3 air (par RIVM, 1991) [4]
Basé sur un NOAEC pour le rat = 0,03 mg/m3 air dans une étude subchronique et corrigé pour le temps à 0,005 mg/m3 air. Un SF=100 a été appliqué pour une dérivation à 0,00005 mg/m3. (effets sur les voies respiratoires)

Niveau d'exposition de référence (inhalation)(à seuil) = 0,00005 mg/m^3 air (par OEHHA, 2000) [5]
Basé sur un NOAEC = 0,005 mg/m3 air et en appliquant un SF=100 (10 pour l'extrapolation inter-espèce, 10 pour les sous-populations humaines sensibles)

MRL inhalation (à seuil) = 0,00009 mg/m3 air (par ATDSR, 2005) [9]
Basé sur une étude d'inhalation réalisée chez le rat avec des niveaux de dose de 0,03 ; 0,06 ; 0,11 mg/m3 air (Ni SO4) (6h/j, 5j/s, 104s, NTP), avec des lésions pulmonaires comprenant une inflammation, avec un NOAEL= 0,03 mg/m^3 air, et en appliquant un SF=60.
Calcul : 0,03 x 6/24 x 5/7 x 1/60 = 0,000089 mg/m^3

CA inhalation (à seuil) = 0,0000035 mg/m^3 air (par HEALTH CANADA, 1993 / 1996)[9]
Cette valeur a été obtenue à partir d'une étude réalisée chez des rats F344/N exposés à du sulfate de nickel par inhalation 6 heures par jour, 5 jours par semaine à des doses de 0,02 et 0,4 mg de nickel/m^3 (Dunnick *et al*., 1989). Des lésions nasales et pulmonaires ont été observées à chaque dose. Un LOEL de 0,02 mg/m^3 a été déterminé, soit une valeur de 0,00357 mg/m3 pour tenir compte d'une exposition continue.
Facteur d'incertitude **:** un facteur de 10 a été utilisé pour la variabilité au sein de la population humaine, un facteur de 10 pour l'extrapolation de données animales à l'homme et un facteur de 10 pour l'extrapolation exposition chronique[2]

La VTR orale retenue est celle de l'OMS, qui est basée sur la même étude que celle de l'US-EPA, but pour laquelle un facteur de sécurité additionnel est pris en compte pour l'extrapolation temporelle, ce qui la rend plus sécuritaire.

Aucune VTR dermale n'a été publiée. L'absorption dermale est réputée faible (<1%), comme l'absorption orale qui n'est que de 1-10% des quantités ingérées. En conséquence aucune VTR n'a été calculée.

Le nickel n'intervient pas dans les scénarios d'exposition par inhalation. Il n'est pas volatile et ne pourrait être inhalé que sous forme de poussières, voie non pertinente dans la présente EDR.

VTR sans seuil de dose

Pour les composés de Ni autre que le $NiSo_4$ qui sont cancérogènes pour l'homme et les animaux.

ERU orale : Aucune ERU orale (sans seuil) n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.

ERU dermale : Aucune ERU dermale (sans seuil) n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.

ERU inhalation :

ERU inhalation = 2,4E-04 (µg/m^{3}air)$^{-1}$ (par US EPA, 1991) [9]
Sur la base d'études épidémiologiques.

[2] NdT : segment de phrase isolé (cf. document original)

Risque de cancer excessif basé sur des études épidémiologiques humaines :

Risque particulier de cancer 1/10^4	0,00025 mg/m^3 air
Risque particulier de cancer 1/10^5	0,000025 mg/m^3 air
Risque particulier de cancer 1/10^6	0,0000025 mg/m^3 air [7]

ERU inhalation = 0,26 (mg/m^{3}air)$^{-1}$ (par OEHHA, 2005)

CT $_{0.05}$ = 0.07 mg/m3 air (par Santé Canada, 1996) [9]
Cette valeur a été déterminée à partir des études épidémiologiquesde cancérogénèse menées chez des travailleurs de raffinerie de nickel de l'Ontario et de Norvège (Doll et al, 1990). [9]

Le nickel n'intervient pas dans les scénarios d'exposition par inhalation.

DONNEES ECOTOXICOLOGIQUES :

LC50, Poisson :	7,9 - >100 mgl (24 h) [3, 9]
	>100 mg/l (96 h) [3]
LC (faible), Poisson :	100 mg/l (24 h) [3]
	0,109 mg/l (30 jours) [9]
LC50, Daphnie :	1 mg/l (48 h) [3]
LC (faible), Daphnie :	0,0094 mg/l (48 h, NOEC) [3]
	0,040 mg/l (NOEC, 70 jours) [9]
EC50, Algues :	0,75 mg/l (72 h) [3]
LC (faible), Algues :	0,32 mg/l (72 h, NOEC) [3]
EC50, Bactéries :	0,084 mg/l (EC10, 3 h) [9]
Bio-, Photodégradation :	
Bioaccumulation :	BCF = 0,8 – 104 (poisson) [9]
	BCF = 40 – 4050 (autres organismes aquatiques) [9]
Demi-vie dans l'eau :	
Demi-vie dans l'eau (photodégrad) :	
Demi-vie dans les sols :	
PNECeau	0,0005 mg/l (INERIS) [9]
PNEC sed	1,5 mg/kg sol humide (INERIS) [9]

Directive qualité eau potable de l'OMS : 0,02 mg/l (1996) /0,070 mg/l (2007)[8]
Exposition naturelle humaine quotidienne : 0,004 mg/kg/j [4]
Norme eau potable US EPA : 0,1 mg/l (2006)

RÉFÉRENCES :

(1) CHEMIDPLUS: http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/ProxyServlet?objectHandle=DBMaint&actionHandle=default&nextPage=jsp/chemidlite/ResultScreen.jsp&TXTSUPERLISTID=007786814

(2) EU Rsk Assessment (2005): http://ecb.jrc.it/esis/index.php?GENRE=CASNO&ENTREE=7786-81-4 http://ecb.jrc.it /DOCUMENTS /Existing-Chemicals/RISK_ASSESSMENT/DRAFT/R312_0601_hh.pdf

(3) IUCLID document : http://ecb.jrc.it/IUCLID-DataSheets/7786814.pdf

(4) RIVM, Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels.(2001). http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/711701025.pdf

(5) CARCINOGEN POTENCY DATABASE: http://potency.berkeley.edu/chempages/NICKEL%20(II)%20SULFATE%20HEXAHYDRATE.html

(6) OEHHA: http://www.oehha.ca.gov/air/chronic_rels/pdf/nicomp.pdf

(7) WHO: http://www.euro.who.int/document/aiq/6_10nickel.pdf
(8) WHO: http://www.who.int/water_sanitation_health /dwq/chemicals /Nickel110805.pdf

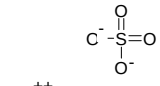
(9) INERIS, Fiche Toxicologique: http://chimie.ineris.fr/en/LesPDF /MetodExpChron/nickel.pdf

(10) RAIS , Nickel and nickel compounds: http://rais.ornl.gov/tox/profiles/nickel_and_nickel_compounds_f_V1.shtml

(11) NTP TR-454: http://ntp-apps.niehs.nih.gov/ntp_tox_/index.cfm?fuseaction=abstracts.abstract &chemical_name=Nickel%20Sulfate %20Hexahydrate&cas_no=10101-97-0 &study_no=C60344&test_type=Long-Term&study_length=2%20Years&abstract_url=070A4CB0-B76E-2CCF-43D6F8E87198E857&next=longtermbioassaydata.datasearch

(12) IARC Monograph vol 49 : http://monographs.iarc.fr/ENG /Monographs /vol49/volume49.pdf

3.6. Plomb (sulfate de)

Formule chimique	N°CAS	Toxicité
 PbH_2SO_4	7446-14-2	Cancérogène pour les animaux, neurotoxique, toxique pour les reins, la moelle osseuse et le sang, immunotoxique. Toxique pour les organes reproducteurs

SYNONYMES :

Sulfate de plomb (II)

JUSTIFICATION :

Le plomb a été détecté dans les dechets et sous forme dissoute dans les eaux au voisinage. Le sulfate de plomb a été choisi car il est relativement soluble (42.5 mg/l à température ambiante), et présente la base de données la plus adaptée. Le plomb organique n'a pas été utilisé dans la chimie dans la région bâloise.

UTILISATION :

Le sulfate de plomb est un composant de plus de 200 minéraux différents[(4)].

Il est présent dans les batteries au plomb, les peintures et les pigments et dans les stabilisants pour PVC. C'est la forme principale du plomb présente dans l'atmosphère. [(4)] La source principale de pollution environnementale a été l'utilisation d'additifs pour l'essence plombée ; les conduites d'eau en plomb présentes dans les vieilles maisons contribuent à la contamination de l'eau potable [(8)]. Le plomb est absorbé par l'homme par le biais des contaminations de l'air, de l'eau et par l'alimentation (y compris les plantes). [(8)] Le sulfate de plomb (anglésite) est l'un des minéraux de plomb les plus abondants sur Terre. Le sulfate de plomb n'est pas utilisé tel quel, mais il peut se former dans l'environnement à partir d'oxyde de plomb et de plomb métallique. [(9)]

Le plomb est utilisé dans les batteries, pour les munitions, les colorants et les pigments et pour les applications d'affinage des métaux. [(9)]

LIMITES D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE :

ACGIH (8-h TWA)	0,05 mg/m^3 (as Pb) A3 cancérogène
OSHA (PEL, 8h TWA)	0,05 mg/m^3 air (comme Pb)
MAK (Allemagne, 2003) :	0,1 mg/m^3 air (classé cancérogène 3B)
MAK Allemagne, 2003)valeur BAT :	0,1 mg/l sang (pour les femmes de moins de 45 ans)
VME (France)	0,15 mg/m^3 air
NIOSH (PEL, 1978) :	0,05 mg/m^3 air
ADI (OAA, OMS):	3 mg/personne (0,05 mg/kg/j) ; enfants 0,025 mg/kg/j (1987) [14]

GRANDEURS PHYSICO-CHIMIQUES CARACTERISTIQUES ET COMPORTEMENT ENVIRONNEMENTAL

Solubilité	42,5 mg/l (25°C) [4]
Masse moléculaire	303,26 g/mole [4]
Densité/eau	6,2 g/cm3 [4, 9]
Point de fusion	1 170 °C [4]
Point d'ébullition	
Pression de vapeur	
log Pow	-
Constante de Henry :	
pKa Constante de dissoc.	
Formule	[O-]S(=O)(=O)[O-].[Pb+2]
1ppm	
Densité de vapeur	
Demi-vie atmosphérique	

CLASSIFICATION ET ETIQUETAGE :

ACGIH (2005) :	A3 : cancérogénicité confirmée chez l'animal [4]
IARC (1987):	2B : éventuellement cancérogène pour l'homme [5, 13]
US EPA (1987):	B2 : cancérogène probable chez l'homme [6]
UE :	T, N; R 61 – 62, 20/22, 33, 50/53

TOXICOLOGIE :

Le plomb est bien absorbé par ingestion et par inhalation, mais il l'est de manière moins efficace par la voie dermale 0.006%) [15, 16]. La demi-vie dans le sang et les tissus est d'environ 28 à 36 jours, mais elle est plus longue dans les tissus osseux. Il est rapidement transféré au fœtus.

Les niveaux de Pb dans le sang de 50-100 µg/l entraînent des modifications morphologiques, une activité enzymatique et un développement indésirables, ainsi que des effets sur le système nerveux. [5] Le plomb est éliminé principalement (75%) par l'urine. [9, 11]

Les enzymes clés inhibées par le Pb sont la ligase d'acide aminolévulinique et la déhydrase d'acide aminolévulinique, toutes deux catalysant la formation des composés de porphyrine nécessaires à la synthèse de l'hémoglobine. [11]

Cancérogénicité :	cancérogène chez les rongeurs
Mutagénicité :	Clastogène (anomalies chromosomiques)
Tératogénicité :	Les enfants (et les enfants à naître) sont les plus sensibles aux effets du plomb et plus particulièrement aux effets neurologiques et développementaux. [10]
Toxicité vis-à-vis de la reproduction :	effets sur la motilité des spermatozoïdes et sur l'évolution de la grossesse [5]
Effets locaux :	aucun
Effets toxiques :	effets sur le SNC, lésions des reins et du foie [5] Augmentation des tumeurs rénales [6], inhibition de l'hémobiosynthèse, effets sur la pression artérielle [8]

DONNEES TOXICOLOGIQUES :

TD(faible) Subchronique, Orale :	étude de 2 ans réalisée chez le chien : nourriture avec 10, 50, 100, 500 ppm, (effets sur le sang) avec NOAEL = 50 ppm [11]
TD (faible) Aiguë, Orale :	790 mg/kg (rat) [14]
LD50, Orale :	160 mg/kg (pigeon) [14]
TD (faible) Aiguë, Cutanée :	
LD50, Cutanée :	
LC50, Inhalation :	LC(faible) Homme : 0,01 mg/m3 air [14]
LC(faible), rat :	10 mg/m^3 air (24 h) [14]

TD (faible) Cancérogénicité :	Une étude épidémiologique chez l'homme n'a pas montré d'effets cancérogènes clairs. [6] Étude chez le rat dans la nourriture (acétate de plomb) avec des niveaux de dose de 1,4, 4,78, 10,88, 42,27, 79,65, 162 mg/kg/j pendant 104 semaines : Des tumeurs rénales ont été observées pour 42,27, 79,65 et 162 mg/kg/j proportionnellement aux doses, ainsi qu'une augmentation du taux de mortalité (Azaz et al, 1973). [6] LOAEL= 10,88 mg/kg/j
TD(faible) Tératogénicité :	Étude de tératologie chez le rat (par gavage) avec 7,14, 71,4, 714 mg/kg/j (entre le 6eme et le 16ème jour de gestation): Grave toxicité maternelle dans le système nerveux central et toxicité fœtale à forte dose, aucune malformation. [11] Chez l'homme, un cas d'anomalie liée au plomb chez un enfant [14]
TD (faible) Reproduction :	Étude réalisée sur 3 générations sur la reproduction chez le rat : 25 ppm (Pb) dans l'eau : Problème de reproduction, décès des petits. [11]
Mutagénicité chez les bactéries :	Test de Ames : négatif [2, 8] E.coli : négatif [2]
Mutagénicité cellules animales :	SCE lymphocytes humains : positif [3]
Mutag. « in vivo » :	aucune donnée disponible

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE :

VTR à seuil de dose

DJT orale à seuil :

MRP (TDI) orale (à seuil) = 0,0036 mg/kg/j (par RIVM, 1991, 2001) [5]
Sur la base d'une recommandation de l'OAA de 0,025 mg/kg/semaine et en prenant les enfants comme sous-population la plus sensible. (MRP = risque permissible maximal)

RfD orale (à seuil) = 0,0000001 mg/kg/j (par US EPA, 1991) [9]
Basé sur une étude réalisée chez le rat avec le plomb tétraéthyle pendant 20 semaines (5j/s) avec un LOAEL = 0,0017 mg/kg/j et un SF=10000 (10 pour l'extrapolation inter-espèce, 10 pour les sous-populations humaines sensibles, 10 pour l'utilisation d'un LOAEL, 10 pour l'extrapolation temporelle). Les calculs appropriés ont été faits pour compenser le traitement de 7 jours par semaine.

DJT oral = 0.0035 mg/kg/j (par OMS/WHO, 1993) [9]
Basé sur une DHT (dose hebdomadaire tolerable) de l'OMS (= 0.025 mg/kg/j). La valeur est basée sur plusieurs études épidémiologiques sur des enfants présentant des effets hématologiques au-delà de 0.004 mg/kg/j, pour une exposition de plusieurs années[9]. Il n'a pas été appliqué de facteur de sécurité car l'étude concerne la population la plus sensible.

DJT dermale à seuil : aucune VTRdermale n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu (aucune donnée relative à la toxicité par voie cutanée)

DJT inhalation à seuil : aucune VTR inhalation n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu. En raison de la faible pression de vapeur du plomb et du plomb inorganique, et de l'abbsence de données adaptées, aucune VTR inhalation ne peut être calculée.

La VTR orale retenue est celle de l'OMS (= 0,0035 mg/kg/j) car elle est basée sur les données les plus adaptées et sur une population sensible d'enfants. Elle coincide avec la VTR orale du RIVM, qui est basée sur des études animales.

VTR sans seuil de dose

ERU orale (sans seuil) :
Facteur de pente (oral) : 8,5E-03 (mg/kg/j)$^{-1}$ (OEHHA, 2005) [6]
Sur la base des données fournies par l'étude d'Azar et al,1973.

ERU dermale (sans seuil) : aucune ERU dermale n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.

ERU inhalation (sans seuil) :
Facteur de pente (inhalation) : 1.2E-02 (mg/kg/j)$^{-1}$ (OEHHA, 2005) [6]
Sur la base des données provenant de l'étude d'Azar et al., 1973.
Facteur de risque unitaire (inhalation) (sans seuil) 1,2E-05 (µg/m^3)$^{-1}$

TD50 (rats mâles) 46,6 mg/kg/j (tumeurs rénales). [7] A partir de cela, le risque de cancer particulier peut être calculé :

Risque particulier de cancer de $1/10^4$	0,0093 mg/kg/jour
Risque particulier de cancer de $1/10^5$	0,0009 mg/kg/jour
Risque particulier de cancer de $1/10^6$	0,00009 mg/kg/jour [7]

Le facteur de pente oral de l'OEHHA est retenu pour les calculs de risques.

Le plomb n'intervient pas dans les scénarios d'exposition par inhalation. Il n'est pas volatile et ne pourrait être inhalé que sous forme de poussières, voie non pertinente dans la présente EDR.

DONNEES ECOTOXICOLOGIQUES :

LC50, Poisson :	1,0 mg/l (96 h) [10]
LC (faible), Poisson :	0,020 mg/l (Pb(NO3)2, 90 jours) [9]
LC50, Daphnie :	0,1 mg/l (48 h) [10]
LC (faible), Daphnie :	0,015 mg/l (reproduction 21 jours, PbCl2) [9]
EC50, Algues :	0,140 mg/l (72 h) [10]
LC (faible), Algues :	0,5 mg Pb/l (NOEC, 10 jours, PbCl2) [9]
EC50, Bactéries :	1,3 mg/l (28 h, Pb(NO3)2) [9]
Bio-, Photodégradation :	non applicable
Bioaccumulation :	BCF = 30,5 – 3600 (poisson) BCF = 459 – 784 (mollusques) [9] BCF =< 1 (plantes terrestres) [9]
Demi-vie dans l'eau :	non applicable
Demi-vie dans l'eau (photodégrad) :	non applicable
Demi-vie dans les sols :	non applicable
PNECeau	0,005 mg/l (INERIS) [9]
PNEC séd :	6,8 mg/kg poids sec (INERIS) [9]
PNEC sol :	12 mg/kg poids sec (INERIS) [9]
Norme OMS (1988) :	0,007 mg/kg/jour absorption [4]
OMS (eau potable) :	0,01 mg/l [5]
OMS (directive qualité de l'air) :	0,005 mg/m^3 air (1987) [5]
Norme fédérale eau potable :	0,015 mg/l (1993) [4]

Absorption quotidienne humaine moyenne de plomb :
0,001 à 0,01 mg/personne/jour [8]

Niveaux de Pb dans l'alimentation (Royaume-Uni) :
1 mg/kg de nourriture ; aliments pour bébé :
0,2 mg/kg (1982) [14]

Concentrations en plomb dans divers supports

Support	Rural	**Urbain**	**Source à proximité**
Air ambiant (µg/m^3)	0,1	0,1-0,3	0,3-3,0
Air intérieur (µg/m^3)	0,03-0,08	0,03-0,2	0,2-2,4
Sol (ppm)	5-30	30-4,500	150-15,000
Poussière extérieure (ppm)	80-130	100-5,000	25,000
Poussière intérieure (ppm)	50-500	50-3,000	100-20,000
Alimentation (ppm)	0,002-0,08	0,002-0,08	0,002-0,08
Eau potable (µg/l)	5-75	5-75	5-75
Peinture (mg/cm^2)	<1- >5	<1- >5	<1->5

Source : EPA, 1989b.

REFERENCES :

(1) CHEMIDPLUS : http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/ProxyServlet?objectHandle=DBMaint&actionHandle=default&nextPage=jsp%2Fchemidlite%2FResultScreen.jsp&responseHandle=JSP&TXTSUPERLISTID=007446142&DT_START_ROW=0&DT_SELECTED_ROW=0&NEW_DATAVIEW=&DT_ROWS_PER_PAGE=0&DC_SEARCH_STRING=&DC_SEARCH_FIELD=&DC_SEARCH_DIRECTION

(2) TOXNET CCRIS: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+ccris:@term+@rn+7446-14-2

(3) TOXNET GENETOX: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+genetox :@term+@rn+@rel+"7446-14-2"

(4) TOXNET HSDB: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+hsdb:@term +@rn +@rel+7446-14-2

(5) RIVM, Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels.(2001). http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/711701025.pdf

(6) OEHHA: http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/pdf/TSDNov2002.pdf

(7) CARCINOGEN POTENCY DATABASE: http://potency.berkeley.edu/chempages/LEAD%20ACETATE.html

(8) WHO/OMS: http://www.euro.who.int/document/aiq/6_7lead.pdf

(9) INERIS: http://chimie.ineris.fr/en/LesPDF/MetodExpChron/plomb2.pdf

(10) WHO: Nordic Council of Ministers: Lead Review (2003): http://www.who.int/ifcs/documents /forums/forum5/nmr_lead.pdf

(11) RAIS Toxicity Profile: http://rais.ornl.gov/tox/profiles/lead.shtml

(12) NTP Reproduction data: http://ntp-apps.niehs.nih.gov/ntp_tox/index.cfm?fuseaction=abstracts.abstract&abstract_url=071D7E72-CF06-A9A9-FBEC23C1FD3EAD__33__&detail_flag=N&chemical_name=__Lead%20Acetate%20%28Ii%29%20Trihydrate

(13) IARC Monograph vol 87: http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol87 /volume87.pdf

(14) IPCS INCHEM: http://www.inchem.org/documents/pims/chemical /inorglea.htm

(15) ATDSR , Toxicological Profile of Lead:
http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp13.html. /
http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp13.pdf

(16) Bress, WC. And Bidanset, JH: (1991). Percutaneous in vivo and in vitro absorption of lead. Vet. Human Toxicol. 33, 212-214.

3.7. Zinc (sulfate de)

Formule chimique	N°CAS	Toxicité
$Zn^{++}[7H_2O]$ $ZnSO_4[7H_2O]$	7446-20-0	Corrosif, cyanose, hypertrophie des glandes surrénales, atteintes du pancréas, dépression

SYNONYMES :

Sulfate de zinc heptahydrate
Vitriol de zinc
Zinc Cl^2 (n° CAS 7646-85-7)

JUSTIFICATION :

Le sulfate de zinc a été choisi en raison de sa solubilité dans l'eau, et de données toxicologiques adaptées. Les données relatives au chlorure de zinc ont également été indiquées dans le profil toxicologique. Le sulfate de zinc et le chlorure de zinc présentent une toxicité similaire sur les rats et les souris.

UTILISATION :

Le Zn est un élément essentiel pour l'homme, les plantes et les animaux (le Zn^{++} total dans le corps est de l'ordre de 2-3 grammes). [9]. La dose quotidienne recommandée dans l'alimentation (RDA) est de 8-11 mg/kg/j pour l'homme [15]

Il est principalement utilisé pour la synthèse des pesticides, le bain de flux pour la galvanisation (dépôt électrolytique au zinc), dans les batteries, en médecine comme désodorisant antiseptique, dans le ciment dentaire et comme désinfectant. Il est également utilisé dans l'industrie textile, la vulcanisation du caoutchouc et le raffinage du pétrole. [5]

Les sels de Zn sont présents dans de nombreux produits cosmétiques et produits d'hygiène corporelle et comme compléments alimentaires dans les aliments sains. [5] Les ions zinc – sont présents partout dans l'environnement. [10]

Le zinc est libéré dans l'environnement lors de la combustion du charbon, du pétrole et de l'essence, dans lesquels il est présent à des concentrations de 0,1 5 mg/kg. [10]

Ne sont traités ici que les sels de zinc solubles (à l'exception du zinc métallique et du ZnO). Le chélate de zinc avec des acides aminés peut être additionné au lait et à d'autres variétés d'aliments à des concentrations comprises entre 100 et 200 mg/kg. [12]

LIMITES D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE :

ACGIH (8h-TWA) :	1 mg/m^3 air (comme fumée, causant une fibrose) (2001)
MAK (Allemagne) :	Aucune valeur MAK (2003)
RU (OES) (8h-TWA) :	10 mg/m^3 air (total de poussières inhalables) [4]
DK (8h-TWA)	0,5 mg/m^3 air (pour $ZnCl_2$) [5]
France (VME)(2004) :	1,0 mg/m^3 air [14]
Suisse (8h-TWA)	3 mg/m^3 air (2007)

GRANDEURS PHYSICO-CHIMIQUES CARACTERISTIQUES ET COMPORTEMENT ENVIRONNEMENTAL

Solubilité	540 g/l (25°C)
Masse moléculaire	287,561 gm/mole
Densité/eau	3,54 g/cm3 (25°C) /2,91 (pour $ZnCl_2$) [4, 8]
Point de fusion	100 °C / 283 °C (pour $ZnCl_2$) [4]
Point d'ébullition	732 °C (pour $ZnCl_2$) [4]
Pression de vapeur	< 0,01 hPa (20°C) (pour $ZnCl_2$) [4]
log Pow	
Constante de Henry :	
pKa Constante de dissoc.	
Formule	S(=O)(=O)([O-])[O-].O.[Zn+2].O.O.O.O.O.O
1ppm	
Densité de vapeur	
Demi-vie atmosphérique	

CLASSIFICATION ET ETIQUETAGE :

UE : Classification et étiquetage volontaire : Xn, N; R22-41-50/53	
	C, Xn, N ; R22 R34 R50-53 (pour $ZnCl_2$) [4]
US EPA (2000):	Group D: non classifiable pour l'homme [7]

TOXICOLOGIE ::

Après l'adsorption des composés de zinc, les composés métalliques et organiques sont convertis par l'organisme sous la forme ionique, qui est à son tour responsable de toutes les propriétés toxicologiques et bénéfiques du Zn. [5]

L'absorption orale représente 40 à 50 % de la dose administrée, l'absorption dermique est négligeable et l'absorption par inhalation est inférieure à 20%. [5] Le zinc se répartit entre tous les tissus et organes car il est cofacteur d'environ 200 enzymes différentes. [5]

Chez l'homme, environ 80% de Zn est excrété par les fèces selon un rythme lent (généralement, 0,5 à 5% par jour de la dose ingérée). [5]

Cancérogénicité :	Non cancérogène (UE) [5, 14]
Mutagénicité :	clastogène in vitro et in vivo [5, 9]
Tératogénicité :	non tératogène [9]
Toxicité vis-à-vis de la reproduction :	non toxique pour la reproduction (UE) [5, 9]
Effets locaux :	corrosif pour la peau, les yeux et le système respiratoire [4]
	Cyanose, bronchopneumonie, nausée, vomissement [5]
Effets toxiques :	Hypertrophie des glandes surrénales, du pancréas, de la rate, effets sur la biochimie sanguine

DONNEES TOXICOLOGIQUES :

TD(faible) Subchronique, Orale :	Étude orale de 4 semaines chez le rat avec 12 mg/kg/j : (via l'eau de boisson) LOAEL=12 mg/kg/j, réduction des valeurs concernant l'hémoglobine et des érythrocytes. [4]

	Étude de 13 semaines chez le rat (nourriture) NOAEL= 53,5 mg/kg/j, avec des effets sur le pancréas, la rate et la chimie sanguine. [5] Les souris qui ont reçu 500 mg/L d'eau pendant 12 mois avec une période de récupération de 2 mois ont présenté une hypertrophie des glandes surrénales, une hypertrophie des glandes pancréatiques, une hyperactivité de l'hypophyse, LOAEL=100 mg/$ZnSO_4$. [5] Dans une étude orale de 6 semaines chez l'homme, 2,5 mgZn^{++}/kg du poids corporel a été pris en compte comme LOAEL (maux de tête, vomissements, douleurs abdominales). [5] Étude orale de 10 semaines chez l'homme sur des volontaires : NOAEL=50 mg/personne/j [5]
TD (faible) Aiguë, Orale :	221 mg/kg (homme) [1] 168 mg/kg (enfant, TC faible) [3]
LD50, Orale :	1 260 mg/kg (rat) [1,7] 200 – 1 100 mg/kg (souris) [1, 4, 7] 350 mg/kg /rat, ZnCl2) [3] 329 mg/kg (souris, ZnCl2) [3]
TD (faible) Aiguë, Cutanée :	330 mm/kg (rat, sous-cutanée) [1] 173 mg/kg (cobaye, $ZnCl_2$) [4]
LD50, Cutanée :	
LC50, Inhalation : LC(faible)) [3]	1 960 mg/m^3 air (souris, 10 min, 4 800 mg/m^3 air (homme, 30 min, TC faible) [3] 1 975 mg/m^3 air (10 min, rat) [5] Étude de 20 semaines par inhalation chez le rat, 1h/j, 5j/s, 20 semaines : 121 mg/m^3 air, post-observation 13 mois : Augmentation de la mortalité, mais aucune tumeur. [4]
TD (faible) Cancérogénicité :	Étude limitée chez la souris avec $ZnSO_4$ dans l'eau correspondant à 200 et 1000 mg/Zn^{++} /kg de poids corporel/j (pendant 43-45 semaines). Aucune augmentation de la fréquence des tumeurs n'a été observée. [5]

TD(faible) Tératogénicité :	Aucun effet tératogène n'a été observé chez les rats et les souris. NOAEL= 12 mg/kg/j pour la toxicité maternelle. [5]
TD (faible) Reproduction :	Alimentation du rat, 8 semaines, 7j/s, 25 mg/kg/j =LOAEL (distorsion de la structure de l'ADN du sperme) [4] Les rats nourris avec 200 mgZn^{++}/kg/j pendant 40 jours ont présenté un nombre inférieur de naissances, une réduction de la motilité des spermatozoïdes, un nombre inférieur de sites d'implantation chez les femelles. [5]
Mutagénicité chez les bactéries :	Test de Ames : négatif [2, 5] Mutation génétique des saccharomyces : négatif [5]
Mutagénicité cellules animales :	Test lymphomes chez la souris : positif [5] Aberrations chromosomiques des cellules pulmonaires de l'embryon humain : négatif [5] Lymphocytes humains (aberrations chromosomiques) : positif [5,7] Test UDS : positif [5] Test de transformation : positif [6]
Mutag. « in vivo » :	aberrations chromosomiques chez la souris : positif [5] Aberrations chromosomiques chez le rat : négatif [5] Mutations gén. chez la drosophile : négatif [5] Morphologie sperm. chez la souris : négatif [6]

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE :

VTR à seuil de dose

VTR orale à seuil :

RfD orale (à seuil) = 0,3 mg/kg/j (US EPA IRIS, 2005) [8]
Sur la base d'un NOAEL=0,91 mg/kg/j dans une étude réalisée chez l'homme. Et en appliquant un SF=3 (pour les sous-populations humaines sensibles).

RfD orale (à seuil) = 0,3 mg/kg/j (US ATDSR, 1994) [8, 13]
Sur la base d'un NOAEL=0,91 mg/kg/j dans une étude réalisée chez l'homme. Et en appliquant un SF=3 (pour les sous-populations humaines sensibles). Cette valeur a été publiée comme MRL (minimal risk level) pour des expositions intermédiaires et chroniques [15]

VTR orale (à seuil) = 0,5 mg/kg/j (par RIVM, 2001) [13]
Sur la base d'un LOAEL=1 mg/kg/j dans une étude réalisée sur des volontaires humains avec un SF=2 .

VTR dermale à seuil : aucune VTR dermale n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.

VTR inhalation à seuil : aucune VTR inhalation n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.

La VTR orale retenue est celle de l'US-EPA (IRIS) soit 0,3 mg/kg/j, qui coïncide avec le MRL de l'ATDSR.

Aucune VTR dermale n'a été établie. La toxicité dermale est limitée à une irritation. La dose assimilée par voie dermale est faible mais mesurable. Toutefois, comme aucune donnée n'est disponible sur le toxicité cutanée du zinc, aucune VTR n'a été établie[15].

Aucune VTR inhalation n'a été établie pour les composés inorganiques du zinc, car les sels de zinc sont peu volatiles (le zinc ne peut être present dans l'air que sous forme de particules métalliques [fumées de zinc dans les fonderies]). Le plomb n'intervient pas dans les scénarios d'exposition par inhalation dans la présente EDR

VTR sans seuil de dose

ERU orale : aucun ERU oral n'a été établi par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.

ERU dermal : aucun ERU dermal n'a été établi par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.

ERU inhalation (sans seuil) : aucun ERU inhalation n'a été établi par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.

DONNEES ECOTOXICOLOGIQUES :

LC50, Poisson :	1,6 mg/l (72 h, $ZnCl_2$) [4] 18,2 mg/l (96 h, Brachydario) [7]
LC (faible), Poisson :	LOEC=1 mg/l (6 jours, $ZnCl_2$) [4]
LC50, Daphnie :	0,073 mg/l (72 h, $ZnCl_2$) [4]
LC (faible), Daphnie :	0,07 mg/l (21 jours, $ZnCl_2$) [4]
EC50, Algues :	0. 5 mg/l (Selenastrum, 72 h) [10]
LC (faible), Algues :	0,05 mg/l NOEC, 96 h, $ZnCl_2$) [4]
EC50, Bactéries :	30 mg/l (3 h, $ZnCl_2$) [4]
LC50, ver de terre :	762 mg/kg sol (humide, 14 jours) [7]
Bio-, Photodégradation :	
Bioaccumulation :	BCF = 16 000 (Daphnia magna, 21 jours, $ZnCl_2$) [4]
Demi-vie dans l'eau :	
Demi-vie dans l'eau (photodégrad) :	
Demi-vie dans les sols :	
PNECeau	0,0086 mg/l (INERIS) [13]
PNEC sol	21 mg/kg sol sec (INERIS) [13]
US FDA :	Reconnu de manière générale comme sûr (GRAS)[4]

Absorption quotidienne de Zn^{++} recommandée par l'UE :
5 (enfants) à 15(adultes) mgZn/jour. [5]

Directive fédérale US sur l'eau potable : 5 mg/l (1993) [7]

REFERENCES :

(1) CHEMIDPLUS: http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/ProxyServlet?objectHandle=DBMaint&actionHandle=default&nextPage=jsp/chemidlite/ResultScreen.jsp&TXTSUPERLISTID=007446200

(2) TOXNET CCRIS: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+ccris:@term+@rn+7446-20-0

(3) CHEMIDPLUS ZnCl2: http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus /ProxyServlet ?object Handle=Search&actionHandle =getAll3DMViewFiles&nextPage =jsp%2Fcommon%2FChemFull.jsp%3FcalledFrom%3Dlite&chemid=007646857&format Type=_3D

(4) EU IUCLID (ZnCl2) : http://ecb.jrc.it/IUCLID-DataSheets/7646857.pdf

(5) EU Risk Assessment ZnCl2 : http://ecb.jrc.it/DOCUMENTS/Existing-Chemicals/RISK_ASSESSMENT/REPORT/zincchlorideHHreport075.pdf

(6) TOXNET GENETOX: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+genetox:@term+@rn+@rel+"7646-85-7

(7) TOXNET HSDB: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs +hsdb:@term+@rn+@rel+7646-85-7

(8) IRIS: Zinc and compounds (2005): http://www.epa.gov/iris/toxreviews/0426-tr.pdf

(9) IPCS INCHEM: http://www.inchem.org/documents /jecfa/jecmono/v17je33.htm

(10) IPCS INCHEM Environmental Health Criteria vol 221: http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc221.htm
(11) RAIS: http://rais.ornl.gov/tox/profiles/zn.shtml

(12) EFSA : http://www.efsa.europa.eu/etc/medialib/efsa/science /feedap /feedap_opinions /1257.Par.0001.File.dat/feedap_op_ej_289_ chelated traceelements _en1.pdf

(13) INERIS Fiche Toxicologique : http://chimie.ineris.fr/en/LesPDF/MetodExpChron/zinc.pdf http://chimie.ineris.fr/en/lien/expositionchronique /donnees toxicologiquesenvironnementale/fichesdisponibles.php

(14) Carcinogen Potency Database : http://potency.berkeley. edu/ chempages/ZINC%20(II)%20ACETATE%20DIHYDRATE.html

(15) ATDSR ; Zink and its inorganic compounds : http://www.cdc.gov/search.do?action=search&subset=atsdr&queryText=+inorganic+zink&+.x=14&+.y=4. / http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp60.pdf

3.8. Arsenic

Formule Chimique	N°CAS	Toxicité
As	7440-38-2	Cancérogène, mutagène, tératogène. Peut causer la maladie du pied noir (forme grave de maladie vasculaire périphérique qui peut entrainer une gangrène progressive)

SYNONYMES :

Arsenic élémentaire et sels inorganiques

JUSTIFICATION:

L'arsenic est généralement présent dans l'eau et le sol sous forme trivalente As(III). La toxicité de l'arsenic métal et de l'arsenic inorganique est similaire, ce qui justifie l'utilisation de données provenant des deux états.

UTILISATION:

L'arsenic est présent dans les sols, spécialement dans les minerais où il est associé à de nombreux métaux.
Il est principalement utilisé dans les alliages métalliques, les conservateurs de bois, les herbicides, sert comme catalyseur et entre dans la composition des semi-conducteurs[(3)].
Dans le passé, il a été utilisé dans les crèmes dont le rôle était de blanchir la peau.
L'arsenic est largement présent sur la croûte terrestre (~3.4 ppm). Il est principalement obtenu comme sous-produit de la fusion du cuivre, plomb , cobalt et des minerais de l'or.[7]
Le principal fournisseur de ce métal est la Chine.

LIMITES D'EXPOSITIONS PROFESSIONNELLES:

OSHA standard :	0,01 mg/m3 air (2001) [3]
ACGIH TWA(8-h moyenne) :	0,01 mg/m3 air (2005) [3]
UK Exposure Standard	0,2 mg/m3 air

GRANDEURS PHYSICO-CHIMIQUES CARACTERISTIQUES ET COMPORTEMENT ENVIRONNEMENTAL

Solubilité	Très peu soluble (voire insoluble)
Poids moléculaire :	
Densité/eau	74.9216 g/mol [3]
Point de fusion	5.778 (25°C) [3]
Point d'ébullition	613 °C (point de sublimation) [7]
Pression de vapeur	
log Pow	-
Constante de Henry :	(Très peu soluble, voire insoluble)
Code SMILES	[As]
Densité de vapeur	

CLASSIFICATION ET ETIQUETAGE :

EU:	T, N ; R 23/25 – 50/53
US EPA:	Groupe A : cancérogène humain[(3)]
ACGIH :	Groupe A1 : cancérogène humain confirmé[(3)]
IARC (1996):	Groupe 1 cancérogène humain [(7, 8)]

TOXICOLOGIE : :

La dose mortelle pour l'humain se situe entre 70-180 mg en fonction du poids de l'individu. La dose létale estimée pour un homme de 70 kg est la même que pour l'As (III) [(3)]
La valeur normale d'arsenic dans les urines des humains varie de 0,013-0,046 mg/L, à 0,25 mg/L. Cette valeur varie principalement en fonction du régime et de l'eau consommée[(3)].
L'acide monomethylarsenic et dimethylarsenic, provenant tous deux des plantes et des organismes d'animaux sont cancérogènes pour les rats et souris. [7]
Dans le corps, l'arsenic inorganique peut être converti en arsenic organique par methylation du sel d'arsenic.[7]

Cancérogénicité :	cancérogène[6]
Mutagénicité :	mutagène [7]
Tératogénicité :	tératogène et embryotoxique [3]
Toxicité vis-à-vis de la reproduction:	toxicité pour la reproduction improbable
Effets locaux :	hyperkeratinisation et hyperpigmentation [7]
Effets toxiques :	Maladie du pied noir, effet neurocomportemental[7] Bronchopneumonie

DONNEES TOXICOLOGIQUES :

TD(faible) Subchronique, Orale:	étude réalisée sur 21jours sur l'homme LOAEL = 0,05 mg/kg/jour[7] Etude réalisée sur 14 jours sur les singes : NOAEL= 3 mg/kg/jour[7] Etude réalisée sur 6 mois sur des chiens (soumis à un régime): NOAEL = 0,8 mg/kg/jour[7]
TD(faible) Aiguë, Orale :	4 mg/kg (enfant)[1] 7857 mg/kg (homme adulte)[1]
LD50, Orale :	145 mg/kg (souris)[1] 763 mg/kg (rat)[1]
TD(faible) Aiguë, Cutanée :	Etude réalisée sur 30 semaines sur des souris : LOAEL = 6 mg/kg/jour (hyperlasia et ulcération sur la zone d'application) [7]
LD50, Cutanée :	Aucune donnée disponible
LC50, Inhalation:	3500 mg/m3 air (rat) [7]
TD (faible) inhalation:	Rats soumis à l'inhalation pendant 14 jours (7j/sem, 6h/j) : NOAEC = 8 mg/m3 air (à plus fortes doses, diminution notable du poids corporel)[7] Etude réalisée sur un homme de 23 ans : LOAEL = 0,31 mg/m^3 air[7]
TD (faible) Cancérogénicité :	Inhalation chez l'homme (épidémiologique) : tumeurs de la langue[2]

	Injection intra pulmonaire chez des rats avec une dose totale de 0,65 mg/animal une fois/mois pendant 6 mois. Pas de tumeurs développées[3]
TD(faible) Teratogénicité :	inhalation de 0,2 mg/m3 dans l'air, lors des jours 9-12 de la gestation (3h/j) : malformation du squelette , toxique pour le fœtus, réduction du poids du fœtus[7] Lors des jours 8-15 jours de la gestation de souris : NOAEL= 11 mg/kg/d ; à plus fortes doses: mortalité du fœtus, exoencephalie[7]
TD(faible) Reproduction:	Aucune donnée disponible
Mutagenicité dans la bactérie :	Essai réalisé sur : Ames: négatif [7] E.coli : négatif [7]
Mutagenicité dans les cellules mammaires :	Fibroblastes humains : positif pour les aberrations chromosomiques et dommages sur l'ADN[7] Lymphome des cellules de souris: positif pour les mutations de gènes [7]
Mutagenicité "in-vivo" :	Lymphocytes du sang humain après 5 ans de mise en contact avec l'eau potable à 0,215 mg/L: aberration chromosomiques [2] Lymphocytes du sang humain après 3-35 ans de traitement à une concentration de 0,06 – 0,75 mg/l : micronoyaux et augmentations des aberrations chromosomiques [2] Moelle des os du rat: positif pour les micronoyaux [7]

Valeur moyenne de potabilité de l'eau définie aux US (US Federal drinking standard): 0,010 mg/l [3]

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE :

VTR à seuil de dose

RfD (oral) avec seuil:

RfD oral = 0, 0003 mg/kg/jour (IRIS EPA, 1993)[4, 5, 9]
Basé sur l'exposition chronique orale de l'homme. Les données reportées par Tseng (1977) montrent un accroissement de l'occurrence de la maladie du pied noir qui augmente avec l'âge et la dose. Les prévalences (males et femelles inclues) à faible dose sont de 4,6 pour 1000 pour le groupe des 20-39 ans, 10,5 pour 1000 pour celui des 40-59 ans, et 20,3 pour 1000 pour celui des plus de 60 ans. Les données dans Tseng et al. (1968) montrent aussi l'augmentation avec l'âge de l'occurrence de l'hyperpigmentation et de kératoses. Les prévalences globales de l'hyperpigmentation et kératoses dans le groupe exposé sont respectivement de 184 et 71 pour 1000. Ces données montrent que les lésions de la peau sont les conséquences sensibles. La faible dose dans l'étude Tseng (1977) est considérée comme une LOAEL. NOAEL : 0,009 mg/L, convertie en 0,0008 mg/kg-jour ; LOAEL: 0,17 mg/L convertie en 0,014 mg/kg-jour. Facteur d'incertitude = 3.
MRL (chronique) = 0,0003 mg/kg/jour (ATDSR, 2005) [5, 7]
Basé sur la même étude que ci-dessus avec NOAEL=0,0008 mg/kg/jour, et UF= 3. Avec la peau comme organe critique.
TDI (chronique) = 0,001 mg/kg/jour (RIVM, 2000) [5]
Basé sur une NOAEL = 0,0021 mg/kg/jour avec application d'un UF = 2 (étude épidémiologique sur l'homme).
REL oral = 0,0003 mg/kg/jour (OEHHA, 2003) [10]
Basé sur la même étude avec RfD de l'US EPA. Un UF = 3 avait été utilisé.

RfD cutanée avec seuil: Aucune VTR cutanée n'a été publiée par quelconque autorité réglementaire ou organisation reconnue.

RfD inhalation avec seuil:

TCA inhal = 0,001 mg/m3 air (RIVM, 2000) [5]
Basé sur des études épidémiologiques sur l'homme. RIVM se base sur une concentration acceptable dans l'air (TCA) de 0,001 mg/m^3. RIVM note que le cancer de la langue survient chez l'homme à des concentrations supérieures à 0,01 mg/m^3. Cependant, RIVM indique que le mécanisme des tumeurs n'est pas directement génotoxique et donc qu'un seuil existe pour cet effet. Par conséquent, RIVM choisit d'appeler la valeur TCA, qui n'est pas une valeur de risque de cancer, et d'appliquer un facteur d'incertitude de 10 pour prendre en compte la variabilité intrahumaine. (Blom et al., 1985; Lagerkvist et al., 1984). Une LOAEC = 0,01 mg/m3 avait été déterminée, avec un UF = 10.

REL inhal= 0,00003 mg/m3 air (OEHHA, 2003) [10]
Cette valeur est basée sur une étude sur le rat dans laquelle de l'arsenic est mis en contact avec des rates enceintes pendant leur gestation (9-12 jours, 4 heures/jour) à des concentrations de 0 ; 0,26 ; 2,9 ; et 28,5 mg As_2O_3 /m^3 air (Nagymajtényi et al. 1985). Une LOAEC de 0,2 mg/m3 a été établie sur la base des effets tératogènes à fortes doses; et montre une réduction du poids du fœtus, un retard du développement intra-utérin et des malformations des os périphériques. L'extrapolation faite sur une exposition continue à la dose (24h/j) donne une concentration de 3,3.10^{-2} mg As/m3 air.
Cette valeur a été prise pour les hommes en l'absence de meilleures mesures granulométriques dans les études épidémiologiques humaines.
Un SF= 1000 (10 pour l'extrapolation de l'animal à l'homme, 10 pour la variabilité humaine, et 10 pour l'utilisation de la LOAEC plutôt que la NOAEC.
Calcul : 3.3 x 10-2 mg/m3 x 1/1000 = 3 x 10-5 mg/m3.

La RfD orale retenue pour le calcul du risque est celle de l'IRIS (US-EPA) basée sur une étude épidémiologique humaine. Elle est la même que celles de l'ATDSR et de l'OEHHA.

Comme la toxicité cutanée est faible (à part son potentiel d'induction de tumeurs de la peau) due a son faible taux de pénétration dans la peau [(9)], aucune donnée convenable n'est disponible pour calculer une VTR cutanée.

L'arsenic n'intervient pas dans les scénarios d'exposition par inhalation dans la présente EDR.

VTR sans seuil de dose

Facteur de pente (oral) avec seuil :

TD 05 = 0,018 mg/kg/j (Health Canada, 1992) [5]
Basé sur une étude sur l'homme (Tseng, 1977).
La TD05 de Health Canada de 1,8.10^{-2} mg/kg-jour peut être divisée par 5000 pour représenter un niveau de risque de1/10^5 de 3,6.10^{-6} mg/kg-jour. Il devrait être noté que la TD05 est calculée directement à partir de la courbe dose-réponse expérimentale, alors que la valeur de l'EPA correspond à l'intervalle de confiance à 95% sur l'extrapolation aux faibles doses.

RSD oral = 6.7E-6 mg/kg/j (US EPA, 1997) [5]
Basé sur une étude humaine de Tseng (1977).

ERU oral = 1.5 (mg/kg/j)$^{-1}$ (OEHHA, 2002; et US-EPA , IRIS, 1998) [10, 9]
Basé sur des tumeurs cutanées depuis des travaux de Tseng et al (1968 & 1977) sur des études épidémiologiques humaines[(11)]. Les résultats des études épidémiologiques conduisant à une NOAEL=0,009 mg/l eau ont été convertis en dose journalière de 0,0008 mg/kg/j ; en intégrant un SF=3 le calcul donne 0,0008 mgAs/kg/j x 1/3 = 3E-4 mg/kg/j

Risque unitaire eau potable : 5E-5 (ug/L)$^{-1}$ (RAIS) [4]
Concentration de l'eau potable différents niveaux de risque: [4 x]

Niveau de risque	Concentration
1E-4 (1/10'000)	0.002 mg/l
1E-5 (1/100'000)	0.0002 mg/l
1E-6 (1/1'000'000)	0.00002 mg/l

Facteur de pente = 6.8 x 10^{-1} (mg/kg/j)$^{-1}$ (EPA RAIS)
Risque unitaire pour l'eau de boisson: = 1,9 x 10^{-5} (µg/L)$^{-1}$ (US-EPA 1989)
(les valeurs sont basées sur une étude d'Ellis, 1979)

Facteur de pente (cutané) sans seuil : Aucun ERU cutané n'a été établi par une quelconque autorité compétente.

Facteur de pente (inhalation) sans seuil :

$TC_{0,05}$ inhalation= 0,0078 mg/m3 air (Health Canada, 1992) [5]
Basé sur les effets sur la langue de l'homme (étude épidémiologique). Le TC05 de la santé canadienne peut être divisé par 5000 pour représenter 1.6E-6 mg/m^3 pour un niveau de risque de 1/10^5. Il peut être noté que le $TC_{0,05}$ est calculé directement à partir de la courbe dose-réponse expérimentale, alors que la valeur de l'EPA correspond à l'intervalle de confiance à 95% sur l'extrapolation aux faibles doses.

ERU inhalation = 4,3.10^{-3} (µg/m^3)$^{-1}$ (US-EPA, 1998)
Basé sur plusieurs études épidémiologiques humaines. Cela représente la moyenne géométrique des résultats des études avec des ERUs = 2,6 et 7,2.10^{-3} (µg/m^3)$^{-1}$

TCA inhalation = 0,001 mg/m3 air (RIVM, 2000) [5]
Basé sur le cancer de la langue chez l'homme (Blom et al., 1985; Lagerkvist et al., 1984). RIVM note que le cancer de la langue apparait chez les hommes à partir de concentrations supérieures à 0,01 mg/m^3. Cependant, RIVM indique que le mécanisme des tumeurs n'est pas directement génotoxique et donc qu'un seuil existe pour cet effet. Par conséquent, RIVM choisit d'appeler la valeur TCA qui n'est pas une valeur de risque de cancer, et d'appliquer un facteur d'incertitude de 10 pour prendre en compte la variabilité intra humaine.

RSC inhalation= 2,3.10^{-6} mg/m3 air (US EPA, 1997) [5]
Basé sur plusieurs études sur le cancer de la langue chez l'homme. La valeur de l'EPA avait été convertie en divisant 1E-5 par l'unité de risqué de 4,3.10^{-3} (µg/m^3)$^{-1}$ (et encore par 1000 pour convertir en mg/m^3) pour déterminer la concentration spécifique du risque (RSC) de 2,3.10^{-6} mg/m^3.

SF inhalation = 0,0000033 (mg/m^3)$^{-1}$ (OEHHA, 2002) [10]
Valeur d'estimation basée sur trois études épidémiologiques (Welch et al, 1982 ; Higgins et al, 1986 ; Enterline et al, 1987). Un modèle linéarisé avait été appliqué pour calculer le SFi.

Facteur de pente inhalation : 5,0.10^1 (mg/kg/jour)$^{-1}$ (U.S. EPA, RAIS, 1992) [9]
Unité de Risque Inhalation : 4,3.10^{-3} (µg/m^3)$^{-1}$ (US EPA, 1991) [4]

Concentrations dans l'air à des niveaux de risques différents :

Niveau de risque	Concentration
1E-4 (1/10'000)	0,02 µg/m^3 air
1E-5 (1/100'000)	0,002 µg/m^3 air
1E-6 (1/1'000'000)	0,0002 µg/m^3 air

L'ERU oral retenu est celui de l' US-EPA [1.5 (mg/kg/j)$^{-1}$] qui coïncide avec celui de l'OEHHA

Aucun ERU cutané n'a été établi par une quelconque autorité compétente.

L'arsenic n'intervient pas dans les scénarios d'exposition par inhalation dans la présente EDR

DONNEES ECOTOXICOLOGIQUES :

LC50, Poisson :	NOEC = 11 mg/l (8 jours) [10]
LC(faible), Poisson :	NOEC = 1.7 mg/l (32 jours) [10]
LC50, Daphnia :	NOEC = 0.57 mg/l (7-jours) [10]
LC(faible), Daphnia :	NOEC = 0.26 mg/l (21-jours) [10]
EC50, Algue :	Aucune donnée disponible
LC(faible) , Algue :	Scenedesmus 14-jours : NOEC= 10 mg/l [10]
EC50, Bacterie :	NOEC = 9.7 mg/l (8 jours) [10]
LC_{50}, Eisenia foetida:	NOEC = 0.05 mg/kg sol (8 jours) [10]
Bio-, Photodegradation :	
Bioaccumulation :	BCF = 50-470 (pour différents organismes aquatiques) [10]

Demi-vie dans l'eau :
Demi-vie dans l'eau (photodegrad):
Demi-vie dans le sol:

PNECeau	0,0044 mg/l (INERIS) [10]
PNEC eau-marine	0,00044 mg/l (INERIS) [10]
PNEC sol	1,8 mg/kg sol sec (INERIS) [10]

REFERENCES :

(1) CHEMIDPLUS. Arsenic. http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/ProxyServlet?objectHetle=DBMaint&actionHetle=default&nextPage=jsp/chemidlite/ResultScreen.jsp&TXTSUPERLISTID=007440382

(2) Toxnet CCRIS. http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+ccris:@term+@rn+7440-38-2

(3) Toxnet HSDB, http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+hsdb:@term+@rn+@rel+7440-38-2

(4) EPA IRIS. http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+iris:@term+@rn+7440-38-2

(5) Toxnet ITER. http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+iter:@term+@rn+@rel+"7440-38-2

(6) ATDSR Public Health Statement on Arsenic. (2007). http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles//tp2-c1-b.pdf. http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles//phs2.html

(7) ATDSR Toxicological Profile of Arsenic (2007). http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp2.html. http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp2.pdf

(8) IARC Monographs : Update volumes 1-42 (Supplement 7). http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/suppl7/suppl7.pdf.

(9) RAIS Toxicité Profiles, Arsenic (1992) : http://rais.ornl.gov/tox/rap_toxp.shtml.

(10) Fiche Toxicologique , Arsenic (2006). http://www.ineris.fr/index.php?module=cms&action=getContent&id_heading_object=3

(11) Tseng, WP (1977). Effects et dose-response relationships of skin cancer et blackfoot disease avec arsenic. Environmental Health Perspectives 19, 109-119; et
Tseng, PW et al. (1968). Prevalence of skin cancer in an endemic area of chronique arsenicism in Taiwan. J. Natl. Cancer Inst. 40(3), 453-463.

3.9. Cobalt

Formule chimique	N°CAS	Toxicité
Co = Co	7440-48-4	Cancérogène, mutagène, toxique pour la reproduction, Irritant, sensibilité du système respiratoire, Toxique pour le cœur et rein, muscles, thyroïde

SYNONYMES :

Cobalt, élément et sels

UTILISATION :

Le Cobalt est présent dans l'eau de mer lié à des complexe ferro-magnésiens. Il est présent dans le pétrole brut, le sol, les roches et les plantes. Ses sels sont présents dans l'eau et le sol [(3)].
Le cobalt est utilisé dans les pièces de monnaie, les batteries, les pigments, comme engrais, et comme complément alimentaire (pour la synthèse de la vitamine B12).[4]
Le Co est présent in dans trois états de valence : 0, +2, +3. [12]

LIMITES D'EXPOSITION PROFESSIONNELLES:

ACGIH TLV-TWA : 0.02 mg/m3 air (2000) [6]
NIOSH REL : 0.05 mg/m3 air (2001) [6]
OSHA PEL (8-h.TWA) : 0.1 mg/m3 air (2001) [6]

GRANDEURS PHYSICO-CHIMIQUES CARACTERISTIQUES ET COMPORTEMENT ENVIRONNEMENTAL

Solubilité	8.75E+04 mg/l (25°C) [1] (chlorure)
Poids moléculaire :	58.93 g/mol [4]
Densité/eau	8.85 g/ccm3 (20°C) [3]
Point de fusion	1493 °C [1]
Point d'ébullition	3100 °C [1]
Pression de vapeur	4.24E-09 mm Hg (25°C) [1]
log Pow	-
Constante de Henry :	-
pKa Dissoc. Constant	
SMILES Code	[Co]=[Co]
Densité de vapeur	
Demi-vie atmosphérique	

CLASSIFICATION ET ETIQUETAGE :

EU: Xn ; R 42/43 – 53 (Co metallique)
T, N ; R 49-2242/43 50/53 ($CoCl_2$)
US EPA: Aucune classification
IARC (1996): Group 2A : probablement Cancérogène pour l'homme [4]
ACGIH : Group A3 possible cancérogène pour l'homme (2000) [6]

TOXICOLOGIE :

Le Co est un élément vital dans le corps humain ; il est utilisé pour la synthèse de la vitamine B12. Le cobalt est accumulé par les plantes, et transféré aux animaux par l'alimentation. La teneur moyenne en Co dans le corps humain est de 0,7 à 49 mg/personne[(3)]. Le besoin journalier de Co est de 0,1 µg/personne[(6)]. L'absorption journalière est estimée à 0,011 mg/personne/jour[(12)].
L'excès de Co dans le corps peut avoir une grande variété d'effets toxiques puisqu'il remplace le Magnesium en tant que co-facteur de nombreuses enzymes et les rend inactives. Le blocage des canaux calciques est l'un des plus graves effets du Co. Le cobalt interfère aussi avec l'absorption de l'iode dans la thyroïde.

La demi-vie biologique est de 2-19 heures[8].
Dans le passé, la thérapie au cobalt était utilisée pour traiter de nombreux types d'anémies, mais les effets secondaires étaient importants[8].
Le cobalt est absorbé de manière significative par les voies orales, cutanées et par inhalation, en fonction de l'état de valence de l'élément (30->95%). La distribution se fait principalement dans le foie, les muscles et les excrétions via l'urine et fèces[13].

Cancérogénicité :	Cancérogène animal et humain[6]
Mutagénicité :	mutagène [4]
Teratogénicité :	non tératogène [12]
Toxicité pour la reproduction : [12]	légèrement toxique pour la reproduction
Effets locaux: [3]	irritant pour la peau et les yeux des hommes
	Sensibilisant respiratoire pour les hommes [4]
Toxicité sur les organes :	effets sur le rein, le cœur et la thyroïde [8]

DONNEES TOXICOLOGIQUES :

TD(faible) Subchronique, Oral :	Etude orale sur les rats pendant 90-jour (eau de boisson) LOAEL=30.2 mg/kg/d [4]
TD(faible) Aiguë, Oral :	750 mg/kg pc (lapin) [1]
LD50, Oral :	6171 – 7800 mg/kg pc (rat) [1,3] 300 -500 mg (Co-sel)/kg pc (rat) [4] 80 mg/kg (Souris, CoCl2) [8]
TD(faible) subchronique, Cutané :	Etude cutanée sur des singes pendant 18-jour (Co-sulfate) : LOAEL=51.75 mg/kg/j avec effets sur la zone d'application de la peau [4]
LD50, Cutané :	Aucune donnée disponible
LC50, Inhalation :	>10'000 mg/m3 air (rat, exposition de 1h) [3] 150 mg(Co-sel)/m3 air (rat, 30 min) [4]
TD (faible) inhalation:	Homme: 0,038 mg/m3 air (6 h) cause la réduction du volume respiratoire pulmonaire [4] Homme : l'inhalation de 0,007 à 0,893 mg Co / m^3 air pendant 2 à 17 ans provoque une fibrose pulmonaire [4]

	Homme: NOAEC = 0,0053 mg/m3 air sur la vie entière (étude épidémiologique) [4] Une étude pendant 2-ans sur des rats (inhalation) donne une NOAEC=0,11 mg/m3 air (inflammation nasale et lésions proliferatives dans le système respiratoire (Co-Sulfate).[4]
TD (faible) Cancérogénicité :	Une étude pendant 2-ans sur des rats (inhalation de 0,11 – 1,14 mg/m3 air, 6h/jour) cause des lésions inflammatoires, fibrotiques, et proliferatives dans le système respiratoire incluant le larynx, et des carcinomes ont été trouvés. Conclusion de cette étude NTP : Cancérogène [6] Les études épidémiologiques sur l'homme révèlent une incidence sur l'augmentation du cancer de la langue sur l'homme [6]
TD(faible) Teratogénicité :	Pendant la gestation (jours 6-15), une dose de Co de 24.8 mg/kg/jour (oral) n'a aucun effet sur la croissance des embryons : non tératogène [4]
TD(faible) Reproduction:	Etude épidémiologique humaine pendant 90 jours : NOAEL= 0.6 mg Co-sel/kg/jour sur les femmes [4] Rat : 16-jour d'inhalation avec 19 mg Co-sel/m3 air montre une atrophie testiculaire et une réduction de la fertilité mais aussi des signes de toxicité générale dans l'organisme [4]
Mutagénicité (Bacteries) :	Essais ames : positif [2]
Mutagénicité (cellules mammaires) : positif [2]	Micronoyau de lymphocytes humains : SCE-essais in-vitro : positif [6] Essais Gene Mutation (HGPRT-locus) : positif [7] T-assay sur les lymphocytes de l'homme : positif [6]
Mutagènéité "in-vivo" :	Essai sur un micronoyau de souris : positif après injection i.p. de 12-22 mg Co-sel/kg[6]
TD50 rat :	0,137 mg/kg/j [11]
TD50 souris :	0,756 mg/kg/j [11]

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE :

VTR à seuil de dose

RfD orale avec Seuil:

MRL oral (subchronique) = 0,01 mg/kg/jour (ATDSR, 2004) [4]
Basé sur une LOAEL = 1 mg Co-sel/kg/jour pour une étude de 22-jours sur l'homme, avec une exposition à 120 ou 150 mg/individu/jour, avec polycythémie (Davis et Fields, 1958).
Un facteur de sécurité (SF)=100 a été appliqué (10 pour l'utilisation d'une LOAEL à la place d'une NOAEL, 10 pour la variabilité intra espèce au sein de la population humaine).
Calcul : 1 mg Co/kg/jour x 1/100 = 0.01 mg Co/kg/j.

TDI oral = 0,0014 mg Co/kg/jour (RIVM, 2001) [4, 5]
Basé sur une LOAEL subchronique de 0,04 mg Co/kg/j (homme), en absence de données chronique pour l'homme ou les animaux. Les résultats sont basés sur les effets sur les muscles cardiaques (Morin et al. 1971). Comme l'alcool n'était pas inclus dans cette étude (données non suffisantes) RIVM estime que la LOAEL pour la population générale est plus importante. Un SF= 3 a été appliqué.

RfD oral (chronique) = 0,0003 mg/kg/d (RAIS by IRIS) [10]

RfD (cutané):

RfD cutané= 1.23E-04 mg/kg/j (RAIS, valeur calculée) [10]

RfD (inhalation) avec Seuil:

MRL inhalation (chronique) = 0,0001 mg/m3 air (ATDSR, 2004) [4, 5]
Basé sur une NOAEC = 5,3.10-4 mg Co/m3 air et une LOAEC= 15,1 mg Co/m3 air avec réduction des fonctions respiratoires (Nemery, 1992). Un facteur de sécurité de 10 a été appliqué (variabilité intra-espèces chez l'homme).
Calcul: 0,0053 mg Co/m3 x 8h/24h x 5j/7j x 1/10 = 0,00013 mgCo/m3

TCA inhalation = 0,0005 mg/m3 air (RIVM, 2001) [4]
Basé sur une LOAEC = 0.05 mg Co/m3 air (effets pulmonaires) déduite d'une une étude épidémiologique sur l'homme, par Sprince et al.(1988). Un SF= 100 (10 pour la variabilité intra-espèces, et 10 pour l'utilisation de la LOAEC) a été appliqué.
Calcul : 0,05 mg/m3 x 1/100 = 0,0005 mg/m3 air.

La VTR orale retenue est celle du RIVM (TDI) ; elle est déduite d'une étude épidémiologique chronique sur l'homme. Cette valeur est du même ordre de grandeur que celle publiée par RAIS.

La VTR cutanée retenue est celle du RAIS, la seule disponible.

Le cobalt n'intervient pas dans les scénarios d'exposition par inhalation dans la présente EDR

VTR sans seuil de dose

Facteur de pente (oral) sans seuil :

Facteur de pente oral = 1,5 (mg/kg/j)$^{-1}$ (RAIS par IRIS) [10]
Risque unitaire oral = 0,05 (mg/l)$^{-1}$ (RAIS par IRIS, valeur calculée) [10]

Facteur de pente (cutané) sans seuil :

Facteur de pente cutané= 3,66 (mg/kg/j)-1 (RAIS, valeur calculée) [10]

Facteur de pente (inhalation) sans seuil :

Facteur de pente inhal = 15,1 (mg/kg/jour)$^{-1}$ (RAIS par IRIS) [10]
Risque unitaire inhal = 4,3 (mg/m3)$^{-1}$ (RAIS par IRIS, calculé) [10]

L' ERU oral retenu est celui du RAIS, en l'absence d'autres valeurs.

L' ERU cutané retenu est celui publié par RAIS, en l'absence d'autres valeurs.

L' ERU inhalation retenu provient de la base IRIS (publié par RAIS), en l'absence de toute autre valeur.

DONNEES ECOTOXICOLOGIQUES:

LC50, Poisson :	10 - 100 mg/l (Brachydario, 96h) [3, 12]
LC(faible), Poisson :	NOEC = 0.06 – 0.11 mg/l (16-jours, CoCl2) [4]
LC50, Daphnia :	170 mg/l (Co-nitrate, 48h) [4]
LC(faible), Daphnia :	NOEC = 3.2 mg/l (48 h,) [3] NOEC = 0.005 mg/l (21-jours, CoCl2) [4]
EC50, Algue :	0.05 – 0.26 mg/l 72 h) [3] 0.3 mg/l (CoCl2, 5 jours) [4]

	0.6 mg/l (96h, Chlorella) [12]
LC(faible) , Algue :	NOEC = 0.01 – 0.015 mg/l (72 h) [3, 4]
	NOEC = 0.5 mg/l (96h, CoCl2) [4]
EC50, Bacterie :	
LC_{50}, Eisenia foetida:	NOEC = 240 mg/kg sol (24 jours,
CoCl2) [4]	
Bio-, Photodegradation :	Non photodegradable [3]
Bioaccumulation :	Non bioaccumulable (BCF=10 -500) [4, 8]
Demi vie dans l'eau:	
Demi vie dans l'eau(photodegrad):	
Demi vie dans le sol:	
PNEC fraiche-eau	0.0005 mg/l (INERIS) basé sur NOEC=
0.005 mg/l	
	(Daphnia avec SF=10) [4]
PNECmer-eau	0.0001 mg/l (INERIS) [4]
PNECsol	2.4 mg/kg sol dry (INERIS) basé sur
leNOEC de	
	Eisenia=240 mg/kg , et a SF=100 [4]

Guide de l'état de l'Arizona sur l'eau potable: 0.0007 mg/l (1993)[8]
Etat du Wisconsin: 0.040 mg/l (1993. Eau potable)

REFERENCES :

(1) CHEMIDPLUS, Cobalt : http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/ProxyServlet?objectHetle=DBMaint&actionHetle=default&nextPage=jsp/chemidlite/ResultScreen.jsp&TXTSUPERLISTID=007440484

(2) Toxnet CCRIS. http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+ccris:@term+@rn+7440-48-4

(3) ECB IUCLID Document : http://ecb.jrc.it/esis/index.php?GENRE=CASNO&ENTREE=7440-48-4. http://ecb.jrc.it/IUCLID-DonnéesSheets/7440484.pdf

(4) INERIS. Fiche Toxicologiques. Cobalt et ses derivatives.(2006). http://www.ineris.fr/index.php?module=cms&action=getContent&id_heading_object=

(5) Toxnet ITER COBALT. http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+iter:@term+@rn+@rel+"7440-48-4

(6) ATDSR Toxicological Profile Cobalt (2004). http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp33.html. http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp33.pdf

(7) Toxnet CCRIS. http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+ccris:@term+@rn+7646-79-9

(8) Toxnet HSDB Cobalt chloride. http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+hsdb:@term+@rn+@rel+7646-79-9

(9) IARC Monographs Vol 52 (1997) . http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol52/volume52.pdf

(10) RAIS Toxicological Données. http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol52/volume52.pdf

(11) The Carcinogen Potency Données Base. Cobalt Sulfate. http://potency.berkeley.edu/chempages/COBALT%20SULFATE%20HEPTAHYDRATE.html

(12) CICAD Publications: Cobalt et its inorganic compounds. http://www.who.int/ipcs/publications/cicad/cicads_alphabetical/en/index.html. http://www.who.int/ipcs/publications/cicad/cicad69%20.pdf

(13) IPCS Intox Donnéesbase (UK, 1996). http://www.intox.org/donnéesbank/documents/chemical/cobalt/ukpid52.htm

4. Hydrocarbures aromatiques (BTEX)

4.1. Benzène

Formule chimique	N°CAS	Toxicité
C_6H_6	71-43-2	Cancérogène pour l'homme et l'animal, mutagène in vivo, Effets indésirables sur le système hématopoïétique, le système sanguin, le système immunitaire et le système nerveux.

SYNONYMES :

Benzol
Phényl hydride
Kérosène

UTILISATION :

Hydrocarbure liquide toxique, volatile et inflammable, produit dérivé de la distillation du charbon. Il est utilisé comme solvant industriel dans les peintures, vernis, diluants de vernis, l'essence, etc. Le benzène cause des lésions immédiates au système nerveux central et des lésions chroniques à la moelle osseuse, il est cancérogène. Il était utilisé auparavant comme parasiticide. (1)

Le benzène est obtenu par purification de pétrole brut au cours de vapocraquage et il est destiné à une utilisation industrielle. Il s'agit d'un matériau brut destiné à une grande variété de produits chimiques tels que éthylbenzène, cumène, cyclohéxane, nitrobenzène, alkylbenzène et autres. (3)

Le benzène est également dégagé de l'essence lors d'une combustion incomplète. Le benzène était utilisé comme désinfectant il y a plusieurs années. (4)

CLASSIFICATION ET ETIQUETAGE :

UE (1996) :	F, T; R 11, 45/46, 48/23/24/25, R65, 36/38 Canc. Cat. 1, Mut. Cat. 2
IARC (1987):	cancérogène humain (Groupe 1) (4, 9)
ACGIH (2005) :	A1 : cancérogénicité humaine confirmée (4)
Health Canada (1991) :	Groupe 1 : Cancérogène pour l'homme (6)

LIMITES D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE :

ACGIH (2001) :	0,5 ppm (TWA, 8 heures)
Allemagne (MAK, 2003) :	Cancérogène 3A
UE (2003) :	3,25 mg/m^3 air (=1ppm) moyenne annuelle (3)

GRANDEURS PHYSICO-CHIMIQUES CARACTERISTIQUES ET COMPORTEMENT ENVIRONNEMENTAL

Solubilité	1 790 mg/l (25°C) (1)
Masse moléculaire	78,11 g/mole (3)
Densité/eau	0,879 g/cm3 (20°C) (3)
Point de fusion	5,5 °C (1)
Point d'ébullition	80 °C (1)
Pression de vapeur	94,8 mm Hg (25°C) (1) / 99,7 hPa (20°C) (3)
log Pow	2,13 (1)
Constante de Henry :	0,00555 atm m^3 / mole (25°C) (1)
Formule	C1CCCCC1
1ppm	= 3,25 mg/m^3 air (3)
Densité de vapeur	2,8 (4)
Demi-vie atmosphérique	Aucune photodégradation (3)

TOXICOLOGIE :

Le benzène est un cancérogène avéré pour l'homme. Il est rapidement absorbé par la peau, par inhalation et par les voies gastro-intestinales. (coefficient d'absorption par la peau = 0,152 – 619 cm/heure). La répartition dans le corps se fait principalement dans les tissus riches en lipides tels que le foie, les reins, le cerveau, la moelle osseuse et la rate.

Les principaux métabolites formés sont le phénol, le catéchol et l'hydroquinone. Le benzène peut traverser la barrière placentaire et atteindre le fœtus. La demi-vie d'élimination plasmatique est de 0,7 – 1,6 heures. [3, 4]

Cancérogénicité :	Cancérogène chez les rongeurs et les humains avec des tumeurs dans de multiples organes et tissus [3]
Mutagénicité :	Mutagène in vivo, entraînant des aberrations chromosomiques chez les animaux et l'homme [3]
Tératogénicité :	Non tératogène, mais toxique pour l'embryon et le fœtus
Toxicité vis-à-vis de la reproduction :	Peut causer l'infertilité chez les deux sexes (provisoire) [3]
Effets locaux :	irritant pour la peau, les yeux et les muqueuses [3]
Effets toxiques :	Effets indésirables sur le système hématopoïétique, Dépression du système immunitaire, effets sur le système nerveux central [3]

DONNEES TOXICOLOGIQUES :

TD(faible) Subchronique, Orale :	
TD (faible) Aiguë, Orale :	50 mg/kg (homme) [1]
LD_{50}, Orale :	930 mg/kg (rat, effets comportementaux) [1] 4 700 mg/kg (souris) [1] 1870 – 5960 mg/kg (rat) [3]
TD (faible) Aiguë, Cutanée :	>8 260 mg/kg (lapin, cobaye) [3]
LD_{50}, Cutanée :	> 9 400 mg/kg (lapin) [1]
LC_{50}, Inhalation :	10 000 ppm (rat, 7 h) [1] >45 000 ppm (lapin, 0,5 h, LC faible) [1] 150 ppm (homme, 1 an, TC faible) [1] Souris inhalation, 5 semaines (6 h/j, 5j/s, 50 jours) 32 mg/m3 air a entraîné une augmentation du poids de la rate (=LOAEL) [3]

	NOAEC chez l'homme = 1ppm (=3,2 mg/m^3 air) pour le paramètre le plus sensible, le système hématopoïétique [3]
TD (faible) Cancérogénicité :	Chez l'homme : inhalation : système hématopoïétique (leucémie) [2] Rat: oral 50, 100, 200 mg/kg (5/s) : carcinomes des cellules squameuses [3] Durée de vie [2] : Identique à la souris [2] Rat et souris : Également cancérogène par inhalation [2] Étude sur 103 semaines chez le rat, LOAEC=25 mg/kg/j, cancérogène [3]
TD(faible) Tératogénicité :	Souris exposées à 500 et 1000 mg/m3 air (24h/j, 6-15 j de gestation), a montré un retard de croissance des petits et un retard de l'ossification, mais aucune malformation [3]
TD (faible) Reproduction :	Étude de fertilité par inhalation chez le rat : 1, 10, 30, 100 ppm (6h/j, 5j/s, >15s) : Aucun effet sur les mères et les petits jusqu'à 300 ppm [3] Étude avec 210 ppm : Infertilité totale des mâles et femelles (rat) NOAEC= 30 ppm (=96 mg/m^3 air) [3]
Mutagénicité chez les bactéries :	Test de Ames : négatif [2]
Mutagénicité cellules animales :	cellules CHO, mutations génétiques : négatif [2] Mutations gén. lymphomes, souris : positif [2] Test UDS (chez le rat hépatocytes) : positif [2] Micronoyaux in vitro : positif [2, 4]
Mutag. « in vivo » :	Moelle osseuse, micronoyaux in vivo (chez la souris) : positif [2] In vivo chez l'homme, lymphocytes périphériques : Aberrations chromosomiques : positif [2]

[3] NdT : Ce terme doit être erroné car nous ne l'avons trouvé nulle part.

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE :

VTR à seuil de dose

VTR orale à seuil :

RfD orale = 0,004 mg/kg /j (par IRIS-EPA, 2003) [5, 6, 11]
Sur la base d'une étude épidémiologique réalisée par Rothmann et al (1996) avec une TWA moyenne = 43,4 mg/m3 (groupe recevant une dose faible) et 294 mg/m3 air (groupe recevant une dose élevée), en réalisant les calculs appropriés pour l'inhalation par voie orale, en partant d'une BMD (BenchMarkDose) et d'un SF=300.

MRL oral = 0,0005 mg/kg/j (par ATDSR, 2007) [12]
Dérivé du MRL inhalation, avec des calculs appropriés, incluant les données toxicinétiques (calcul : BMCL0.25ADJ (0.03 ppm) x 78.11 (masse molaire) x 1/24.45 (prise en compte pression et température) x 20 m3 air x 0.5 x 1/70 (pc) x 1/30 (facteur d'incertitude) = 0,00047 mg/kg/j) [12]

VTR dermale à seuil : aucune VTRdermale n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.

VTR inhalation à seuil :

RfD inhalation (à seuil) = 0,03 mg/m^3 air (par IRIS EPA, 2003) [5, 11]
Sur la base de l'étude épidémiologique de Rothmann et a. (1996), avec un BMCL = 8,2 mg/m3 air ; un SF=300, et des calculs appropriés

MRL inhalation chronique = 0,003 ppm air (ATDSR, 2007) [6, 7, 11, 12]
Basé sur un BMCL = 0.1 ppm air avec un SF = 10 et des calculs appropriés (réduction du nombre de lymphocytes chez l'homme), et un ajustement de durée adapté (pour atteindre 0,03 ppm). L'effet critique était la réduction des lymphocytes B chez des travailleurs d'une usine chinoise (250 personnes concernées par l'étude)
Comme 1ppm = 3.25 mg/m3 air, la concentration correspondante dans l'air est de 0,0097 mg/m3 air

REL, inhalation = 0.06 mg/m3 air (par OEHHA, 2007) [13] **(= 20 ppb),**
Basé sur la reduction des globules blancs et des globules rouges chez des hommes subissant une exposition professionnelle au benzène.

La VTR orale retenue est celle de l'ATSDR (= 0,0005 mg/kg/j) car elle est la plus récente, et est basée sur une bonne etude épidémiologique. Cette valeur n'intervient que marginalement dans les calculs avec la LIQ puisque le benzène n'a pas été détecté dans les eaux aux points d'exposition.

Aucune VTR dermale n'a été établie par une autorité compétente, et l'on ne dispose pas de données toxicologiques adaptées pour établir une telle valeur.

La VTR inhalation retenue pour les calculs est celle de l' ATDSR (2007), soit 0,003 ppm (= 0,0097 mg/m^3 air) car elle est basée sur l'étude épidémiologique portant sur le plus grand nombre de personnes, et est la valeur la plus récente.

VTR sans seuil de dose

VTR orales (sans seuil) :

CR oral (provisoire) = 0,0033 mg/kg/j (par RIVM, 1999) [6]
Sur la base de la même étude qu'IRIS, mais en appliquant un SF supérieur pour dériver un risque de cancer particulier = 1/10^4

Facteur de pente oral = 1,5 à 5,5.10^{-2} (mg/kg/j)$^{-1}$ (IRIS EPA) [5]
Dérivé de la VTR inhalation.
Valeur retenue 5,5.10^{-2} (mg/kg/j)$^{-1}$

ERU oral = 2,9 x 10^{-2} (RAIS, 2004) [10]
Basé sur le Slope factor de la base IRIS, mais correspond à la moyenne de la gamme.

Risque unitaire eau potable = 0,44 – 1,6 x 10^{-6} (mg/l)$^{-1}$ (IRIS) [5]

Concentrations d'eau potable aux niveaux de risque spécifiques :

Risque particulier 1/10^4	0,02 – 1,0 mg/l
Risque particulier 1/10^5	0,01 - 0,1 mg/l
Risque particulier 1/10^6	0,001 – 0,01 mg/l

VTR dermale (sans seuil) : aucun ERU dermal n'a été établi par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.

VTR inhalation (sans seuil) :
TC05 inhalation (sans seuil) = 15 mg/m3 air (par Health Canada, 1991)[6]
Sur la base d'une étude épidémiologique réalisée par Rinky et al (1987) (leucémie chez l'homme) indiquant un risque particulier de cancer de 5 %.

ERU inhalation (sans seuil) = 6 x 10^{-6} (µg/m^3)$^{-1}$ air (par OMS, 2000) [11]
Basé sur une étude épidémiologique sur l'homme, avec une attention particulière sur les leucémies dans une population de travailleurs

CR inhalation (sans seuil) = 0,02 mg/m^3 air (par RIVM, 1999) [6]
Sur la base d'une étude épidémiologique chez l'homme (effets sur le système hématopoïétique, leucémie) indiquant le risque particulier de cancer la vie durant = 1/10^4

RSC inhalation (sans seuil) = 0,0013 - 0,0045 mg/m^3 air (par US EPA, 1998)[6]
Sur la base de la même étude épidémiologique chez l'homme avec un risque particulier de cancer = 1/10^5

ERU inhalation = 2.9 x 10^{-5} (µg/m^3)$^{-1}$ (par OEHHA, 2002) [11]
Basé sur des études épidémiologiques sur l'homme, avec une attention particulière sur les leucémies dans des populations de travailleurs

ERU inhalation = 2,2 à 7,8.10^{-6} (µg/m^3)$^{-1}$ (US EPA, 1998)[5]
Basé sur des données sur les leucémies humaines provenant d'une étude épidémiologique aux USA.

Concentrations d'air pour les niveaux de risques spécifiques :

Risque particulier 1/10^4	0,013 – 0,045 mg/m^3 air
Risque particulier 1/10^5	0,0013 – 0,0045 mg/m^3 air
Risque particulier 1/10^6	0,00013 – 0,00045 mg/m^3 air

TD50 rat, oral = 169 mg/kg/j
TD50 chez la souris, oral = 77,5 mg/kg/j (avec tumeurs sur plusieurs organes) [8]

Sur la base de la TD50 faible (chez la souris), le risque de cancer excessif peut être calculé :

Risque particulier de cancer de 1/10^4	0,0155 mg/kg/j
Risque particulier de cancer de 1/10^5	0,0015 mg/kg/j
Risque particulier de cancer de 1/10^6	0,00015 mg/kg/j [8]

L'ERU oral retenu est celui de l'US-EPA (IRIS). N'intervient en pratique quasiment pas dans les calculs (non détecté dans les eaux aux points d'expostion).

Aucun ERU dermal n'est disponible, faute de données, et en raison de la volatilité du benzène (lors du contact cutané, propension à se volatiliser préférentiellement à la pénétration cutanée).

L'ERU inhalation retenu est celui de l'OMS, qui est proche de celui de l'US-EPA (IRIS). Tous deux sont basés sur des études épidémiologiques humaines avec une attention particulière sur le risque de leucémie.

DONNEES ECOTOXICOLOGIQUES :

LC_{50}, Poisson :	5,3 mg/l (96 h) [3]
LC (faible), Poisson :	0,021 mg/l (23 jours, stade de vie précoce) [3] 0,8 mg/l (NOEC, Pimephales, ELS) [3]
LC_{50}, Daphnie :	10 mg/l (48 h) [3]
LC (faible), Daphnie :	3,0 mg/l (NOEC, ceriodaphnie, 7 jours) [3]
$E^{(3)}C_{50}$, Algues :	29 mg/l (72 h) [3]
LC (faible), Algues :	
LC50, Rana Pipiens :	3,66 mg/l (stade de vie précoce), LC10 = 0,075 mg/l[3]
EC50, Bactéries :	520 mg/l (15 h) [3]
Bio-, Photodégradation :	Rapidement biodégradable [3] Photodégradation très lente (> 1000 jours) [3]
Bioaccumulation :	BCF = 225 [3]
Demi-vie dans l'eau :	t/2= 15 jours [3]
Demi-vie dans l'eau (photodégrad) :	t/2 < 6 jours [3]
Demi-vie dans les sols :	t/2= 30 - 300 jours [3]
PNECeau	0,08 mg/l (basé sur NOEC=0,8 mg/l, SF=10 pour l'absence d'autres espèces (3)
PNEC Microorganismes (3)	1,3 mg/l (basé sur EC50=13 mg/l, SF=10
PNEC sol :	0,2 mg/kg sol (sec) (UE RAR) (3)

Limite maximale d'émission en Allemagne : 0,01 mg/m3 air (moyenne annuelle) 1998 [3]

RÉFÉRENCES :

(1) CHEMIDPLUS: http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/ProxyServlet?objectHandle=DBMaint&actionHandle=default&nextPage=jsp/chemidlite/ResultScreen.jsp&TXTSUPERLISTID=000071432

(2) TOXNET CCRIS: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+ccris:@term+@rn+71-43-2

(3) EU Risk Assessment (Draft) : http://ecb.jrc.it/esis/index.php?GENRE=CASNO&ENTREE=71-43-2 http://ecb.jrc.it /DOCUMENTS/Existing-Chemicals/RISK_ASSESSMENT/DRAFT/R063_0309_env_hh.pdf

(4) TOXNET HSDB : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+hsdb:@term+ @rn+@rel+71-43-2

(5) US EPA IRIS: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+iris:@term+@rn+71-43-2

(6) TOXNET ITER: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+iter:@term+@rn+@rel+"71-43-2"

(7) ATDSR Toxicological Profile: http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp3.pdf

(8) CARCINOGEN POTENCY DATABASE: http://potency.berkeley.edu/chempages /BENZENE.html

(9) IARC Monograph vol 29: http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol29/volume29.pdf

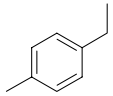
(10) RAIS Toxicity Profiles: http://rais.ornl.gov/tox/profiles/benzene.shtml

(11) INERIS Fiche Toxicologique: http://chimie.ineris.fr/en/LesPDF/MetodExpChron/benzene.pdf

(12) ATDSR : Toxicological Profile for Benzene (2007) : http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp3.html. / http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp3.pdf

(13) OEHHA, toxicity Summary of Benzene: http://search.ca.gov/search?q=benzene&output=xml_no_dtd&site=ca_oehha&client=ca_oehha&proxystylesheet=ca_oehha./ http://www.oehha.ca.gov/air/chronic_rels/pdf/71432.pdf

4.2. p-Ethyltoluène

Formule chimique	N°CAS	Toxicité
 C_9H_{12}	622-96-8	Effets sur le foie, les reins et le sang, Atrophie testiculaire, légèrement irritant

SYNONYMES :

1-Ethyl-4-méthylbenzène
1-méthyl-4-éthylbenzène
4-Méthyléthylbenzène

UTILISATION :

Utilisé en tant que solvant et intermédiaire chimique dans la synthèse de matériaux plastiques et d'autres produits chimiques.

LIMITES D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE :

Pas de limites d'exposition professionnelle.

GRANDEURS PHYSICO-CHIMIQUES CARACTERISTIQUES ET COMPORTEMENT ENVIRONNEMENTAL

Solubilité	94,9 mg/l (25°C) [1]
Masse moléculaire	120,192 g/mole
Densité/eau	0,861 g/cm^3
Point de fusion	-62,3 °C [1, 5]
Point d'ébullition	162 °C [1, 5]
Pression de vapeur	3,0 mm Hg (25°C)[1] / 28 mm Hg (150°F) [5]
log Pow	3,63 [1]
Constante de Henry :	5,01 E-03 atm m^3/mole (25°C) [1]
Formule	C1(CCC(C)CC1)CC
1ppm	= 4,8 mg/m^3 air
Densité de vapeur	
Demi-vie atmosphérique	4,15

TOXICOLOGIE : :

Cancérogénicité :	vraisemblablement non cancérogène
Mutagénicité :	Non mutagène
Tératogénicité :	Non tératogène chez les rats et les lapins.
Toxicité vis-à-vis de la reproduction :	Atrophie testiculaire, effets sur la spermatogenèse
Effets locaux :	Légèrement irritant pour la peau et les yeux [3]
Effets toxiques :	Effets indésirables sur le sang, le foie et les reins.

DONNEES TOXICOLOGIQUES :

TD(faible) Subchronique, Orale :	étude sur 90 jours, orale, chez le rat : 100, 300, 900 mg/kg/j, NOAEL= 100 mg/kg/j (mâles et femelles) Réduction du poids du foie et des testicules (m), augmentation de la mortalité, changements dans le nombre de cellules sanguines, Atrophie testiculaire, diminution de la spermatogenèse [5]
TD (faible) Aiguë, Orale :	
LD50, Orale :	4 850 mg/kg (rat) [1,5]
TD (faible) Aiguë, Cutanée :	200 mg/kg (étude dermale de 14 jours chez les lapins : diminution du poids corporel, ataxie et dépression, [5]
LD50, Cutanée :	> 5 000 mg/kg (lapin) [5]
LC50, Inhalation :	3 900 ppm (rat) [5]
TC faible, inhalation :	4 216 mg/m^3 air (chez le rat, réduction de la fréquence de respiration de 50%) [3] Étude de 28 jours par inhalation chez les rats (477 et 2 337 mg/m^3 air (6h/j, 5j/s). Le lavage bronchio-alvéolaire a montré une augmentation du matériel cellulaire en fonction de la dose.

	L'histopathologie a révélé une augmentation du taux de bronchite et de pneumonie et des infiltrations des lymphoïdes périvasculaires chez les rats exposés à 2 337 mg/m^3 de 4-ethyltoluène : LOAEL = 477 mg/m^3 air [3] inhalation sur 90 jours chez le rat (6h/j, 5j/s, 13 semaines) : NOAEL= 305 ppm, LOAEL= 979 ppm (m&f). Augmentation du poids du foie, réduction du poids de la gonade, [5]
TD (faible) Cancérogénicité :	aucune donnée disponible
TD(faible) Tératogénicité : NOAEL(global)=	Étude de tératologie (oral, rat) : 200 mg/kg/j, non tératogène [5] Étude de tératologie (oral, lapin) : NOAEL(global)= 200 mg/kg/j, non tératogène [5]
TD (faible) Reproduction :	Étude sur 2 générations chez le rat (25, 200, 500, 600 mg/kg/j : (404 jours) : NOAEL=200 mg/kg/j pour tous les paramètres [5]. Effets testiculaires.
Mutagénicité chez les bactéries :	Test de Ames : négatif [2, 4, 5] Recombinaison mitotique dans les Saccharomyces : négatif [5]
Mutagénicité cellules animales :	Test SCE : positif [4] Test lymphomes chez la souris : négatif [5] Test de transformation cellulaire : négatif [5]
Mutag. « in vivo » :	Cellules de moelle osseuse de la souris (cellules à micronoyaux) : négatif [4] Étude d'inhalation chez la drosophile : non mutagène [5] Test UDS in vivo par dosage oral chez le rat : positif [5] Test SCE chez la souris : négatif [5] Test létal dominant chez le rat (oral) : négatif [5]

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE :

VTR à seuil de dose

VTR orale à seuil : aucune VTRorale n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu. Le GI DRB a calculé cette valeur.
DJT orale (à seuil) provisoire = 0,1 mg/kg/j (GI DRB, 2007)
Basé sur une étude de toxicité orale sur 90 jours chez le rat avec un NOAEL (pour les deux sexes) = 100 mg/kg/j et en appliquant un SF=1000 (10 pour l'extrapolation inter-espèces, 10 pour les sous-populations humaines sensibles, 10 pour l'ajustement temporel (subchronique à chronique)). Les effets critiques étaient une réduction pondérale du foie et des testicules, avec des effets sur la spermatogenèse chez le rat.. La confiance en cette valeur est modérée considérant la valeur du SF(=1000).

VTR dermale à seuil : aucune VTR dermale n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu. En raison de la volatilité de cette substance, il n'y a pas leiu de développer de VTR dermale.

VTR inhalation à seuil : aucune VTR inhalation n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu. Le GI DRB a calculé cette valeur.
DJT inhalation (à seuil) provisoire= 0,26 mg/m3 air (GI DRB, 2007)
Basé sur une étude sur 90 jours chez le rat, par inhalation, avec un NOAEC= 305 ppm (= 1 464 mg/m3 air) (augmentation du poids du foie et diminution du poids de la gonade), et en appliquant un SF=1000 (10 pour l'extrapolation inter-espèces, 10 pour les sous-populations humaines sensibles, 10 pour l'extrapolation temporelle (subchronique à chronique)). Calcul : 1 464 x 6/24 x 5/7 x 1/1000 = 0,26 mg/m^3 air. Une bonne confiance est attribuée à la base de données qui montre les mêmes effets que pour la voie orale.

VTR sans seuil de dose

ERU orale : Aucun ERU oral n'a été établi par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu en raison de l'absence de potentiel cancérogène.
ERU dermal : Aucun ERU dermal n'a été établi par une autorité de compétente en raison de l'absence de potentiel cancérogène.
ERU inhalation : Aucun ERU inhalation n'a été établi par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu en raison de l'absence de potentiel cancérogène.

DONNEES ECOTOXICOLOGIQUES :

LC50, Poisson :	2,915 mg/l (96h, ECOSAR)
LC (faible), Poisson :	0,484 mg/l (96 h, TC faible) ECOSAR
LC50, Daphnie :	3,484 mg/l (48 h) ECOSAR
LC (faible), Daphnie :	0,357 mg/l (16 jours, EC50) ECOSAR
EC50, Algues :	2,386 mg/l (96 h) ECOSAR
LC (faible), Algues :	0,595 mg/l (96 h) ECOSAR
EC50, ver de terre :	241,8 mg/l (14 jours) ECOSAR
Bio-, Photodégradation :	
Bioaccumulation :	Intrinsèquement biodégradable
Demi-vie dans l'eau :	
Demi-vie dans l'eau (photodégrad) :	photodégradable
Demi-vie dans les sols :	
PNECeau	0,0005 mg/l (poisson, TC faible, SF=1000, pour l'absence de données à long terme et pour l'absence de données mesurées)

RÉFÉRENCES :

(1) CHEMIDPLUS: http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/ProxyServlet?objectHandle=DBMaint&action Handle=default&nextPage =jsp/chemidlite /ResultScreen .jsp & TXTSUPERLISTID=000622968

(2) TOXNET CCRIS: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+ccris:@term+@rn+622-96-8

(3) SWIERCZ R et al: Int J Occup Med Environ Health. 2000;13(4):307-15. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=PubMed&Cmd=ShowDetailView&TermToSearch=11276844&ordinalpos=2&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum

(4) JANIK_SPIECHOWOCZ E. et al: Mutat Res. 1998 Sep 11;417(2-3):95-100: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=PubMed&Cmd=ShowDetailView&TermToSearch=9733933&ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum

(5) HPV Chemicals (US) : http://iaspub.epa.gov/oppthpv/quicksearch.display?pChem=101516

4.3. Toluène

Formule chimique	N°CAS	Toxicité
C_7H_{12}	108-88-3	Effets sur le foie, les reins, la rate et le système nerveux central. Perte de graisse de la peau

SYNONYMES :

Méthylbenzène

UTILISATION :

Le toluène est une substance à fort volume de production et il est fortement utilisé dans une large gamme d'applications. Le toluène commercial est utilisé comme matière première dans la production de benzène et de nombreux autres produits chimiques (par exemple, acide benzoïque, nitrotoluènes, tolyl diisocyanates, ainsi que pour les colorants, les produits pharmaceutiques, les additifs alimentaires, les plastiques, etc.). Grâce à son fort pouvoir solvant, le toluène est un solvant privilégié dans de nombreuses applications telles que les revêtements, les adhésifs, les encres, les produits pharmaceutiques et les traitements chimiques.

Le toluène est présent dans de nombreux produits de consommation, dont les aérosols ménagers, les peintures, les vernis, les adhésifs et les colles. Ainsi, le toluène est utilisé dans plusieurs centaines de produits et dans un grand nombre de branches industrielles [3].

LIMITES D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE :

MAK (Allemagne, 2003) : 190 mg/m^3 air (TWA, 8 heures) ; valeur BAT = 1 mg/l de sang

ACGIH (TWA, TLV, 2001) 50 ppm (= 191,5 mg/m^3 air)

OSHA PEL (TWA, 1989) : 100 ppm (= 375 mg/m^3 air)

NIOSH (Limite d'exposition enregistrée (1997) : 100 ppm (10-h TWA)

GRANDEURS PHYSICO-CHIMIQUES CARACTERISTIQUES ET COMPORTEMENT ENVIRONNEMENTAL

Solubilité	526 mg/l (25°C) [1]
Masse moléculaire	92,15 g/mole [3]
Densité/eau	0,8669 g/cm3 (20°C) [3]
Point de fusion	-94,9 °C [1]
Point d'ébullition	110,6 °C [1]
Pression de vapeur	28,4 mm Hg (25°C) [1] / 3800 Pa (25°C) [3]
log Pow	2,73 [1]
Constante de Henry :	0,00664 atm m^3 / mole (25°C) [1]
Formule	C1(CCCCC1)C
1ppm	3,83 mg/m^3 air [3]
Densité de vapeur	3,2 [11]
Demi-vie atmosphérique	Environ 2 jours [3]

CLASSIFICATION ET ETIQUETAGE :

UE (2001) :	F, X ; R11, Repr. Cat. 3; R63 R48/20-65, R38 R67 (3)
IARC (1999) :	Groupe 3 : non classifiable comme carcérogène [9]
US EPA (2000):	Group D : non classifiable comme cancérogène humain
ACGIH (2005):	A4: non classifiable comme cancérogène humain

TOXICOLOGIE :

Le toluène est métabolisé dans le foie pour former de l'acide benzoïque et/ou du trihydroxybenzène. [3]

La demi-vie biologique chez l'homme est de 5 à 90 minutes selon la voie d'absorption. [3] Le toluène est absorbé presque intégralement par toutes les voies d'exposition, il est réparti entre de nombreux organes et particulièrement ceux dont la teneur en lipides est élevée. Le toluène est exhalé ou métabolisé dans le foie par les enzymes cytochrome P450 pour former du glucoroconjugué de bonzoyle et de l'acide hippurique. Aucune bioaccumulation n'a été enregistrée chez les mammifères [3].

Cancérogénicité : Non cancérogène
Mutagénicité : Non mutagène

Tératogénicité :	Avortements spontanés, effets neurologiques sur les nouveau-nés humains [3]
Toxicité vis-à-vis de la reproduction :	Nombre réduit de spermatozoïdes chez les rats
Effets locaux :	Non irritant pour la peau, les yeux et les voies respiratoires [3] Entraîne une perte de graisse de la peau
Effets toxiques :	effets sur le système nerveux, et déficit de l'audition fonctionnelle, lymphopénie, lymphocytose [3], diminution du nombre de spermatozoïdes, arythmie cardiaque [5]

DONNEES TOXICOLOGIQUES :

TD(faible) Subchronique, Orale :	Étude orale de 13 semaines chez le rat avec 312, 625, 1 250 et 2 500 mg/kg/j :
NOAEL=	312 mg/kg (effets réels et hépatiques [8, 10])
	Étude de 13 semaines chez la souris avec 312, 625, 1 250 et 2 500 mg/kg/j :
NOAEL=	625 mg/kg/j (avec effets sur le foie et le poids corporel) [8]
TD (faible) Aiguë, Orale :	719 mg/kg (homme) [1,3]
LD50, Orale :	636 mg/kg (rat) [1]
TD (faible) Aiguë, Cutanée :	5500 ppm (40 min, lapin) [1] 100 ppm (homme, 1 h) [1]
LD50, Cutanée :	14 100 mg/kg (lapin) [1]
LC50, Inhalation :	49 000 mg/m3 air (rat, 4 h) [1] 400 ppm (souris, 24h) [1, 3] 200 ppm (homme, TD faible) [1] 90 jours par inhalation chez le rat avec 112,5, 375, 1 125, 3 750 mg/m3 air ; (6h/j, 5j/s) : Poids du foie réduit dans tous les groupes dosés : NOAEL= 3 750 mg/m^3 [3] étude NTP de 15 semaines : NOAEL= 2 344 mg/m^3 d'air (baisse du nombre de leucocytes, augmentation du poids des reins, du foie, des testicules et des poumons) [3]

TD (faible) Cancérogénicité :	Inhalation chez le rat avec 600, 1 200 ppm (6,5h/j, (5j/s, 103 semaines) : aucune tumeur. Chez la souris également négatif [2] Oral chez le rat (gavage), 104 semaines (4,5 j/s) : Aucune tumeur [2]
TD(faible) Tératogénicité :	Étude d'inhalation chez les rats, avec 6 000 mg/m^3 air : retard de l'ossification, mais aucune malformation [3](NOAEC : 2 250 mg/m^3 air)
TD (faible) Reproduction :	Étude de reproduction sur 2 générations, de fertilité et de tératologie chez les rats : (100, 500, 2 000, 6h/j, 7j/s, 130 j) : Aucun effet sur la fertilité, les mères et les petits et aucun effet par rapport à la tératogénicité [3]
Mutagénicité chez les bactéries :	Test de Ames : négatif [2] Test de réparation DN[4] bactérien : négatif [3]
Mutagénicité cellules animales :	Test micronoyaux : négatif [2] Test lymphomes chez la souris : négatif [3] SCE chez l'homme, lymphocytes : négatif [3] Micronoyaux chez l'homme, lymphocytes : négatif [3]
Mutag. « in vivo » :	Rat, moelle osseuse : non clastogène [3] Test létal dominant chez la souris : négatif [3] Volontaires humains (50 ppm, 7 h, 4 j : négatif [3] Aucun effet sur la motilité des spermatozoïdes chez les souris [3] Test micronoyaux chez la souris : positif [4]

[4] NdT : abréviation inconnue

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE :

VTR à seuil de dose

VTR orale à seuil :
RfD orale (à seuil) = 0,08 mg/kg /j (par US EPA (IRIS), 2005) [6, 11]
Basé sur une étude de 13 semaines chez les rats par gavage (NTP, 1990) avec un NOAEL= 223 mg/kg/j (BMDL = 238 mg/kg/j) et en appliquant un SF=3000 (10 pour l'extrapolation inter-espèce, 10 pour les sous-populations humaines sensibles, 10 pour une étude subchronique, 3 pour les insuffisances de la base de données)

TDI orale (à seuil) = 0,22 mg/kg/j (par Health Canada, 1991) [7]
Basé sur une étude NTP chez le rat (1990) avec un NOEL = 312 mg/kg/j , ajusté à 223 pour la durée (avec effets sur les reins et le foie) ; et en appliquant un SF=1000 (10 pour l'extrapolation inter-espèces, 10 pour les sous-populations humaines sensibles, 10 pour l'extrapolation temporelle).
TDI orale (à seuil) = 0,223 mg/kg/j (par RIVM, 1999) [7, 11]
Basé sur une étude NTP chez la souris (1990) avec un LOEL = 312 mg/kg/j (ajusté à 223 mg/kg/j pour la durée et le dosage), et en appliquant un SF=1000 (10 pour l'extrapolation inter-espèces, 10 pour les sous-populations humaines sensibles, 10 pour l'extrapolation temporelle). Les effets portaient principalement sur le foie.

VTR dermale à seuil : aucune VTRdermale n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.

VTR inhalation à seuil :
RfC inhalation (à seuil) = 5 mg/m^3 air (par US EPA (IRIS), 2005) [6, 11]
Basé sur une étude multiple chez l'homme avec un NOAEL moyen (ajusté) = 46 mg/m3 air , et en appliquant un SF=10. L'exposition était ajustée afin d'atteindre 20 heures / jour en comparaison avec la période d'exposition professionnelle de 10 heures.
MRL inhalation (chronique) (à seuil) = 0,3 mg/m3 air (par ATDSR, 2000) [7]
Basé sur deux études épidémiologiques réalisées chez l'homme par Zavelik et al (1988), avec un LOAEL = 35 ppm (ajusté pour la durée à 8 ppm) avec troubles visuels comme principal effet indésirable, et en appliquant un SF = 100 (10 pour les sous-populations humaines sensibles ; 10 pour l'utilisation d'un LOAEL).

TC inhalation (à seuil) = 3,75 mg/m^3 air (par Health Canada, 1991) [7, 11]
Basé sur une étude épidémiologique chez l'homme avec des effets indésirables sur les fonctions neurologiques (Anderson et al, 1983) et un NOAEL = 150 mg/m3 air (ajusté en fonction du temps à 37,5 mg/m3 air) ; et en appliquant un SF=10 (pour les sous-populations humaines sensibles). (TC = Concentration tolérable)
TCA inhalation (à seuil) = 0,4 mg/m^3 air (par RIVM, 1999) [7, 11]
Basé sur une étude épidémiologique réalisée chez l'homme par Foo et al (1990) avec des effets sur le système nerveux central comme principal indicateur, et un LOAEC= 332 mg/m3 air (ajusté en fonction du temps pour atteindre 119 mg/m3 air), et en appliquant un SF= 300 (10 pour les sous-populations humaines sensibles, 10 pour l'utilisation d'un LOAEC , 3 pour les défaillances de la base de données).

La VTR orale retenue est celle de l'US-EPA(IRIS) (=0,08 mg/kg/j) car elle inclut le facteur de sécurité le plus adapté. Les 3 VTR sont basées sur la même étude NTP avec des effets critiques sur le foie et les reins.

Aucune VTR dermale n'a été calculée, en raison du caractère volatile du toluène.

La VTR inhalation retenue est celle de l'ATDSR (=0,3 mg/m3 air) car elle est basée sur une étude épidémiologique de bonne qualité, montrant comme effets critiques des perturbations neurologiques (perturbations de la perception des couleurs) [12].

VTR sans seuil de dose

ERU oral : aucun ERU oral n'a été établi par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu. Le toluène n'est pas cancérogène.

ERU dermal : aucun ERU dermal n'a été établi par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu. Le toluène n'est pas cancérogène.

ERU inhalation : aucun ERU inhalation n'a été établi par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu. Le toluène n'est pas cancérogène.

DONNEES ECOTOXICOLOGIQUES :

LC_{50}, Poisson :	13 - 26 mg/l (96 h) [3]
LC (faible), Poisson :	1,4 mg/l (40 jours, ELS) [3]
LC_{50}, Daphnie :	11,5 mg/l (48 h) [3]
LC (faible), Daphnie :	0,53 mg/l (16 jours, reproduction) [3] 0,74 mg/l (7 jours, ceriodaphnie) [3]
EC_{50}, Algues :	134 mg/l (96 h) [3]
LC (faible), Algues :	10 mg/l (96 h, NOEC) [3]
EC_{50}, Bactéries :	>100 mg/l (6 h) [3]
LC_{50}, ver de terre :	50 mg/l (=NOEC, 28 jours) [3]
Bio-, Photodégradation :	rapidement biodégradable (70% en 10 jours) [3] La photodégradation est insignifiante [3].
Bioaccumulation :	BCF (poisson) = 13–90 [3]
Demi-vie dans l'eau :	t/2= 13-16 jours [3]
Demi-vie dans l'eau (photodégrad) :	
Demi-vie dans les sols :	t/2= 83-92 jours [3]
PNECeau	0,074 mg/l (NOEC = 0,74 mg/l, SF=10, UE_RAR)(3, 11)
PNEC sol :	0,26 mg/kg masse pour masse (UE RAR) [3]
PNEC séd :	0,488 mg/kg poids sec (INERIS) [11]

Absorption quotidienne humaine moyenne : 0,072 - 0,700 mg/personne/jour [5]

Norme fédérale US eau potable :	1,0 mg/l (1993) [5]
Directives eau potable de Floride :	0,04 mg/l (1993) [5]

RÉFÉRENCES :

(1) CHEMIDPLUS : http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/ProxyServlet?objectHandle=DBMaint&actionHandle=default&nextPage=jsp/chemidlite/ResultScreen.jsp&TXTSUPERLISTID=000108883

(2) TOXNET CCRIS: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+ccris:@term+@rn+108-88-3

(3) EU Risk Assessment : http://ecb.jrc.it/DOCUMENTS/Existing-Chemicals/RISK_ ASSESSMENT /REPORT/toluenereport032.pdf http://ecb.jrc.it /esis/index.php?GENRE=CASNO&ENTREE=108-88-3

(4) TOXNET GENETOX: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+genetox:@term+@rn+@rel+"108-88-3

(5) TOXNET HSDB: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+hsdb:@term+@rn+@rel+108-88-3

(6) US EPA IRIS: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+iris:@term+@rn+108-88-3

(7) ITER: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+iter:@term +@rn+@rel+"108-88-3"

(8) ATDSR Toxicological Profile: http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp56.pdf

(9) IARC Monograph vol 71: http://monographs.iarc.fr /ENG/Monographs/vol71/volume71.pdf

(10) RAIS TOXICITY PROFILE: http://rais.ornl.gov/tox/profiles /toluene_f_V1.shtml

(11) INERIS Fiche Toxicologiques: http://chimie.ineris.fr/en/lien /exposition chronique donnees/toxicologiquesenvironnementale/fichesdisponibles.php

(12) ATDSR, Toxicological Profile of Toluene : http://www.cdc.gov/search.do?action=search&subset=atsdr&queryText=+toluene&+.x=15&+.y=2. / http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp56.html

5. Hydrocarbures aromatiques polycycliques

5.1. HAP totaux (HAP non substitués)

Formule chimique	N°CAS	Toxicité
HYDROCARBURES AROMATIQUES POLYCYCLIQUES NON SUBSTITUES	130498-29-2	Carcinogène, mutagène, effets indésirables sur le système immunitaire, le foie et les reins, phototoxique.

SYNONYMES :

Arènes, polycycliques
Hydrocarbures aromatiques, cycle fusionné
Arènes, polycycliques, dihydroxyépoxy [1]
HAP

UTILISATION :

Les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) sont des substances organiques constituées d'atomes de carbone et d'hydrogène dans au moins deux structures cycliques aromatiques condensées. Ils sont divisés en deux catégories : les composés de bas poids moléculaire comportant moins de quatre cycles et les composés de haute masse moléculaire comportant quatre cycles ou plus, les < n'étant pas substitués. [2]

Les HAP ne sont généralement pas utilisés ni produits commercialement (à l'exception de petites quantités d'acénaphtène, d'acénaphtylène et d'anthracène), mais ils sont générés par la combustion incomplète du pétrole, de l'essence, du bois et autres matériaux organiques, y compris dans la fumée de cigarette. Le composé représentatif le plus toxique est le benzo(a)pyrène [BaP], tous les autres sont désignés par rapport à la toxicité, en tant que fraction de toxicité du BaP. [2, 3] Comme beaucoup de ces HAP sont générés conjointement, il est justifié de traiter ces produits chimiques en tant qu'un seul groupe (toutefois, il ne faut pas oublier que certains sont carcinogènes et d'autres non).

CLASSIFICATION ET ETIQUETAGE :

ACGIH : A1, carcinogène (2001)

LIMITES D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE :

OSHA TLV (8-hour TWA) : 0,2 mg/m^3 air (pour les substances volatiles du goudron) [3]
ACGIH (TWA): 0,2 mg/m^3 air (pour les substances volatiles de la poix de houille)

GRANDEURS PHYSICO-CHIMIQUES CARACTERISTIQUES ET COMPORTEMENT ENVIRONNEMENTAL

Solubilité	3,14^{E}04 - 62 microns/l [4]
Masse moléculaire	
Densité/eau	1,154 - 1,329 [4]
Point de fusion	81 - 278 °C [4]
Point d'ébullition	217 - 550 °C [4]
Pression de vapeur	10,4 - 1,4E-08 Pa (25°C) [4]
log Pow	3,4 - 7,10 [4]
Constante de Henry	4,98E-02 – 2,7E-06 k [4]

TOXICOLOGIE :

Les hydrocarbures aromatiques polycycliques suivants (PAH) : benz[a]anthracène (56-55-3), benzo[b]fluoranthène (205-99-2), benzo[j]fluoranthène (205-82-3), benzo[k]fluoranthène (20708-9), benzo[a]pyrène (50-32-8), dibenz[a,h]acridine (226-36-8), dibenz[a,j]acridine (224-42-0), dibenz[a,h]anthracène (53-70-3), 7H-dibenzo[c,g]carbazole (194-59-2), dibenzo[a,e]pyrène (192-65-4), dibenzo[a,h] pyrène (189-64-0), dibenzo[a,i]pyrène (189-55-9), dibenzo[a,i]pyrène (191-30-0), indeno[1,2,3-cd]pyrène (193-39-5) et 5-méthylchrysène (3697-24-3) sont vraisemblablement carcinogènes pour l'homme sur la base de preuves de carcinogénicité suffisantes chez les animaux expérimentaux[2]

Des mélanges de PAH ont été utilisés pour traiter les troubles cutanés humains. En revanche, on sait que les mélanges de PAH (quelquefois, de manière synergique) peuvent entraîner des cancer cutanés et autres chez l'homme.[2]
Plusieurs des PAH sont sensibles aux UV et donc, entraîne une phototoxicité. La formation de diol-époxydes par les enzymes cytochrome-P450 dans le foie peut être la cause principale de leur carcinogénicité [2]

On suppose que la bio-accumulation chez les vertébrés est minime car les PAH sont métabolisés dans le foie et facilement excrétés par l'urine et les fèces. [2]
Le BaP peut être utilisé comme composé modèle et constituer l'hypothèse du pire des cas pour les PAH les plus courants. [3] On suggère que seuls les PAH présentant une région baie sont mutagène in vivo [3]

La formation d'époxydes diols qui se lient de façon covalente à l'ADN semble être le mécanisme d'action primaire de la génotoxicité et de la carcinogénicité de plusieurs des PAH non substitués que sont les génotoxines (benzo[a]pyrène, benz[a]anthracène, les PAH substitués dibenz[a,h]anthracène, chrysène, benzo[b]fluoranthène, benzo[j]fluoranthène) ; seuls ces PAH non substitués sont génotoxiques et carcinogènes. [3]

Les PAH en combinaison avec les UV ont été utilisés pour traiter le psoriasis, toutefois, ce traitement a entraîné des papillomes cutanés. [8]

Cancérogénicité : carcinogène

Mutagénicité : mutagène

Tératogénicité : foeto-toxique et embryo-toxique, réduction du poids des petits [9]

Toxicité vis à vis de la reproduction : effets sur les organes reproducteurs
Effets locaux : irritant pour la peau et les yeux

Effets toxiques : phototoxicité, activité immuno-suppressive [2]

Effets sur le foie, les reins, la rate et le sang.

L'EPA a classé les PAH comme suit [8] :

PAH	Classification EPA (US)	Facteur d'équivalence de toxicité (INERIS)
Acénaphtène	D (*non classifiable comme carcinogène humain*)	0,001
Anthracène	D	0,01
Benzo(a)anthracène	B2 (*carcinogène humain probable*)	0,1
Benzo(b)fluoranthène	B2	0,1
Benzo(k)fluoranthène	B2	0,1
Benzo(ghi)pérylène	D	0,01
Benzo(a)pyrène	B2	1
Chrysène	B2	0,01
Dibenzo(a,h)anthracène	B2	1
Fluoranthène	D	0,001
Fluorène	D	0,001
Indeno(1,2,3 cd)pyrène	B2	0,1
Phenantrène	D	0,001
Pyrène	D	0,001

DONNÉES TOXICOLOGIQUES :

TD(faible) Subchronique, Orale : étude de 13 semaines chez le rat (v. orale) 125 mg7kg/j = NOAEL (augmentation du poids de la rate et du foie) [3]
Souris (oral, 197 jours) NOAEL= 1,3 mg/kg/j (tumeurs gastriques) [3]

LD_{50}, Orale :
TD (faible) Aiguë, Cutanée : NOAEL = 150 mg/kg/j (4 jours, rat) effets hépatiques et rénaux à doses supérieures [3]

LD_{50}, Cutanée :
LC50, Inhalation :
TD, faible, inhalation : Homme : 0,0001 mg/m^3 air : réduction de la fonction pulmonaire, irritation thoracique (exposition de 0.5 ->6 ans), réduction des fonctions immunitaires (3)

TD (faible) Cancérogénicité : Inhalation chez le hamster, 109 semaines, 7j/s, 3-4,5/j : TD (faible) néoplasmes des voies digestives et respiratoires [3]

	Etude de 6 mois chez la souris, voie dermale : LOAEL= 0,05 mg/kg/j : 1/12 papillomes [3] Des études chez la souris indiquent que les PAH traversent la barrière placentaire et induisent des tumeurs chez les nouveau-nés. [7] Des mélanges de PAH (condensés de fours à charbon) se sont avérés carcinogènes sur la peau de la souris [10]
TD(faible) Tératogénicité :	NOAEL = 40 mg/kg (orale, souris, 7-16 jours de gestation) : réduction des taux de gestation, résorptions foetales [3] Des études épidémiologiques indiquent que l'exposition aux PAH de femmes enceintes entraîne une réduction du poids de naissance chez l'homme. [7] NOAEL= 10 mg/kg (souris, jours 1-7) réduction du poids des petits [3]
TD (faible) Reproduction :	
Mutagénicité chez les bactéries :	Test de Ames : tous les PAH sont mutagènes [2]
Mutagénicité cellules animales :	Tous les PAH sont mutagènes [2]
Mutag. « in vivo » :	Les PAH peuvent induire la formation d'adduits d'ADN [2] Tous les PAH sont probablement plus ou moins mutagènes [2]

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE :

VTR à seuil de dose

Les VTR à seuil de dose sont données, lorsqu'elles existent, par substance individualisée dans les § 5.2 à 5.17

VTR sans seuil de dose

Selon l'approche suggérée par l'INERIS pour un mélange de HAP [11], c'est l'approche par FET qui est mise en œuvre, en appliquant les FET proposés par l'INERIS (tableau page 112) et en retenant :

- **Pour la voie orale, l'ERUo établi par le RIVM, pour le Benzo(a)pyrène, soit 0,2 $(mg/kg/j)^{-1}$**
- **Pour l'inhalation, l'ERUi proposé par l'OEHHA, soit $1,1.10^{-3}$ $(\mu g/m^3)^{-1}$**

DONNEES ECOTOXICOLOGIQUES :

LC_{50}, Poisson :	aucune donnée disponible
LC (faible), Poisson :	
LC_{50}, Daphnie :	0,0001 - 0,015 mg/l (moyenne PAH) [4]
LC (faible), Daphnie :	
EC_{50}, Algues :	aucune donnée disponible
LC (faible), Algues :	
EC_{50}, Bactéries :	aucune donnée disponible
Bio-, Photodégradation :	non facilement biodégradable T/2 = 7 h – 450 jours [4]
Bioaccumulation :	BCF = 10 – 35000 [2]
Demi-vie dans l'eau :	
Demi-vie dans l'eau (photodégrad) :	3 jours – 1 ans
Demi-vie dans les sols :	95 jours => 7 ans
PNECeau	0,00001 mg/l (basé sur LC (faible) des
daphnies et	en appliquant un SF=10, by IG DRB)

Absorption quotidienne humaine moyenne : 2 – 5 microns/p/d [2]
Niveau maximal autorisé dans l'eau potable : 0,0002 mg/l (FDA) [6]

RÉFÉRENCES :

(1) CHEMIDPLUS : http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/ProxyServlet?objectHandle=DBMaint&actionHandle=default&nextPage=jsp%2Fchemidlite%2FResultScreen.jsp&responseHandle=JSP&TXTSUPERLISTID=130498292&DT_START_ROW=0&DT_SELECTED_ROW=0&NEW_DATAVIEW=&DT_ROWS_PER_PAGE=0&DC_SEARCH_STRING=&DC_SEARCH_FIELD=&DC_SEARCH_DIRECTION=

(2) TOXNET HSDB : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r ?dbs+hsdb:@term+@rn+@rel+130498-29-2

(3) ATDSR : http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp69.pdf

(4) IPCS INCHEM : http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc202.htm

(5) ITER EPA : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~0qu5fT:1

(6) NTP : http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/eleventh/profiles/s150pah.pdf

(7) OEHHA : Prioritization of Toxic Air Contaminants - Children's Environmental Health Protection Act, October, 2001. Polycyclic Organic Matter.

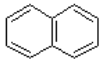
(8) TOXNET HSDB : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+hsdb:@term+@rn+@rel+130498-29-2

(9) RIVM Report 711701 025 Re-evaluation of Human-toxicological maximum permissible risk level. March 2001

(10) WHO EURO : http://www.euro.who.int/document/aiq/5_9pah.pdf

(11) INERIS. Hydrocarburesd aromatiques Polycycliques (HAPs). Evaluation de la relation dose-réponse pour les effects cancérigènes : Approche substance par substance (facteurs d'équivalence toxique – FET) et approche par mélange. Raport finale, Décembre 18, 2003. B. Doornaert & A. Pichard.

5.2. Naphtalène

Formule structurale	N°CAS	Toxicité
 $C_{10}H_8$	91-20-3	Non génotoxique, carcinogène, anémie hémolytique, changement rétiniens indésirables

SYNONYMES :

Goudron camphré
Goudron blanc
Albocarbone

UTILISATION

Utilisé comme fongicide, insecticide (antimite), conservateur du bois, comme intermédiaire dans la synthèse de l'anhydride phtalique, pour les colorants et l'acide naphthaline-sulfonique.
Produit à partir de goudron de houille et de pétrole brut [4]

LIMITES D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE:

ACGIH TLV (TWA):	10 ppm (= 50 mg/m^3 air) (skin notation)
MAK (Allemagne) 2003:	Valeur TRK = 50 mg/m^3 air (cat. carcinog. 2)
UK , OES :	10 ppm [3]
OSHA TLV (TWA):	10 ppm (1989 [12]

CLASSIFICATION ET ETIQUETAGE

EU classification:	Cat. carc. 3 ; R40 Xn; R22 N; R50-53
IARC	Groupe B2, probablement cancérogène pour l'homme [8]
US EPA	Cat C, cancérogène possible pour l'homme.

GRANDEURS PHYSICO-CHIMIQUES CARACTERISTIQUES ET COMPORTEMENT ENVIRONNEMENTAL

Solubilité	31,8 mg/l [1,3]
Masse molaire	128,18 [4]
Densité/eau	1,161 (à 25 °C), 1.025 (à 20°C) [3]
Point de fusion	80.2 °C [1, 3]
Point d'ébullition	218 °C (760 mmHg) [1, 3]
Pression de vapeur	7,2 Pa (20 °C) 0.04hPa (20°C) [3]
Coefficient de partition	log Pow = 3,4-3.7 [1, 3, 4]
Coefficient d'adsorption	K_{oc}= 3
Constante de Henry	4,40 x 10^{-4} atm-m^3/mole [1]

TOXICOLOGIE

Toxicocinétique

Le naphtalène est absorbé par toutes les voies et particulièrement par inhalation. Il se forme au niveau hépatique un métabolite intermédiaire. Les métabolites terminaux sont des oxydes et des quinones ainsi que des composés thio et glycéro conjugués. L'interaction des quinones avec certaines protéines soufrées pourrait expliquer l'action sur le cristallin. Le premier métabolite intermédiaire est le 1,2-oxyde de naphthalene qui est ensuite métabolisé pour former les glucuronides, hydroxides, et autres [4]

Effets systémiques

En toxicité aiguë, l'ingestion est suivie de troubles digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées). Des doses importantes peuvent induire des troubles de la conscience pouvant conduire au coma convulsif. L'inhalation provoque céphalées, malaise général, irritations, sueurs et troubles digestifs.

Voie d'exposition et taux d'absorption (%)		Organe(s) cible(s)
Principale	secondaire	
Inhalation	Ingestion, contact cutané	Poumon, système sanguin, yeux

En toxicité chronique, quelques cas de malaises, de céphalées et de vomissements ont été rapportés après expositions répétées. Une dermatose d'irritation chronique est possible. Une cataracte peut survenir chez des sujets jeunes et des opacités localisées périphériques du cristallin sans conséquence sur l'acuité visuelle seraient plus fréquentes chez l'employé inhalant du naphtalène (INRS, 1992).

Cancérogénicité : Le mécanisme impliquant le naphtalène dans l'induction de tumeurs bénignes des voies respiratoires n'est pas très bien compris, mais il semblerait être lié à la production de réactifs oxygénés via le cytochrome P-450. Un mécanisme génotoxique paraît peu probable (US-EPA, 2001).
Carcinogène chez l'anima par inhalation[4] uniquement (?)

Mutagénicité : Non génotoxique [4]

Tératogénicité : non tératogène [4]

Toxicité vis à vis de la reproduction : Pas de preuve de toxicité sur la reproduction à partir d'études à long terme

Effets locaux : irritant pour la peau et les yeux [3]
Non sensibilisant [3]

Effets toxiques : anémie hémolytique chez l'être humain
Méthémoglobinémie, hémoglobinurée,
Changements indésirables de la rétine (œil) [4]

DONNEES TOXICOLOGIQUES

TD (faible) subchronique, orale :	NOAEL=53 mg/kg/j (souris, 14 jours, gavage (effets spléniques et sanguins à des doses supérieures) [4] NOAEL=133 mg/kg/j (souris, 90 jours, gavage) (effets sanguins, hépatiques et spléniques) [4] rats à 0, 25, 50, 100, 200, ou 400 mg/kg (ajustement en fonction de la durée 0, 17.9, 35.7, 71.4, 142.9 et 285.7 mg/kg jour), 5 jours/semaine pendant 13 semaines (BCL, 1980a). La consommation de nourriture n'a pas été affectée par l'exposition, mais en moyenne : 23 % de dépression chez les femelles à 400 mg/kg et 29 % et 12 % de dépression chez les mâles à 400 et 200 mg/kg jour, respectivement. Les lésions comprennent une déplétion lymphoïde du thymus. Aucune autre lésion tissulaire n'a été détectée. La diminution du poids corporel était l'effet le plus sensible noté dans cette étude et a été identifiée comme l'effet déterminant le plus approprié aux fins de la dérivation de RfD. Des baisses de poids corporel de plus de 10 % par rapport aux valeurs témoins ont été observées chez le rat mâle après une exposition par gavage de 90 jours à 200 mg/kg-jour (LOAEL). Le NOAEL pour une diminution supérieure à 10 % du poids corporel dans cette étude était de 100 mg/kg-jour (71 mg/kg-jour ajusté en fonction de la durée) [5, 7]
TD(faible) aiguë, orale :	400 mg/kg (chien) [1] 100 mg/kg (enfant) [1]
LD_{50} aiguë, orale :	490 - >2000 mg/kg (rat) [1] 3000 mg/kg (lapin) [1] 316 mg/kg (souris) [1] 1200 mg/kg (cobaye) [1]
TD (faible) aiguë, cutanée :	NOAEL=1000 mg/kg/j (rat, voie dermale 6h/j, 5j/semaine, 90 jours) en dehors d'une légère irritation cutanée[4]

LD_{50} aiguë, cutanée :	supérieure à 2500 mg/kg (rat) [1] supérieure à 20'000 mg/kg /lapin) [1]
LC_{50} (inhalation):	supérieure à 340 mg/m^3 air (1h, rat) [1] supérieure à 00 mg/m^3 (8h, rat) [3]
TD(faible) Inhalation:	50 mg/m^3 air (étude de 2 ans chez la souris) [4] LOAEL = 10 mg/m3 air (rat, 13 semaines, 6h/jour, 5j/semaine (lésions de l'épithélium olfactif) [4] Valeur LOAEL la plus faible=5 mg/m^3 air [4]
TD (faible) cancérogénicité :	inhalation sur 2 ans (souris), 0, 10, 30 ppm, 6h/d, 5j/semaine, carcinomes pulmonaires alvéolaires et neuroblastomes olfactifs chez les femelles [NCI/NTP] [2, 7, 13] Souris, voie dermale, 3x/semaine, 546 j, 6 mg/kg/j, (1400 mg total) non carcinogène [3] étude de 2 ans chez le rat (inhalation, 10, 30 60 ppm, 6h/j, 5j/semaine) : les neuroblastomes olfactifs chez les rats mâles et femelles ont augmenté à 30 & 60 ppm. [16]
TD (faible) tératogénéité :	non tératogène à 395 mg/kg (rat, v. orale) [3] Non tératogène à 300 mg/kg (souris) [3]
Toxicité pour la reproduction :	Pas de preuve de toxicité pour la reproduction dans les études à long terme [4]
Mutagénicité chez la bactérie :	Test de Ames : négatif [2, 3]
Mutagénicité / autres microorganismes :	
Mutagénicité. cellules animales :	Test de lymphome chez la souris : positif [2] Aberration chrom. (cellules CHO) positive [4] Les tests UDS et SCE étaient négatifs [4]
Mutagénicité "in vivo" :	Micronucleus assay in mice : negative [4] Test UDS sur le foie in vivo (souris) : négatif [4]
TD_{50}, souris femelle :	163 mg/kg/j (tumeurs pulmonaires) [10] 5/70(con), 2/68 (16 mg/kg), 29/138 [21%] (48.3 mg/kg)

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE

VTR A SEUIL DE DOSE

DJT orale = 0.02 mg/kg/j (IRIS, US EPA, 1998)
Déterminée à partir d'un NOAEL de 71 mg/kg (rat, subchronique, perte pondérale, ajustée pour l'être humain à 100 mg/kg/j, avec SF=3000 [10 pour extrapolation du rat à l'homme, 10 pour protection des humains sensibles, 10 pour extrapolation de l'exposition subchronique à chronique et 3 pour les défaillances de la base de données comprenant l'absence d'études d'exposition orale chronique et des études sur la toxicité pour la reproduction sur 2 générations])

TDI oral = 4 .10^{-2} mg/kg (par RIVM, 2001) [17]
Basé sur des etudes sur les HAP totaux du pétrole, pas sur le naphtalène seul.

RfD$_s$ Orale, chronique = 4.10^{-2} mg/kg/jour (U.S. EPA, 1992),
NOEL= 50 mg/kg, SF=1000 (10 pour extrapolation inter-espèces, 10 pour protéger les sous-populations sensibles et 10 pour l'utilisation d'une étude subchronique) [14]

Il n'y a pas de MRL oral établi par l'ATDSR pour une exposition chronique (2005) [8]

VTR pour la voie cutanée : pas de VTR à seuil établie par un organisme reconnu

VTR pour l'inhalation :

DJT inhalation = 9 µg/m^3 (Inhalation chronique REL) OEHHA, 2003 [18]
Basé sur LOAEL= 9,3 mg/m^3 air) inhalation chez la souris (NTP, 1992) ; ajustée pour l'exposition humaine (de 52 mg/m3 chez la souris (=10 ppm)), SF=3000 [10 pour extrapolation de la souris à l'homme, 10 pour protéger les humains sensibles, 10 pour extrapolation d'une LOAEL à NOAEL, et 3 pour les défaillances de la base de données comprenant l'absence d'étude de toxicité sur la reproduction sur 2 générations et les données d'inhalation chroniques pour d'autres espèces animales]

DJT Inhalation : 0,003 mg/m3 air (IRIS, US EPA, 1998)
Basée sur une etude de toxicité par inhalation de 90 jours sur des souris, avec un LOAEL = 9,3 mg/m3 air, avec effets critiques sur l'épithélium olfactif. Un SF=3000 (10 pour l'extrapolation entre espèces, 10 pour la protection des sous-populations sensible, 10 for l'extrapolation d'un LOAEL à un NOAEL, and 3 pour la qualité non optimale desz données) a été appliqué

MRL inhalation = 0,0007 ppm = 0,003 mg/m3 air (par l'ATSDR, 2005) [6, 8]
Basé sur 2 études de carcinogenicité sur des rats and des souris par inhalation, avec un LOAEL = 10 ppm pour les 2 espèces. Les effets critiques étaient des lésions de l'épithélium olfactif. Des calculs appropriés et un SF=300, conduisent à un MRL = 0,0007 ppm.

La VTR orale retenue est celle de l'US-EPA (IRIS) car elle est la mieux étayée scienifiquement et basée sur l'étude la plus étendue.

Aucune VTR dermale n'a été établie par une autorité compétente, et l'on ne dispose pas de données toxicologiques adaptées pour établir une telle valeur.

La VTR inhalation retenue pour les calculs est celle de l' ATDSR (2005) avec une valeur de 0,003 mg/m3 air. Cette valeur coincide avec celle publiées par l'US-EPA (IRIS), basee sur la même étude.

VTR SANS SEUIL DE DOSE

Pour la voie orale :
ERUo : 0,12 (mg/kg/j)$^{-1}$ (OEHHA, 2005) [17, 18]
Basé sur une étude NTP de carcinogénicité par inhalation sur des rats et des souris. Des calculs appropriés ont été effectués pour générer l' ERU oral. Les effets critiques étaient des adenomes et des neuroblastomes dans la zone olfactive du système respiratoire.

Pour la voie dermale : pas de VTR sans seuil

Pour la voie inhalation:
ERUinhalation = 0,000034 (µg/m^3)$^{-1}$ (OEHHA, 2005) [11, 15, 18]
Facteur de pente inhalation : 0.12 mg/kg/j sur la base de l'étude sur la carcinogénicité chez la souris [11]
Basé sur des études NTP de carcinogenicité sur des rats and des souris par inhalation. Des calculs appropriés ont été effectués pour générer un ERU i moyen =0,034 (mg/m^3)$^{-1}$

Risque de cancer particulier (basé sur TD50 = 163 mg/kg/j :

10^{-4}	0,0326 mg/kg/j
10^{-5}	0,00326 mg/kg/j
10^{-6}	0,000326 mg/kg/j

C'est l'approche par FET (0,001 pour le naphtalène) qui est utilisée pour les calculs de risques pour les effets sans seuil.

DONNEES ECOTOXICOLOGIQUES:

LC_{50}, Poisson :	0,51 – 8,5 mg/l (96 h) [3, 4] 0,21 mg/l (27 jours, éclosion de larves LC_{50} [3]
LC(faible), Poisson :	NOEC=0,12 mg/l (Oncorhyncus, 40 jours) [4]
LC_{50}, Daphnies :	2,16–8,6 mg/l (48h); NOEC= 0,6 mg/l (48 h)[3]
LC(faible), Daphnies :	NOEC= 3 mg/l (28-jours) [4]
EC_{50}, Algues :	EC30= >20 mg/l (7 jours) [3]
TC(faible), Algues :	EbC50= 33 mg/l (Chlorella, 10 d) [4]
EC_{50}, Bactéries :	188,85 mg/l (60 h) [3]
LC_{50}, Eisenia foetida:	4,67 mg/cm^2 sol. (2 jours) [3]
Bio-, photodégradation :	Photodégradation dans l'air : t/2= 8 h [3] Photodégradation dans l'eau : t/2=25 h [3] Stable dans l'eau [3] Facilement biodégradable (supérieure à 70% en 2 jours) [3]
Bioaccumlation:	BCF (fish) = 4.1 – 430 [3]

PNEC $_{eau}$ (éval. du risque UE):	2,4 µg/l [4] (SF=50)
PNEC $_{sediment}$ évol. du risque (UE)	67,2 µg/l [4]

Le naphtalène est émis du fuel et de l'essence à environ 6 – 8 mg/km, de la combustion du charbon, pendant la gazéification du charbon et pendant la production de l'aluminium[4]

Concentrations environnementales :	eaux de surface : 0,01 – 0,7 µg/l [4] Pluie : 0-0,37 µg/l Conc. air : 0,001 – 0,03 µg/m3 air [4] Lac de Zürich : eau de boisson : 0,008-0,032 µg/l [4]

Absorption quotidienne humaine (moyenne) : 6 x 10^{-5} mg/kg/j [4]
Norme eau US_EPA : 0,0005 mg/l (eau de boisson, 2006)
OEHHA : niveau d'action du naphtalène dans l'eau de boisson, par conséquent, une concentration protectrice pour la santé publique (C) du naphtalène de 170 µg/L dans l'eau de boisson peut être dérivée de l'équation suivante :
C = NOAEL x PC x RSC = 71 mg/kg-jour x 70 kg x 0.2 = 0.17 mg/L = 170 µg/L
UF x DWC 3000 x 2 l/jour.

REFERENCES :

(1) TOXNET CHEMIDPLUS : http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/ProxyServlet?objectHandle=DBMaint&actionHandle=default&nextPage=jsp/chemidlite/ResultScreen.jsp&TXTSUPERLISTID=000091203

(2) TOXNET CCRIS: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+ccris:@term+@rn+91-20-3

(3) IUCLID Data Set (2000) : http://ecb.jrc.it/IUCLID-DataSheets/91203.pdf

(4) EU Risk Assessment Report (2003): http://ecb.jrc.it/DOCUMENTS/Existing-Chemicals/RISK_ASSESSMENT/REPORT/naphthalenereport020.pdf

(5) TOXNET IRIS EPA (1998): http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+iris:@term+@rn+91-20-3

(6) TOXNET ITER: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+iter:@term+@rn+@rel+"91-20-3"

(7) ATDSR Toxprofiles for Naphthalene: http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp67.pdf; http://iter.ctcnet.net/publicurl/pub_view_list.cfm?crn=91%2D20%2D3

(8) IARC Monographs vol. 82, Naphthalene: http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol82/volume82.pdf

(9) ERUs of France: http://www.sites-pollues.ecologie.gouv.fr/Documents/Secteurs/StationsAutoroute/E2phase2vBannexe3.pdf

(10) Carcinogenic Potency Data base (Berkeley): http://potency.berkeley.edu/chempages/NAPHTHALENE.html

(11) OEHHA: Naphthalene: http://www.oehha.ca.gov/risk/ChemicalDB/cancerpotency.asp?name=Naphthalene&number=91203

(12) NIOSH: http://www.cdc.gov/niosh/pel88/91-20.html

(13) BAUA Stoffdatenblatt (1997): http://www.baua.de/nn_17206/sid_38F508874C6C95355A8110C9823755BD/nsc_true/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/pdf/905/905-naphthalin.pdf

(14) RAIS Toxicity Profile: http://rais.ornl.gov/tox/profiles/naphthalene_f_V1.shtml

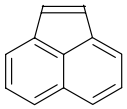
(15) OEHHA: Chronic Toxicity Summary: http://www.oehha.ca.gov/air/chronic_rels/pdf/91203.pdf

(16) NTP Study report TR-500 (2000): http://ntp.niehs.nih.gov/index.cfm?objectid=070B11C5-E886-F5B8-EF6D941ABEAC489D

(17) INERIS, Fiche toxicologiques de naphthalene (2005): http://www.ineris.fr/index.php?module=cms&action=getContent&id_heading_object=3. /

(18) OEHHA, Toxicological Summary of Naphthalene (1995): http://search.ca.gov/search?q=naphthalene&output=xml_no_dtd&site=ca_oehha&client=ca_oehha&proxystylesheet=ca_oehha. / http://www.oehha.ca.gov/air/chronic_rels/pdf/91203.pdf

5.3. Acénaphtylène

Formule chimique	N°CAS	Toxicité
 $C_{12}H_8$	208-96-8	Mutagène in vitro, toxique pour les reins, le foie, le sang, les organes reproducteurs masculins et féminins, les poumons.

SYNONYMES

Acénaphtalène
Cyclopenta(d,e)naphthalène
Acénaphtène (CAS 83-32-9)

UTILISATION

Fait partie du groupe des hydrocarbures aromatiques polycycliques (PAH).

L'acénaphtalène est présent dans le goudron de houille et les suies de cheminées, c'est également un composant du pétrole brut [(2)].

La source environnementale primaire est constituée par les feux de forêt et les éruptions volcaniques ; les émissions anthropogènes proviennent de l'incinération des déchets et du raffinage du pétrole brut ; c'est un composant de la suie [(2)].

CLASSIFICATION ET ETIQUETAGE

US EPA : Groupe D : non classifiable comme carcinogène humain [(2)]
RIVM : carcinogène suspecté (2000)

LIMITES D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE

Aucune limite d'exposition professionnelle fixée par une organisation de réglementation ou un organisme reconnu.

GRANDEURS PHYSICO-CHIMIQUES CARACTERISTIQUES ET COMPORTEMENT ENVIRONNEMENTAL

Solubilité	16,1 mg/l (25°C) [1]
Masse moléculaire :	152,2 gm/mole [2]
Densité/eau	0,8988 gm/cm^3 (16°C) [2]
Point de fusion	92,5 °C [1]
Point d'ébullition	280 °C [1]
Pression de vapeur	0,00668 mmHg (25°C) [1]
log Pow	3,94 [1]
Constante de Henry :	1,14 E-04 atm m^3/mole (25°C) [1]
pKa Constante de dissoc.	
SMILES Code	c12c3C=Cc1cccc2ccc3
1ppm	
Densité de vapeur	
Demi-vie atmosphérique	

TOXICOLOGIE

Certains PAH sont considérés comme carcinogènes pour l'homme (vessie, reins, voies respiratoires. [2] Les voies d'exposition pour l'homme sont l'inhalation et l'absorption par l'eau potable[2].

Le métabolisme s'effectue par ouverture du cycle à 5 chaînons pour donner le 1,8-diol de naphtalène puis par conversion en acide 1,8-naphtalique. Ce procédé est suivi d'une conjugaison et d'une excrétion rapide [2] L'oxydation de l'une des structures cycliques aromatique est la principale voie de métabolisme réalisé par des oxydases hépatiques à fonctions mixtes, donnant des intermédiaires réactifs présentant un potentiel mutagène[2]. L'absorption s'effectue par inhalation, contact dermique et par voie orale.[5]

Cancérogénicité : non carcinogène

Mutagénicité : mutagène in vitro

Tératogénicité : aucune donnée disponible

Toxicité vis à vis de la reproduction : toxique pour les organes reproducteurs

Effets locaux : irritant pour la peau, les yeux, les muqueuses[5]

Effets toxiques : effets rénaux, hépatiques, sanguins, pulmonaires et effets sur le système reproducteur .[5]

DONNEES TOXICOLOGIQUES

TD(faible) Subchronique, Orale : étude sur 40 jours, v. orale chez le rat, entraînant des modifications sanguines et des effets rénaux à 600 mg/kg/j. .[5]
étude sur 60 jours chez la souris avec 176 mg/kg (tous les 2 jours) entraînant une dégénérescence hépatique et des effets pulmonaires [5]
Une étude sur 90 jours par gavage chez la souris avec 100, 200, 400 mg/kg/j a entraîné un taux de mortalité accru chez les femelles, des modifications sanguines et une augmentation du poids du foie, une diminution du poids des ovaires à des doses de 200 & 400 mg/kg/j. LOAEL= 100 mg/kg/j. .[5]
Une étude de 120 jours chez le rat, par inhalation avec 0,5 – 18 mg/m^3 air a entraîné une bronchite, une pneumonie, une desquamation de l'épithélium brochio/alvéolaire. Aucun NOAEL n'a été trouvé.[5]
étude NTP de 90 jours par voie orale chez le rat avec des doses de 300 & 40 mg/kg/j, effets sur les ovaires et la fertilité chez les femelles. .[5]

TD(faible) Aiguë, Orale :
LD_{50}, Orale : 1760 mg/kg (souris) [1]
3000 mg/kg (rat) .[5]

TD(faible) Aiguë, Cutanée :
LD_{50}, Cutanée : 1700 mg/kg (rat, intrapéritonéale) [1]
LC_{50}, Inhalation :
TD (faible) Cancérogénicité : étude de revêtement de la peau la vie durant chez la souris, avec une solution de 0,25% d'acénaptène (dose non spécifié) n'a pas entraîné de tumeurs [3]
TD(faible) Tératogénicité : aucune donnée disponible

TD(faible) Reproduction :	Dans des études subchroniques, les organes reproducteurs ont été affectés chez les rongeurs .[5]
Mutagénicité chez les bactéries :	Test de Ames : négatif [2] Autres tests bactériens : positif [2, 3]
Mutagénicité cellules animales :	
Mutag. "in vivo" :	aucune donnée disponible

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE :

VTR à seuil de dose

VTR orale à seuil : aucune VTRorale n'a été établie par une organisation de réglementation ou un organisme reconnu. GIDRB a calculé cette valeur.

DJTorale (à seuil) provisoire = 0,01 mg/kg/j (par IG DRB, 2007)
Basé sur une étude de 90 jours par v. orale, gavage, chez la souris avec un LOAEL= 100 mg/kg/j (avec mortalité, effets sanguins et augmentation du poids du foie à doses élevées), et en appliquant un SF=10000 (10 pour l'extrapolation interespèces, 10 pour les sous-populations humaines sensibles, 10 pour la faiblesse de la base de données, 3.3 pour l'extrapolation temporelle and 3.3 pour l'incertitude eu égard au potentiel carcinogène).

VTR dermale à seuil : aucune VTR dermale n'a été établie par une organisation de réglementation ou un organisme reconnu.

VTR inhalation à seuil : aucune VTR inhalation n'a été établie par une organisation de réglementation ou un organisme reconnu. Par conséquent, le GIDRB a calculé cette valeur.

VTR inhalation (à seuil) provisoire = 0,0005 mg/m^3 air (par IG RB, 2007)
Basé sur une étude sur 120 jours chez le rat, par inhalation, avec un LOAEL= 0,5 mg/m^3 air (avec bronchite, pneumonie, desquamation de l'épithélium brochio/alvéolaire) et en appliquant un SF= 1000 (10 pour l'extrapolation interespèces, 10 pour les sous-populations humaines sensibles, 3.3 pour l'incertitude eu égard au potentiel carcinogène, 3.3 pour l'extrapolation temporelle).

La VTR générée par le GIDRB est retenue pour les calculs de risques. Comme la structure chimique de l'acenaphthylene est similaire à celle de l'acenaphthene, une comparaison des VTR a du sens : la valeur générée pour l'acenaphthylene est 6 fois plus faible que la valeur IRIS pour l'acenaphthene. En conséquence, elle peut être considérée comme très sécuritaire.

The VTR inhalation générée par le GIDRB est retenue pour les calculs de risques. La valeur générée pour l'acenaphthylene est 7 fois plus faible que la valeur IRIS pour l'acenaphthène. En conséquence, elle peut être considérée comme très sécuritaire.

VTR sans seuil de dose

VTR oral (sans seuil) [CRoral] = 0.05 mg/kg/j (par RIVM, 2000) [4, 7]
Basé sur l'hypothèse selon laquelle l'acénaphtylène présente une puissance de cancer de 0,01 par rapport au benzo(a)pyrène. Dans la mesure où la CR orale du benzo(a)pyrène a été calculée par le RIVM à 0,0005 mg/kg/j, une valeur 100 x supérieure pour l'acénaphtylène est de 0,05 mg/kg/j. Elle est exprimé en risque particulier de cancer de 1/10000.

Aucune autre VTR sans seuil n'a été établie par un organisme reconnu.

C'est l'approche par FET (0,001 pour l'acénaphtylène) qui est utlisés pour les calculs de risques pour les effets sans seuil.

DONNEES ECOTOXICOLOGIQUES

LC_{50}, Poisson :	1,69 mg/l(96 h) (ECOSAR)
LC(faible), Poisson :	0,3 mg/l (30 jours, LOEC) (ECOSAR)
LC_{50}, Daphnie :	2,075 mg/l (48 h) (ECOSAR)
LC(faible), Daphnie :	0,25 mg/l (16 jours, LC50) (ECOSAR)
EC_{50}, Algues :	1,45 mg/l (96 h) (ECOSAR)
LC(faible) , algue :	
EC_{50}, Bactéries :	
Plantes maritimes (EC_{50}) :	
Bio-, Photodégradation :	t/2 biodégrad = 12-121 jours [2] T/2 Photodégrad.= 1-5 heures [2]

Bioaccumulation :	BCF = 100-600 [2]
Demi-vie dans les sols :	t/2 = 12,3-60 jours [2]
Demi-vie dans l'eau :	
PNECeau	0,003 mg/l (basé sur LC(faible) poisson, 30 jours et en utilisant un SF=100 (10 pour l'absence de données mesurées, 10 pour l'absence de données issues d'autres espèces).

Directives eau potable de l'État de Floride : 0,21 mg/l (1993) [2]

REFERENCES :

(1) CHEMIDPLUS : http ://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/ProxyServlet?objectHandle=DBMaint&actionHandle=default&nextPage=jsp/chemidlite/ResultScreen.jsp&TXTSUPERLISTID=000208968

(2) TOXNET HSDB : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+hsdb:@term+@rn+@rel+208-96-8

(3) IRIS (EPA) : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+iris:@term+@rn+208-96-8

(4) ITER (EPA) : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+iter:@term+@rn+@rel+"208-96-8"

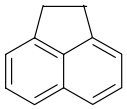
(5) Toxicity Summary for Acenaphthylene : Oak Ridge Reservation Environmental Restoration Program, (1994). http ://cira.ornl.gov /documents/Acenaphthylene%20.pdf

(6) National Park Service Colorado. (1997). http ://www.nature.nps .gov/hazardssafety/toxic/acenapyl.pdf

(7) RIVM : http ://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/711701025.pdf

(8) INERIS. Hydrocarburesd aromatiques Polycycliques (HAPs). Evaluation de la relation dose-réponse pour les effects cancérigènes : Approche substance par substance (facteurs d'équivalence toxique – FET) et approche par mélange. Raport finale, Décembre 18, 2003. B. Doornaert & A. Pichard.

5.4. Acénaphtène

Formule chimique	N°CAS	Toxicité
 $C_{12}H_{10}$	83-32-9	Peut entraîner des aberrations mitotiques dans les cellules somatiques, effets sur le foie et les organes reproducteurs féminins.

SYNONYMES

,2-dihydroacénaphtylène
1,8-éthylènenaphtalène
Acénaphtylène, 1,2-dihydro-
Péri-éthylène-naphtalène

UTILISATION

L'acénaphtène est produit à partir du goudron de houille à haute température par distillation et cristallisation. [3] C'est un composant naturel du pétrole brut. Il est également présent dans les gaz d'échappement automobiles. Il est présent sous forme de créosote comme conservateur du bois.

Il est utilisé comme intermédiaire chimique. [3] L'acénaphtène est présent dans de nombreuses variétés alimentaires telles que les noix grillées, la viande grillée, les pommes de terre et poissons frits et le poisson fumé. [3]

C'est un intermédiaire pour colorants, insecticides et fongicides [3]

CLASSIFICATION ET ETIQUETAGE :

IARC : Groupe 3 : non classifiable comme carcinogène humain

LIMITES D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE :

Aucune limite d'exposition professionnelle fixée par une organisation de réglementation ou un organisme reconnu.

GRANDEURS PHYSICO-CHIMIQUES CARACTERISTIQUES ET COMPORTEMENT ENVIRONNEMENTAL

Solubilité	3,9 mg/l (25°C) [1]
Masse moléculaire :	154,21 gm/mole [3]
Densité/eau	1,15 gm/cm^3 (20°C) [3]
Point de fusion	93,4 °C [1]
Point d'ébullition	279 °C [1]
Pression de vapeur	0,00215 mm Hg (25°C) [1] / 0,0033 hPa (25°C) [3]
log Pow	3,92 [1]
Constante de Henry :	1,84 E-04 atm m^3/mole (25°C) [1]
pKa Constante de dissoc.	
Formule brute	C12C3CCC1CCCC2CCC3
1ppm	= 6,31 mg/m^3 air [3]
Densité de vapeur	5,32 [3]
Demi-vie atmosphérique	t/2 = 7 h [3]

TOXICOLOGIE :

L'acénaphtène est métabolisé en acide 1,8-naphtalènedicarboxylique chez le rat [3].
La demi-vie de l'acénaphtène est <1 jour chez le poisson crapet [3].

Cancérogénicité : non carcinogène

Mutagénicité : clastogène

Tératogénicité : aucune donnée disponible

Toxicité vis à vis de la reproduction : diminution du poids des ovaires, moins de corps lutéaux [8]

Effets locaux : irritant pour la peau et les yeux. [3, 4]

Effets toxiques : interférence avec la séparation mitotique des chromosomes [3]

DONNEES TOXICOLOGIQUES :

TD(faible) Subchronique, Orale : études de 5 mois par inhalation chez le rat, avec période de récupération de 8 mois doses de 10,4 – 13,5 (12)mg/m^3 air, (4h/j, 6j/s) : effets sur le sang, les poumons, le foie, mais pas d'effets malins [3].
Des rats traités pendant 32 jours avec 2000 mg/kg/j ont présentés une bronchite légère et des effets hépatiques et rénaux. [3]
Une étude de 90 jours par v. orale chez la souris (NTP) a entraîné des effets hépatiques, une diminution du poids des ovaires, moins de corps lutéaux, avec un NOAEL=175 mg/kg/j [8]

TD(faible) Aiguë, Orale :
LD_{50}, Orale : >16000 mg/kg (rat) [3]
2100 mg/kg (souris) [3]

TD(faible) Aiguë, Cutanée :
LD_{50}, Cutanée : 600 mg/kg (rat, intrapéritonéale) [1]
LC_{50}, Inhalation :
TD (faible) Cancérogénicité : Etude v. dermale chez le rat, sans détails, pas d'effets carcinogènes [9]
TD(faible) Tératogénicité : aucune donnée disponible
TD(faible) Reproduction : 175 mg/kg/j (d'après une étude sur 90 jours chez la souris) [8]
Mutagénicité chez les bactéries : Test de Ames : négatif [2]
Mutagénicité cellules animales :
Mutag. "in vivo" : Hamster de Chine : application intratesticulaire unique : augmentation de l'aneuploïdie [3]

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE :

VTR à seuil de dose

VTR orale à seuil :
<u>DJTorale = 0.06 mg/kg/j</u> (par IRIS (US-EPA), 1989) [5, 8]
Basé sur un NOAEL = 175 mg/kg/j (étude de 90 jours chez la souris avec une dose orale de 175, 350, 700 mg/kg/j) : augmentation du poids du foie avec hypertrophie des hépatocytes, augmentation du niveau de cholestérol, LOAEL=350 mg/kg/j. Un SF=3000 a été appliqué (10 pour l'extrapolation interespèces, 10 pour les sous-populations humaines sensibles, 10 pour l'utilisation d'une étude subchronique, 3 pour l'absence de données adéquates sur la reproduction/tératogénicité).

MRL orale (à seuil) subchronique= 0,6 mg/kg/j (par ATDSR, 2006) [7]
Basé sur une étude subchronique orale chez la souris (la même que celle de RIVM) avec NOAEL=175 mg/kg/j (effets hépatiques) avec un SF=300 (10 pour l'extrapolation interespèces, 10 pour les sous-populations humaines sensibles, 3 pour l'extrapolation temporelle)

VTR dermale à seuil : aucune VTR dermale n'a été établie par une organisation de réglementation ou un organisme reconnu.

VTR inhalation à seuil : aucune VTR inhal. n'a été établie par une organisation de réglementation ou un organisme reconnu. GIDRB a calculé une valeur.

DJT inhalation provisoire = 0,0035 mg/m^3 air (par IG DRB, 2007)
Basé sur une étude de 5 mois par inhalation chez le rat (avec période d'observation supplémentaire de 8 mois), 4h/j, 6j/s, 21 s : avec LOAEL= 12 mg/m3 air. Après calculs appropriés relatifs à une inhalation continue et en appliquant un SF= 500 (10 pour l'extrapolation interespèces, 10 pour les sous-populations humaines sensibles, 5 pour l'extrapolation temporelle)
Calculs : 12 x 4/24 x 6/7 =1.71 mg/m^3 air

La VTR orale retenue est celle de l'US-EPA (IRIS), soit 0,06 mg/kg/j. Elle est basées sur une etude scientifiquement solide de 90 jours sur des souris, avec effets sdur le foie.

Aucune VTR dermale n'a été établie par une autorité compétente, et l'on ne dispose pas de données toxicologiques adaptées pour établir une telle valeur.

La VTR inhalation calculée par le GIDRB est justifiée par la bonne qualité de l'étude de toxicité subchronique par inhalation.

VTR sans seuil de dose

Voie orale :

CR (oral (sans seuil) = 0,5 mg/kg/j (par RIVM, 2001) [6]
Basé sur la puissance de cancer du benzo(a)pyrène de 0,0005 mg/kg/j (étude de cancer chez le rat, v. orale, avec tumeurs dans plusieurs organes). Le RIVM a adapté la puissance de cancer relative de l'acénaphtène versus benzo(a)pyrène = 0,001 cité dans le ICPS (1998) et a multiplié par 1000 la valeur pour le benzo(a)pyrène pour donner 0,5 mg/kg/j.

Voie dermale : Pas de valeur établie par une organisation de réglementation ou un organisme reconnu.

Voie inhalation : Pas de valeur établie par une organisation de réglementation ou un organisme reconnu.

C'est l'approche par FET (0,001 pour l'acénaphtène) qui est utlisée pour les calculs de risques pour les effets sans seuil.

DONNEES ECOTOXICOLOGIQUES :

LC_{50}, Poisson :	0,67 – 3,1 mg/l (96 h) [3] 0,58 mg/l (96h) [7]
LC(faible), Poisson :	28 jours, stade précoce de la vie, poisson, NOEC=0,52 – 0,97 mg/l [3] 32 jours, poisson : NOEC= 0,208 – 0,226 mg/l [3]
LC_{50}, Daphnie :	0,12 – 3,45 mg/l (48 h) [3, 7]
LC(faible), Daphnie :	
EC_{50}, Algues :	0,52 mg/l (96 h) [3]
LC(faible) , algues :	NOEC = 2,43 mg/l (test sur 14 jours) [3] NOEC (7 jours) = 0,042 mg/l [7]
EC_{50}, Bactéries :	
Ver de terre (EC50) :	0,49 mg/cm^2 (48h) [3]
Bio-, Photodégradation :	Biodégradad. : 95 % en 7 jours [3]
Bioaccumulation :	BCF= 387 - 1270 (poisson) [7]
Demi-vie dans l'eau :	
Demi-vie dans les sédiments :	31-43 jours [7]
Demi-vie dans les sols :	env. 10 jours [3, 4] non stable
Demi-vie dans l'eau (photodégrad) :	3 h (photodégrad.) [3]
PNECaqua	0,0037 mg/l (NOEC moyen dans une étude à long terme sur le poisson avec SF=10 [INERIS] [7]
PNECsed	0,044 mg/kg (poids sec) valeur amphipode (44,4 mg/kg) en utilisant un SF=1000 [INERIS]) [7]
PNEC sol	1,3 mg/kg sol frais [INERIS] [7]

Seuil de perception olfactive dans l'air : 0,51 mg/m3 air [3]
Seuil de perception olfactive dans l'eau : 0,08 mg/l [3]
Directive eau potable, État du Minnesota : 0,4 mg/l (1993) [3]

REFERENCES :

(1) CHEMIDPLUS : http ://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/ProxyServlet?objectHandle=DBMaint&actionHandle=default&nextPage=jsp/chemidlite/ResultScreen.jsp&TXTSUPERLISTID=000083329

(2) TOXNET CCRIS : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+ccris:@term+@rn+83-32-9

(3) IUCLID Data Set : http://ecb.jrc.it/IUCLID-DataSheets/83329.pdf. http ://ecb.jrc.it/esis/index.php?GENRE=CASNO&ENTREE=83-32-9

(4) TOXNET HSDB : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+hsdb:@term+@rn+@rel+83-32-9

(5) IRIS (EPA) : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs_+iris:@term+@rn+83-32-9

(6) ITER (EPA) : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs_+iter:@term+@rn+@rel+"83-32-9"

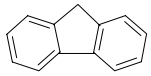
(7) INERIS : Fiche Toxicologique ACENAPHTHENE : (2005) : http ://chimie.ineris.fr/en/LesPDF/MetodExpChron/acenaphthene.pdf

(8) RAIS Toxicity Profile : http://rais.ornl.gov/tox/profiles__/acenaphthene_f_V1.shtml

(9) IARC Monograph vol 1096 (summary) : http ://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/Listagentsalphorder.pdf

(10) INERIS. Hydrocarburesd aromatiques Polycycliques (HAPs). Evaluation de la relation dose-réponse pour les effects cancérigènes : Approche substance par substance (facteurs d'équivalence toxique – FET) et approche par mélange. Raport finale, Décembre 18, 2003. B. Doornaert & A. Pichard.

5.5. Fluorène

Formule chimique	N°CAS	Toxicité
 $C_{13}H_{10}$	86-73-7	Effets toxiques sur le foie et le sang, irritant

SYNONYMES :

9H-fluorène
2,2'-méthylènebiphényle
2,3-benzindène
Diphénylèneméthane

UTILISATION :

Le fluorène est présent dans la fumée de cigarettes, les gaz d'échappement des moteurs à essence, les eaux de surface, l'eau du robinet, les boues d'épuration, le pétrole brut, le goudron de houille, les cires de pétrole. C'est un composant du pétrole brut et du goudron de houille [4, 8].

Il est utilisé dans la fabrication des colorants, la synthèse pharmaceutique et les matières plastiques. [4]

CLASSIFICATION ET ETIQUETAGE :

IARC (1987) : Groupe 3 : non classifiable comme carcinogène humain [4, 7]
US EPA (2000) : Groupe D : non classifiable comme carcinogène humain [4]

LIMITES D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE :

Aucune limite d'exposition professionnelle fixée par une organisation de réglementation ou un organisme reconnu.

GRANDEURS PHYSICO-CHIMIQUES CARACTERISTIQUES ET COMPORTEMENT ENVIRONNEMENTAL

Solubilité	1.69 mg/l (25°C) [1]
Masse moléculaire :	166,21 gm/mole [4]
Densité/eau	1,203 gm(cm^3 (04°C) [4]
Point de fusion	114,8 °C [1]
Point d'ébullition	295 °C [1]
Pression de vapeur	6,0 E-04 mm Hg (25°C) [1] / 9,1 x 10^{-2} Pa (25°C) [8]
log Pow	4,18 [1]
Constante de Henry :	9,62 E-05 atm m^3/mole (25°C) [1]
pKa Constante de dissoc.	
Formule brute	$C_{12}C_3C(CCCC_3)CC1CCCC2$
1ppm	=6,91 mg/m3 air [8]
Densité de vapeur	5,73 [8]
Demi-vie atmosphérique	29 h [4]

TOXICOLOGIE

Un métabolite identifié est le fluorène-9-ol qui est formé probablement via le peroxyde dans le foie ; les autres comprennent le 1-hydroxy-fluorène, le 9-cétofluorène [4]. L'absorption intestinale est modérée et l'excrétion est rapide (24-48 heures pour >90%) [4]

Selon l'IARC, les données négatives de mutagénicité et de carcinogénicité sont inadéquates pour classer la substance [7].

Cancérogénicité : non carcinogène [4]

Mutagénicité : mutagène in vitro, non mutagène in vivo

Tératogénicité : aucune donnée disponible

Toxicité vis à vis de la reproduction : non toxique pour la reproduction

Effets locaux : irritant pour la peau et les yeux

Effets toxiques : effets hépatiques et sanguins [8]

DONNEES TOXICOLOGIQUES

TD(faible) Subchronique, Orale : étude de 6 mois, v. orale (nourriture) avec 0,5% dans l'alimentation (= 250 mg/kg/j) : arrêt à 10,7 mois : pas d'observation spécifique (=LOAEL) [4]
Les rats recevant une nourriture contenant 0,05% (=25 mg/kg/j) n'ont pas présenté d'effets, ni de tumeurs après 18 mois par rapport aux témoins ;
non carcinogène[4]
étude sur 90 jours par gavage chez la souris avec des doses de 125, 250, 500 mg/kg/j : hypoactivité, réduction du nombre de globules rouges, de l'hémoglobine, augmentation du poids du foie, des reins et de la rate, hémosidérose dans les cellules spléniques et cellules de Kupffer.
NOAEL= 125 mg/kg/j. [5]

TD(faible) Aiguë, Orale : 150 – 180 mg/kg /rat) [8]
LD_{50}, Orale :
TD(faible) Aiguë, Cutanée :

LD_{50}, Cutanée : > 2000 mg/kg(souris, intrapéritonéale) [1]
LC_{50}, Inhalation :

TD (faible) Cancérogénicité : Souris traités 2 fois par semaine avec 0,02 ml, 0,15 et 0,3% ? pendant 31 semaines, aucune tumeur cutanée développée [4]
Rats exposés pendant 104 semaines à 0,062 – 1,0% fluor (alimentation) sans effet à l'issue de l'étude [8]

TD(faible) Tératogénicité : aucune donnée disponible

TD(faible) Reproduction : Pas d'effets sur les organes reproducteurs dans une étude de 90 jours chez le rat [8]

Mutagénicité chez les bactéries : Test de Ames : négatif [2]

Mutagénicité cellules animales : Mutation gén. lymphome chez la souris : positif [2]
Aberrations chromos. : positif [2]
Test des micronoyaux in vitro : négatif [2]
Test réparation d'ADN dans cellules CHO : négatif[4]

Mutag. "in vivo" : Test SCE : négatif [3]

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE :

VTR à seuil de dose

VTR orale à seuil :
DJTorale = 0,04 mg/kg/j (par IRIS / US-EPA, 1990) [5, 9]
Basé sur une étude de 90 jours chez la souris (gavage) avec un NOAEL= 125 mg/kg et en appliquant un SF= 3000 (10 pour l'extrapolation interespèces, 10 pour les sous-populations humaines sensibles, 10 pour l'utilisation de données subchroniques, 3 pour l'absence de données sur la reproduction et de données issues d'autres espèces). Les effets critiques étaient une réduction pondérale du foie et des perturbations de l'hematopoïèse. Calcul : 125 mg/kg/j (NOAEL) x 1/3000 = 0,041 mg/kg/j

TDI (orale) = 0,04 mg/kg/j (par RIVM, 2000) [5]
Basé sur la perspective RIVM selon laquelle une absorption quotidienne générale tolérable de PAH de 0,04 mg/kg/j est appropriée pour les PAH non carcinogènes.

VTR dermale à seuil : aucune VTR dermale n'a été établie par une organisation de réglementation ou un organisme reconnu.

VTR inhalation à seuil : aucune VTRinhal n'a été établie par une organisation de réglementation ou un organisme reconnu.

La VTR orale retenue est celle de l'US-EPA (IRIS) car basée sur une étude subchronique sur des souris d'exposition à la substance. La TDI orale (RIVM) est identique bien que dérivée d'un mélange de 16 HAP.

Aucune VTR dermale n'a été établie par une autorité compétente, et l'on ne dispose pas de données toxicologiques adaptées pour établir une telle valeur.

VTR sans seuil de dose

Aucune VTR sans seuil n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.

C'est l'approche par FET (0,001 pour le fluorène) qui est utlisée pour les calculs de risques pour les effets sans seuil.

DONNEES ECOTOXICOLOGIQUES :

LC_{50}, Poisson :	>100 mg/l (96h) [4]
LC(faible), Poisson :	0,25 mg/l (30 jours, étude partielle sur le cycle de vie) [4]
LC_{50}, Daphnie :	0,43 mg/l (48 h) [4, 8] 0,025 mg/l (Ceriodaphnia, 7 jours) [8]
LC(faible), Daphnie :	0,125 mg/l (14 jours reproduction) [4]
EC_{50}, Algues :	0,082 mg/l (72 h) [8]
LC(faible) , algues :	3,0 mg/l (test de 14 jours algues) [4]
EC_{50}, Bactéries :	
Animaux terrestres (EC_{50}) :	LC50 (21 jours ; Colembola) 39 mg/l [8]
Bio-, Photodégradation :	t/2 (biodégradation)= 4-8 jours [4] t/2(photodégrad.) = 160 heures [4]
Bioaccumulation :	BCF = 1000-2200 (poisson) [4, 8]
Demi-vie dans les sols :	2-64 jours [4]
Demi-vie dans l'eau (photodégrad) :	
PNECeau	0,00025 mg/L (INERIS, basé sur 30 jours, poisson NOEC= 0,025 mg/l) [8]
PNECsed	0,048 mg/kg sol humide (INERIS) [8]
PNEC sol	0,077 mg/kg sol sec (INERIS) [8]
Directive eau potable, Floride :	0,5 mg/l (1993) [4]
Directive eau potable, Minnesota :	0,3 mg/l (1993) [4]

REFERENCES :

(1) CHEMIDPLUS : http ://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/ProxyServlet?objectHandle=DBMaint&actionHandle=default&nextPage=jsp/chemidlite/ResultScreen.jsp&TXTSUPERLISTID=000086737

(2) TOXNET CCRIS : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs +ccris:@term+@rn+86-73-7

(3) TOXNET GENETOX : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs +genetox :@term +@rn+@rel+"86-73-7

(4) TOXNET HSDB : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+hsdb:@term+@rn+@rel+86-73-7

(5) TOXNET IRIS (US) : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+iris:@term+@rn+86-73-7

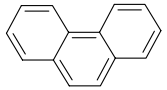
(6) TOXNET ITER : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+iter:@term+@rn+@rel+"86-73-7"

(7) IARC Monograph vol. 32 (1998) : http ://monographs .iarc.fr /ENG/Monographs/vol32/volume32.pdf

(8) INERIS Fiche Toxicologique de (2005) : http ://chimie .ineris .fr/en/LesPDF/MetodExpChron/fluorene.pdf

(9) INERIS. Hydrocarburesd aromatiques Polycycliques (HAPs). Evaluation de la relation dose-réponse pour les effects cancérigènes : Approche substance par substance (facteurs d'équivalence toxique – FET) et approche par mélange. Raport finale, Décembre 18, 2003. B. Doornaert & A. Pichard.

5.6. Phénanthrène

Formule chimique	N°CAS	Toxicité
 $C_{14}H_{10}$	85-01-8	Hépatotoxique, peut entraîner une photosensibilisation.

SYNONYMES

Phénanthrine
Ravatite

UTILISATION

Le phénanthrène est un component du goudron de houille et du pétrole brut ; il est également présent dans de nombreux aliments rôtis, grillés et fumés[4].

Il est utilisé dans la synthèse de colorants, de pigments, d'explosifs et de produits pharmaceutiques [11].

Il est largement distribué dans l'environnement aquatique et a été identifié dans les eaux de surface, l'eau du robinet, les eaux d'égout et les sédiments de lacs. Il a également été identifié dans les fruits de mer recueillis dans des eaux contaminées et dans les aliments fumés et grillés sur charbon de bois (U.S. EPA, 1988; IARC, 1983) [8].

CLASSIFICATION ET ETIQUETAGE

IARC (1987) :	Groupe 3 : non classifiable comme carcinogène humain ou animal [7]
US EPA (2000) :	Groupe D : non classifiable comme carcinogène humain [4]
ACHIH (2005) :	A1 Carcinogène humain confirmé (goudron de houille)

LIMITES D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE :

Aucune limite d'exposition professionnelle fixée par une organisation de réglementation ou un organisme reconnu.

GRANDEURS PHYSICO-CHIMIQUES CARACTERISTIQUES ET COMPORTEMENT ENVIRONNEMENTAL

Solubilité	1,15 mg/l (25°C) [1]
Masse moléculaire :	178,22 [4]
Densité/eau	0,98 gm/cm^3 (25°C) 8,4 heures [4]
Point de fusion	99,2 °C [1]
Point d'ébullition	340°C [1]
Pression de vapeur	1,21 E-04 mm Hg (25°C) [1]
log Pow	4,46 [1]
Constante de Henry :	4,23 E-05 atm m^3 / mole (25°C) [1]
pKa Constante de dissoc.	
Formule brute	C12C3C(CCC1CCCC2)CCCC3
1ppm	=7,41 mg/m^3 air [11]
Densité de vapeur	6,15
Demi-vie atmosphérique	8,4 heures - 49 heures [4]

TOXICOLOGIE :

Les métabolites du phénanthrène sont non mutagènes d'après le test d'Ames ; la substance n'est pas un initiateur de la formation de tumeurs et ne présente pas d'activité tumorigène. [4] L'absorption est modérée dans les poumons et les voies intestinales mais faible par voie dermique (coefficient d'absorption =0,23).

Il est métabolisé pour former le trans-9,10-dihydro-9,10-dihydroxyphénanthrène ; cette voie métabolique peut passer par un stade époxyde intermédiaire [4, 8]. L'excrétion s'effectue par voie urinaire sous forme de glucuronide. Les PAH sont généralement des inducteurs hépatiques de type mixte chez les rongeurs.[10]

Cancérogénicité : non carcinogène

Mutagénicité : non mutagène

Tératogénicité : aucune donnée disponible

Toxicité vis à vis de la reproduction : improbable sur la base de QSAR

Effets locaux : irritant pour la peau et les yeux, peut entraîner une photosensibilisation [4]

Effets toxiques : Hépatotoxicité, peut provoquer une photosensibilisation [8]

DONNEES TOXICOLOGIQUES :

TD(faible) Subchronique, Orale : des rats traités par voie orale avec 200 mg/kg pendant 50 jours n'ont pas présenté de tumeurs mammaires 10 jours plus tard, (par rapport au 7,12-diméthylbenz(a)anthracène) [11]

TD(faible) Aiguë, Orale : 100 mg/kg/j (4 jours de traitement, rat) entraîne une induction hépatique (=LOAEL) [11]

LD_{50}, Orale : 700 mg/kg (souris) [1]
750 mg/kg (souris) [8]

TD(faible) Aiguë, Cutanée :
LD_{50}, Cutanée : 700 mg/kg (souris, intrapéritonéale) [1]
LC_{50}, Inhalation :

TD (faible) Cancérogénicité : 2 études de revêtement cutané chez la souris étaient négatives [7,11]
Des implants intrapulmonaires de 1, 3, 10 mg/rat sur 141 semaines n'ont pas entraîné de tumeurs pulmonaires (5% PHE) [2]
Une étude comparative chez le rat sur l'induction de tumeurs mammaires a montré que le phénanthrène n'induit pas de tumeurs mammaires [4]

TD(faible) Tératogénicité : aucune donnée disponible
TD(faible) Reproduction : négatif sur la base d'études chroniques

Mutagénicité chez les bactéries : Test de Ames : négatif [2]
Mutagénicité cellules animales : Test SCE : positif [3]
Test UDS : négatif [3]
Test de transformation cellulaire chez la souris : négatif[3]
Test d'aberration chromosomique : négatif [3]
Mutag. "in vivo" : Test des micronoyaux : négatif [3]

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE :

VTR à seuil de dose

VTR orale à seuil :

TDI orale = 0,04 mg/kg/j (par RIVM, 2000) [6, 11]
Basé sur des données relatives aux HAP et en supposant une toxicité 1000 x inférieure à celle des benzo(a)phénones. Basé sur une étude de toxixité subchronique sur des souris exposées à un mélange de 16 HAP pétroliers.

VTR dermale à seuil : aucune VTR dermale n'a été établie par une organisation de réglementation ou un organisme reconnu.

VTR inhalation à seuil :

DJT inhalation = 0,14 mg/m^3 air (adultes)
0,0375 mg/m^3 air (enfants) (par RIVM, 2000) [9]
La base de cette valeur n'est pas connue publiquement.

En absence d'autres données, c'est la VTR orale du RIVM qui est retenue dans les calculs de risques, bien qu'elle ne concerne pas le phénanthrène seul mais un mélange de 16 HAP.

Aucune VTR dermale n'a été établie par une autorité compétente, et l'on ne dispose pas de données toxicologiques adaptées pour établir une telle valeur.

La VTR inhalation du RIVM n'est pas utilisée dans les calculs car non étayée par des données toxicologiques.

VTR sans seuil de dose

Aucune VTR sans seuil n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.

C'est l'approche par FET (0,001 pour le phénanthrène) qui est utlisée pour les calculs de risques pour les effets sans seuil.

DONNEES ECOTOXICOLOGIQUES :

LC_{50}, Poisson :	0,25 mg/l (7 jours) [11]
LC(faible), Poisson :	0,028 mg/l (NOEC, 28 jours) [11]
LC_{50}, Daphnie :	0,35 mg/l (48 h) [11]
LC(faible), Daphnie :	0,013 mg/l (21 jours) [11]
EC_{50}, Algues :	0,94 mg/l (4 h, mesure de la photosynthèse)[11]
LC(faible) , algues :	NOEC= 0,026 mg/l (72 h) [11]
EC_{50}, Bactéries :	
Ver de terre (EC_{50}) :	240 mg/kg sol (21 jours, reproduction) [11]
TD (faible) Sédiment, Folsoma candida :	75 mg/kg sol (21 jours, reproduction) [11]
Invertébrés benthiques (EC50) :	3,6 – 300 mg/l [11]
Bio-, Photodégradation :	intrinsèquement biodégradables [4, 11]
Bioaccumulation :	BCF = 210 – 1280 [11]
Demi-vie dans les sols :	26 jours 8.4 heures [4]
Demi-vie dans l'eau(photodégrad) :	8,4 heures [4]
PNECeau	0,00134 mg/l (INERS, algues, SF=10) [11]
PNECséd	0,00368 mg/kg sol (INERIS, Invert. benthiques, SF=1000) [11]
PNEC sol	0,75 mg/kg (dry) (INERIS, Folsoma, SF=100) [11]
Absorption quotidienne moyenne :	7 ng personne/jour (air, eau, aliments)[4]
Directive eau potable, Floride :	0,21 mg/l (1993) 8,4 heures [4]

REFERENCES :

(1) CHEMIDPLUS : http ://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/ProxyServlet?objectHandle=DBMaint&actionHandle=default&nextPage=jsp/chemidlite/ResultScreen.jsp&TXTSUPERLISTID=000085018

(2) TOXNET CCRIS : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs +ccris: @term+@rn+85-01-8

(3) TOXNET GENETOX : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs +genetox: @term+@rn+@rel+"85-01-8

(4) TOXNET HSDB : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs +hsdb:@term+@rn+@rel+85-01-8

(5) IRIS-EPA : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs +iris:@term+@rn+85-01-8

(6) ITER-EPA : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+iter :@term+@rn+@rel+"85-01-8"

(7) IARC Monograph vol 32, (1983) : http ://monographs .iarc.fr/ENG/Monographs/vol32/volume32.pdf

(8) RAIS (US EPA) : http://rais.ornl.gov/tox/profiles/phenanthrene_f_V1.shtml

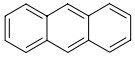
(9) France sites polluees : http ://www.sites-pollues.ecologie. gouv.fr/Documents/Secteurs/StationsAutoroute/E2phase2vBannexe3.pdf

(10) WHO OMS : http ://www.euro.who.int/document/aiq/5_9pah.pdf

(11) INERIS Fiche Toxicologiques Phenanthrene : http ://chimie.ineris. fr/en/LesPDF /MetodExpChron/phenanthrene.pdf

(12) RAIS, toxicological profile of Phenanthrene : http://rais.ornl.gov/tox/profiles/phenanthrene_f_V1.shtml

5.7. Anthracène

Formule chimique	N°CAS	Toxicité
 $C_{14}H_{10}$	120-12-7	Irritant cutané, photoxicité et photosensibilisation après contact dermique.

SYNONYMES :

Para-naphtalène
Anthracine

UTILISATION :

L'anthracène est utilisé comme intermédiaire chimique pour la préparation de matières colorantes et pour la formation de polyradicaux destinés à la fabrication de résines [10].

L'anthracène est un composant du pétrole brut mais est également généré par la combustion incomplète du bois et de certains composants alimentaires, principalement la viande grillée sur charbon de bois[6]. L'anthracène a été détecté dans de nombreux légumes, fruits et autres plantes[6].
Utilisé pour la fabrication de l'anthraquinone[6].

La créosote (contenant de l'anthracène) est utilisée pour la conservation du bois, par conséquent, des émissions élevées d'anthracène proviennent du bois tel que celui utilisé pour les voies ferrées, en dehors du trafic automobile[10] .

CLASSIFICATION ET ETIQUETAGE :

IARC (1998) :	Groupe 3 : non classifiable comme carcinogène pour l'homme et l'animal [9]
US EPA (2000)	Groupe D : non classifiable comme carcinogène humain [6]
EU (2007) proposé :	Xi, R38

LIMITES D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE :

OSHA TWA :	0,2 ppm (1998) [6]

GRANDEURS PHYSICO-CHIMIQUES CARACTERISTIQUES ET COMPORTEMENT ENVIRONNEMENTAL

Solubilité	0,434 mg/l (25°C) [1]
Masse moléculaire :	178,2 gm/mole
Densité/eau	1,252 gm/cm^3 (25°C) [3]
Point de fusion	215 °C [1]
Point d'ébullition	339,9 °C [1]
Pression de vapeur	0,08 Pa (25°C) [3]
log Pow	4,45 [1]
Constante de Henry :	5,56 E-05 atm m^3/mole (25°C) [1]
pKa Constante de dissoc.	
Formule brute	$C_{12}C(CC_3CCCCC_3C1)CCCC_2$
1ppm	
Densité de vapeur	6,15 [6]
Demi-vie atmosphérique	3,4 heures [6]

TOXICOLOGIE :

L'anthracène est très toxique pour les insectes, en particulier les diptères [3] Après administration orale à des rats, le 1,2-dihydroxy-1,2-dihydroanthracène est excrété dans l'urine, soit sous forme de molécule libre ou glucuronée. [3] La demi-vie de clairance est de 0.1 – 1 heure et de 23 heures (élimination biphasique). Après utilisation orale, 60-70% de la dose se retrouve inchangée dans les fèces[6]. Généralement, le métabolisme de l'anthracène commence avec la formation d'un époxyde qui est ensuite métabolisé pour former des diols ou des acides carboxyliques[6]. La demi-vie biologique de l'anthracène chez les animaux à sang chaud est d'environ 17 heures.

Les études destinées à évaluer le potentiel tumorigène de l'anthracène n'ont pas démontré l'existence de ce potentiel [10].

L'anthracène est un composé photodynamique qui peut être transformé en intermédiaires réactifs par UV ; ainsi, une phototoxicité, photosensibilisation et une toxicité accrues pour les organismes aquatiques exposés à la lumière solaire peuvent se produire [10].

L'absorption s'effectue à 100% par inhalation, 50% par voie orale et 2% par voie dermique [10].

Cancérogénicité : non carcinogène [9, 11]

Mutagénicité : non mutagène [9, 11]

Tératogénicité : aucune donnée disponible

Toxicité vis à vis de la reproduction : non toxique pour la reproduction

Effets locaux : non irritant pour la peau et les yeux chez les rongeurs [3]
Irritant pour la peau et les yeux ainsi que pour les voies respiratoires chez l'homme [10]
Phototoxicité en cas d'application dermique et par irradiation [3]
Photosensibilisant [6]

Effets toxiques : Effets sur les ganglions lymphatiques [3]
Hyperkératinisation et pigmentation de la peau exposée [6]
Effet toxique le plus sensible : phototoxicité après exposition cutanée [10]

DONNEES TOXICOLOGIQUES :

TD(faible) Subchronique, Orale : rat, 78 semaines, v. orale (6j/s), durée de survie 700 j.
Pas d'étude sur la toxicité orale (alimentaire) en augmentant les doses de 150 –3750 mg/kg/j pas d'effets significatifs [3]
étude de 40 semaines chez la souris (v. sous-cutanée, 1/s, 0,25 mg/souris (= 6,26 mg/kg) = LOAEL) [3]
Une inhalation chronique de 50 et 10 mg/m^3 air (rats) a entraîné une réduction du pc et des effets sanguins. LOAEL=10 mg/m^3 air [6]
étude de 90 jours chez la souris (gavage) avec 250, 500, 1000 mg/kg/j : aucune effet, NOAEL=1000 mg/kg/j [6, 10]

TD(faible) Aiguë, Orale :

LD_{50}, orale :	2440 mg/kg (souris) 8120 - > 16000 mg/kg (rat) [3, 6] > 17000 mg/kg (souris) [3
TD(faible) Aiguë, Cutanée :	
LD_{50}, Cutanée :	> 1320 mg/kg (rat) [3] 4000 mg/kg (lapin) [10]
LC_{50}, Inhalation :	
TD (faible) Cancérogénicité :	étude d'application cutanée chez la souris : 3x/semaine, 1, 10 mg/animal (=25, 250 mg/kg/), 20 mois, pas de formation de tumeur [3] Etude chez le rat, par gavage (exposition pendant 550 jours, post observation : >150 jours, 6j/s, 5-15 mg/animal (=50 mg/kg/j) : pas d'augmentation significative des tumeurs. [3, 11]
TD(faible) Tératogénicité :	Des données comparatives des PAH n'ont pas mis en évidence de potentiel tératogène. [10]
TD(faible) Reproduction :	Aucun effet indésirable sur les organes reproducteurs chez la souris après un traitement par gavage pendant 90 jours jusqu'à 1000 mg/kg/j [10]
Mutagénicité chez les bactéries :	Test de Ames : négatif [2, 5]
Mutagénicité cellules animales :	Test du lymphome chez la souris : positif avec activation des enzymes [2] Aberrations chrom : négatif [3] Test dommages/réparation ADN : négatif [3] Test de mutation gén. HGPRT : négatif [3] Test de transformation cellulaire : positive [3, 5]
Mutag. "in vivo" :	Aberrations chrom chez la souris : négatif [3] Mutations gén. chez la drosophile : négatif [3] Test des micronoyaux chez la souris : négatif [3] Morphologie des spermatozoïdes chez la souris mâle : négatif[5]

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE :

VTR à seuil de dose

VTR orale à seuil :
DJT orale = 0,04 mg/kg/j (par RIVM, 2000) [8]
Basé sur les hydrocarbures du pétrole totaux pour lesquels une TDI globale = 0,04 mg/kg/j a été recommandée (avec nombre C de 9-16).

RfD orale = 0,3 mg/kg/j (par US EPA-IRIS, 1989) [7, 12]
Basé sur une étude de toxicité subchronique (90 jours) chez la souris, avec un NOAEL=1000 mg/kg/j et en appliquant un SF=3000 (10 pour l'extrapolation inter-espèces, 10 pour la variabilité inter-espèces et 30 pour l'utilisation d'une étude subchronique pour une dérivation RfD chronique et pour l'absence de données sur la reproduction et les développement chez une deuxième espèce). Dans cette étude, 1000 mg/kg/j a été la dose la plus élevée testée sans effets liés au traitement.
MRL orale intermédiaire = 10 mg/kg/j (par ATDSR, 1995) [10]
Basé sur la même étude de toxicité orale sur 90 jours que ci-dessus mais avec un SF=100 (10 pour l'extrapolation interespèces et 10 pour les sous-populations humaines sensibles).

VTR dermale à seuil : aucune VTR dermale n'a été établie par une organisation de réglementation ou un organisme reconnu.

VTR inhalation à seuil : aucune VTR inhalation n'a été établie par une organisation de réglementation ou un organisme reconnu. GIDRB a calculé cette valeur.
VTR inhalation = 0,01 mg/m^3 air (par IG DRB, 2003)
Basé sur une étude de toxicité chronique chez la souris, avec un LOAEL=10 mg/m3 air et en appliquant un SF=1000 (10 pour l'extrapolation interespèces, 10 pour les sous-populations humaines sensibles, 10 pour ajustement à une exposition continue chaque jour)

La VTR orale retenue est celle de l'US-EPA (= 0,3 mg/kg/j), qui provient d'une étude de 90 jours sur des souris. L'étude est de qualité moyenne, mais l'autre VTR disponible, celle du RIVM, provient d'une étude portant sur un mélange de HAP, et est donc moins adaptée.

Aucune VTR dermale n'a été établie par une autorité compétente, et l'on ne dispose pas de données toxicologiques adaptées pour établir une telle valeur.

Aucune VTR inhalation n'a été publiée, et le GIDRB n'a pas calculé de valeur en l'absence de données adaptées et compte tenu de la faible volatilité de la substance.

VTR sans seuil de dose

Aucune VTR sans seuil n'a été établie par une organisation de réglementation ou un organisme reconnu. Par conséquent, le GIDRB n'a pas calculé cette valeur en raison de l'absence de potentiel carcinogène.

C'est l'approche par FET (0,01 pour l'anthracène) qui est utilisée dans les calculs de risques pour les effets sans seuil.

DONNEES ECOTOXICOLOGIQUES :

LC_{50}, Poisson :	0,012 – 0,026 mg/l (96 h) [3, 10] 0,0119 mg/l (crapet, 96 h) [6]
LC(faible), Poisson :	NOEC = 0,0012 – 0,0135 mg/l (96 h) [3] NOEC = <0,006 mg/l (63 jours, reproduction) [3]
LC_{50}, Daphnie :	0,036 – 0,095 mg/l (48 h) [3, 6, 10] 0,754 mg/l (48h, Daphnia pulex) [3]
LC(faible), Daphnie :	0,002 mg/l =NOEC (21 jours) [3]
LC_{50}, Rana Pipiens (frog) :	0,11 mg/l (24 h) [6]
EC_{50}, Algues :	0,0037 – 0,0374 mg/l (21 h) [3] 0,016 mg/l [10]
LC(faible) , algues :	NOEC= 0,003 mg/l (22 h) [10]
EC_{50}, Bactéries :	0,1 mg/l (30 min) [3]
Plantes terrestres (EC50) :	> 1000 mg/kg sol sec, émergence [3]
Bio-, Photodégradation :	Constante du taux de photolyse = 112 t/2 = 1,6 4,8 h [3] rapidement biodégradable (>93% en 7 jours) [3]
Bioaccumulation :	BCF= 162 – 10500 [3, 6, 11]
Demi-vie dans l'eau :	> 100 jours[3]
Demi-vie dans les sols :	17 – 134 jours [3, 6]
Demi-vie dans l'eau (photodégrad) :	
PNECeau	0,000063 mg/l (INERIS, 21 jours, daphnies,

	avec SF=1000) [10, 11]
PNECsed	0,081 mg/kg (par INERIS, matière sèche) sur la base de PNEC eau par calculs appropriés) [10]PNEC sol 0,03 mg/kg sol (INERIS) sur la base des plantes [10]

Rhin (1988) : 1-100 ng/l [3]
Absorption quotidienne humaine (1987) : 5-84 mg/personne/jour [6]
Directive eau potable, Floride : 2,1 mg/l (1993) [6]

Absorption quotidienne humaine (EU, 2007) : env. 0,01 mg/personne/jour [10]
81,2 ng/kg/d selon UE RA [10]

REFERENCES :

(1) CHEMIDPLUS : http ://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/ProxyServlet?objectHandle=DBMaint&actionHandle=default&nextPage=jsp/chemidlite/ResultScreen.jsp&TXTSUPERLISTID=000120127

(2) TOXNET CCRIS : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+ccris:@term+@rn+120-12-7

(3) IUCLID : http://ecb.jrc.it/esis/index.php?GENRE=CASNO&ENTREE=120-12-7 http ://ecb.jrc.it/IUCLID-DataSheets/120127.pdf

(4) EU Risk Assessment (Draft) : http ://ecb.jrc.it/DOCUMENTS/Existing-Chemicals/RISK_ASSESSMENT/DRAFT/R316_0507_hh.pdf

(5) TOXNET GENETOX : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+genetox:@term+@rn+@rel+"120-12-7

(6) TOXNET HSDB : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+hsdb:@term+@rn+@rel+120-12-7

(7) TOXNET IRIS : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+iris:@term+@rn+120-12-7

(8) TOXNET ITER : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+iter:@term+@rn+@rel+"120-12-7"

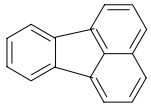
(9) IARC Monograph vol. 32, pp 105ff (1983) : http ://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol32/volume32.pdf

(10) INERIS Fiche Toxicologique (2005) : http ://chimie.ineris .fr/en/LesPDF/MetodExpChron/anthracene.pdf

(11) RIVM (1989) : Integrated Criteria Document PAHs. Natl. Inst. Of Public Health and En. Protection, Bilthoven, NL.

(12) RAIS, Toxicological Profile of Antrhacene: http://rais.ornl.gov/tox/profiles/anthrace.shtml./ http://rais.ornl.gov/tox/rap_toxp.shtml

5.8. Fluoranthène

Formule chimique	N°CAS	Toxicité
 $C_{16}H_{10}$	206-44-0	Mutagène in vitro, effets sur le foie et les reins, irritant pour la peau et les yeux.

SYNONYMES :

1,2-(1,8-naphtalènediyl)benzène
1,2-benzacénaphtène
Benzo(jk)fluorène

UTILISATION :

Hydrocarbure aromatique polycyclique (PAH), il est présent dans l'environnement par l'incinération incomplète du bois, des huiles et de l'essence. Il est un composant du goudron de houille et du charbon [(3)].

Les PAH sont également présents dans la fumée du tabac et dans les aliments grillés, fumés et frits [(4)]. Le fluoranthène est utilisé en revêtement de protection pour l'intérieur des cuves et des tuyaux en acier servant au stockage et à la distribution d'eau potable. Il est utilisé comme intermédiaire dans la fabrication de teintures, notamment de teintures fluorescentes. Il est également employé dans la fabrication des huiles diélectriques et comme stabilisant pour les colles époxy. En pharmacie, il sert à synthétiser des agents antiviraux. [(6)]

Il est présent dans notre alimentation quotidienne dans presque tous les secteurs alimentaires. [(12)]

Il a été trouvé dans les réservoirs d'eau potable à une concentration de 150 - 3400 ng/l, probablement en raison du goudron de houille utilisé dans le revêtement des tuyaux métalliques [(15)].

CLASSIFICATION ET ETIQUETAGE :

IARC (1987) : Groupe 3 : non classifiable comme carcinogène pour l'animal ou l'homme carcinogène [4]

US EPA IRIS (1990) : Classe D : non classable comme carcinogène humain. [6]

ACGIH (2005) : A1 : carcinogénité humaine confirmée. [12]

LIMITES D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE :

ACGIH, TLV (8h-TWA) : 0,2 mg/m^3 air (1967) [4]
Cette TLV n'a pas été mise à jour récemment et aucune limite d'exposition professionnelle n'a été déterminée par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.

GRANDEURS PHYSICO-CHIMIQUES CARACTERISTIQUES ET COMPORTEMENT ENVIRONNEMENTAL

Solubilité	0,26 mg/l (25°C) [1]
Masse moléculaire :	202,26 gm/mole [6]
Densité/eau	1,252 g/cm3 [6]
Point de fusion	107,8 °C [1]
Point d'ébullition	384 °C [1]
Pression de vapeur	9,22E-06 mm Hg (25°C) [1] / 1,2E-03 Pa (25°C) [6]
log Pow	5,16 [1]
Constante de Henry	8,86E-06 atm m^3/mole (25°C) [1]
pKa Constante de dissoc.	
Formule brute	C12C3C4CCCCC4C1CCCC2CCC3
1ppm	=8,4 mg/m^3 air [6]
Densité de vapeur	6,98 [6]
Demi-vie atmosphérique	0,4 – 68,1 hours [6]

TOXICOLOGIE

Le fluoranthène est absorbé rapidement pas les intestins et par inhalation, mais également par contact cutané, il est distribué dans l'organisme et excrété par le système hépatobiliaire dans les fèces [3]. Le métabolisme s'effectue par les enzymes hépatiques du groupe cytochrome P450, formant un intermédiaire oxyde d'arène intermédiaire qui est en outre métabolisé par époxyde-hydrolases [3].

Dans une étude spécifique réalisée chez la souris, le fluoranthène s'est avéré non immunotoxique. [6]

Le métabolite trans-2,3-dihydro-dihydroxyfluoranthèene est mutagène dans les cultures de cellules humaines. [12] Le fluoranthène est mutagène en présence d'enzymes activantes mais non en leur absence.

Cancérogénicité : non carcinogène [3]

Mutagénicité : mutagène in vitro en présence d'enzymes activantes [3]

Tératogénicité : vraisemblablement non tératogène

Toxicité vis à vis de la reproduction : non toxique pour les organes reproducteurs

Effets locaux : irritant pour la peau et les yeux [7]

Effets toxiques : effets hépatiques et rénaux

DONNEES TOXICOLOGIQUES :

TD (faible) Subchronique, Orale : étude de 90 jours chez la souris, gavage, avec 125, 250, 500 mg/kg/j ; (US EPA, 1988), effets hépatiques, NOAEL= 125 mg/kg/j [6]
étude sur 6 mois chez la souris, v. dermale (deux applications/semaine, dose non connue, pas d'induction de tumeurs [6]

TD(faible) Aiguë, Orale :
LD_{50}, Orale : 2000 mg/kg (rat) [1] (ataxie)
TD(faible) Aiguë, Cutanée : 500 mg/kg (souris, intrapéritonéale) [6]
LD_{50}, Cutanée : 3180 mg/kg (lapin) [1]

LC_{50}, Inhalation :	les vapeurs saturées n'ont pas entraîné de mort chez les rats exposés pendant 8 heures [7]
TD (faible) Cancérogénicité :	Le traitement de 82 semaines, v. dermale(2x/semaine, 0,25 mg/souris) (soit 10 mg/kg) n'a pas entraîné de papillomes ou de carcinomes [6] Chez les souris traités pendant 440 jours avec 40 mg/animal (= 1000 mg/kg), 3x/s, on n'a pas observé de renforcement de BaP en cas d'application avant le fluoranthrène. [7] L'administration intrapéritonéale de souris nouveau- nés a entraîné des tumeurs pulmonaires après 6 mois (adénomes et carcinomes [10])
TD(faible) Tératogénicité :	aucune donnée disponible aucune donnée disponible
TD(faible) Reproduction :	Le traitement sur 90 jours par voie orale avec 500 mg/kg n'a pas entraîné d'effets sur les organes reproducteurs des rats femelles [6]
Mutagénicité chez les bactéries :	Test de Ames : positif avec les enzymes activantes[10]
Mutagénicité cellules animales :	Test de mutation gén.(cellules CHO) : positif e [11] Test SCE : positif [11]
Mutag. « in vivo » :	La puissance carcinogène a été estimée par la RIVM à 0.01 par rapport au benzo(a)pyrène. [9]

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE

VTR à seuil de dose

VTR orale à seuil :
MRL orale (à seuil) intermédiaire = 0,4 mg/kg/j (par ATDSR, 1995) [6]
Basé sur une étude sur 90 jours, par gavage chez la souris, avec un LOAEL=125 mg/kg/j NTP défini à 125 mg/kg/j en tant que NOAEL) (effets hépatiques) et en appliquant un SF= 300 (10 pour l'extrapolation interespèces, 10 pour les sous-populations humaines sensibles, 3 pour l'utilisation d'un LOAEL).

RfD orale (à seuil) : 0,04 mg/kg/j (par US EPA (IRIS), 1993) [6, 7, 13]
Basé sur l'étude ci-dessus sur 90 jours par v. orale chez la souris mais avec un NOAEL= 125 mg/kg/j, et en appliquant un SF=3000 (10 pour l'extrapolation interespèces, 10 pour les sous-populations humaines sensibles, 30 pour l'extrapolation temporelle et pour le manque de données sur le développement/la reproduction)

VTR dermale à seuil : aucune VTRdermale n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.

DJT inhalation à seuil : aucune VTR inhalation n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.

La VTR orale retenue est celle de l'US-EPA, adaptée pour une expostion chronique.

Il n'existe pas de VTR dermale ni de VTR inhalation, en l'absence de données adaptées.

VTR sans seuil de dose

VTR orale (sans seuil) :
CRorale (sans seuil) intermittente = 0,05 mg/kg/j (par RIVM, 2000) [6, 14]
Basé sur un risque particulier de cancer de $1/10^4$, à partir de l'étude de 2 ans chez le rat sur le benzo(a)anthracène avec des calculs appropriés. Le RIVM pense que le fluoranthène présente un potentiel cancérogène de 0,01 par rapport au BaP.

C'est l'approche par FET (0,001 pour le fluoranthène) qui est utilisée dans les calculs de risques pour les effets sans seuil.

DONNEES ECOTOXICOLOGIQUES :

LC_{50}, Poisson :	3,98 mg/l (96 h) [12]
LC(faible), Poisson :	0,010 mg/l (28-jours, NOEC) [6]
LC_{50}, Daphnie :	0,04 mg/l (96 h, mysis) [12]
LC(faible), Daphnie :	0,017 mg/l (21 jours, NOEC) [6] 0,001 mg/l (7 jours, Ceripoda, NOEC) [6]
EC_{50}, Algues :	54 mg/l (96 h, Selenstrum) [12]
LC(faible) , algues :	0,0086 mg/l (72h, NOEC) [6]

EC_{50}, Bactéries :	Animaux vivant dans les sédiments (EC_{50}) : 31 mg/l (21 jours, Chironomus, NOEC) [6]
Bio-, Photodégradation :	t/2 (phorodégrad. dans l'air) = 8 h [12] Demi-vie biodégrad = > 14 jours[12]
Bioaccumulation :	BCF= 378 – 5920 (21 jours, poisson) [6, 12]
Demi-vie dans l'eau :	560 – 1760 jours [6]
Demi-vie dans l'eau (photodégrad) :	> 100 jours [12]
Demi-vie dans les sols :	200-300 jours [12]
PNECeau	0,0001 mg/l (basé sur la NOEC de Ceripoda, et en appliquant un SF=10) [6]
PNECsed	0,0023 mg/kg sol (INERIS) [6]
PNEC sol	
Norme UE, eau potable :	200 ng/l (1989)[3]
Directive Floride eau potable :	0,28 mg/l (1993) [12]

RÉFÉRENCES :

(1) CHEMIDPLUS : http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/ProxyServlet?objectHandle=DBMaint&actionHandle=default&nextPage=jsp/chemidlite/ResultScreen.jsp&TXTSUPERLISTID=000206440

(2) France (valeurs toxicologiques de Reference) : http://www.sites-pollues.ecologie.gouv.fr/Documents/Secteurs/StationsAutoroute/E2phase2vBannexe3.pdf

(3) FWR Org. FLUORANTHENE IN DRINKING WATER AND ITS EFFECTS ON HUMAN HEALTH Report No FR0276, W Young, March 1992: http://www.fwr.org/waterq/fr0276.htm

(4) IARC Vol 32 : http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol32/volume32.pdf

(5) ILO ORG :http://www.ilo.org/encyclopedia/?doc&nd=857300056&nh=0&ssect=0

(6) INERIS, Fiche Toxicologique (2005) : http://chimie.ineris .fr/en/LesPDF/MetodExpChron/fluoranthene.pdf

(7) IRIS EPA : http://www.epa.gov/iris/subst/0444.htm

(8) RAIS Toxicity Profile : http://rais.ornl.gov/tox/profiles/fluoran.shtml

(9) RIVM report 711701 025, Re-evaluation of Human –toxicological maximum permissible risk levels, March 2001.

(10) TOXNET CCRIS : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+ccris:@term+@rn+206-44-0

(11) TOXNET GENETOX : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+genetox:@term+@rn+@rel+\"206-44-0

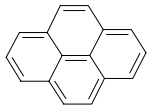
(12) TOXNET HSDB : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+hsdb:@term+@rn+@rel+206-44-0

(13) TOXNET IRIS: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+iris:@term+@rn+206-44-0

(14) TOXNET ITER : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+iter:@term+@rn+@rel+\"206-44-0

(15) WHO/OMS Guideline for Drinking Water Quality. WHO 1998. Document WHO/EOS/98.1.

5.9. Pyrène

Formule chimique	N°CAS	Toxicité
 $C_{16}H_{10}$	129-00-0	Mutagène in vitro, mais non in vivo, toxique pour le foie et les reins, phototoxicité.

SYNONYMES :

Benzo(def)phénanthrène
Eléments volatiles de la poix de houille : pyrène

UTILISATION :

Le pyrène est un hydrocarbure aromatique polycyclique à 4 cycles (PAH). Les hydrocarbures aromatiques polycycliques sont largement produits par la combustion ou la pyrolyse de matières organiques naturelles ou dues à l'activité humaine ; de très faibles quantités peuvent être produites par diagenèse ou biosynthèse. Des facteurs tels que le type et la quantité de carburant, la température et la durée de combustion et la disponibilité de l'oxygène déterminent la nature et l'ampleur de la formation de PAH [(2)].

Le pyrène est présent dans les PAH totaux en fraction considérable. [(4)]

Il est utilisé comme intermédiaire dans la production d'additifs, de colorants et dans les huiles isolantes. [(5)]

Il n'y a pas de production ou d'utilisation commerciales de ce composé. Le pyrène est partout présent dans l'environnement en tant que produit de combustions incomplètes de combustibles fossiles et a été identifié dans les eaux de surface et eaux potables, de nombreux aliments et dans l'air ambiant. [(8)]

CLASSIFICATION ET ETIQUETAGE

IARC (1987) :	Groupe 3 : non classable comme carcinogène humain. [(4)]
US EPA (IRIS) (1991) :	Classe D : non classifiable comme carcinogène chez l'homme [(5)]

LIMITES D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE :

Aucune limite d'exposition professionnelle n'a été déterminée par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.

GRANDEURS PHYSICO-CHIMIQUES CARACTERISTIQUES ET COMPORTEMENT ENVIRONNEMENTAL

Solubilité	0,135 mg/l (25°C) [(1)]
Masse moléculaire	202,26 g/mole [(2)]
Densité/eau	1,271 g/cm^3 [(5)]
Point de fusion	151,2 °C [(1)]
Point d'ébullition	404 °C [(1)]
Pression de vapeur	4,5E-06 mm Hg (25°C) [(1)] / 91,6E-9 Pa (25°C) [(2)]
log Pow	4,88 [(1)]
Constante de Henry	1,19E-05 atm m^3/mole (25°C) [(1)]
pKa Constante de dissoc.	
Formule brute	C12C3C4CCC1CCCC2CCC3CCC4
1ppm	= 8,41 mg/m^3 air [(5)]
Densité de vapeur	6,98 [(5)]
Demi-vie atmosphérique	8 heures - 30 d [(5, 12)]

TOXICOLOGIE :

Le pyrène est absorbé par voie gastro-intestinal, cutanée et par inhalation ; chez l'homme, le métabolite 1-hydroxypyrene est retrouvé dans l'urine. [(5)] Chez le rat, les métabolistes suivants ont été identifiés : 1-hydroxy-, 1,6-dihydroxy-, 1,8-dihydroxy-, et 4,5-dihydrol-pyrène[(5)].

Cancérogénicité :	non carcinogène [(8)]
Mutagénicité :	non mutagène in vivo, mais in vitro [(4, 12)]
Tératogénicité :	improbable sur la base de la QSAR avec les autres HAP
Toxicité vis à vis de la reproduction :	improbable sur la base de la QSAR avec les autres HAP

Effets locaux:	phototoxicité après application dermique et rayonnement UV[5] , irritant pour la peau [12]
Effets toxiques :	Effets rénaux et hépatiques [8]

DONNEES TOXICOLOGIQUES :

TD(faible) Subchronique, Orale :	étude sur 90 jours, v. orale, gavage chez la souris avec 75, 125, 250 mg/kg/j, effets rénaux. NOAEL= 75 mg/kg, LOAEL de 125 mg/kg/j [5] dans une étude sur 40 jours chez le rat, (nourriture), (2000 mg/kg/j) un agrandissement du foie et une augmentation de la teneur en lipides du foie ont été observés [6].
TD(faible) Aiguë, Orale :	
LD_{50}, Orale :	2700 mg/kg (rat) [1] 800 mg/kg (souris) [1]
TD(faible) Aiguë, Cutanée :	
LD_{50}, Cutanée :	514 mg/kg (souris, intrapéritonéal) [1]
LC_{50}, Inhalation :	170 mg/m^3 air (4 h, rat) changements comportementauxs [1]
TD (faible) Cancérogénicité :	Plusieurs études d'application cutanée sur la souris sans induction de tumeur [4, 5] L'administration intratrachéale chez le hamster n'a pas entraîné de tumeur [4] L'administration intrapéritonéale de 250 mg/kg (application unique) n'a pas entraîné d'augmentation de la formation de tumeurs chez la souris après 8 mois [10]
TD(faible) Tératogénicité :	aucune donnée disponible
TD(faible) Reproduction:	aucune donnée disponible
Mutagénicité chez les bactéries :	Test de Ames : positif [4, 10]
Mutagénicité cellules animales :	Test de mutation gén. dans les cellules : positif [4] Test UDS : positif[4] Test du lymphome chez la souris : positif avec S9 [10] Test HGPRT dans cellules CHO : négatif[10] Test SCE : négatif & positive [4, 11] Test aberr. chromos. : négatif [6] Test micronoyaux in vitro: négatif [10]

Mutag. « in vivo » :	Mutations gén. chez la drosophile : négatif[4] Morphologie sperm. chez la souris : négatif[11]

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE :

VTR à seuil de dose

<u>DJTorale (RfD) (à seuil) = 0,03 mg/kg/j</u> (par US EPA, 1993) [5, 6, 7]
Basé sur une étude de toxicité orale sur 90 jours chez la souris (NTP, 1989) avec un NOAEL= 75 mg/kg/j, avec des effets indésirables sur les tubules rénaux proximaux et en appliquant un SF=3000 (10 pour l'extrapolation interespèces, 10 pour les sous-populations humaines sensibles, 10 pour l'extrapolation temporelle, 3 pour l'absence de données sur la reproduction/développement).

VTR dermale à seuil : aucune VTR dermale n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.

DJT inhalation à seuil : aucune VTR inhalation n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu. L'ATDSR a évalué la DJT inhal, mais n'a pas calculé cette valeur. (1995) [7]

La VTR orale de l'US-EPA est retenue pour les calculs ; elle est adaptée pour une exposition chronique et basée sur des données d'assez bonne qualité.

VTR sans seuil de dose

Aucun ERU n'a été établi par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.

CR orale (sans seuil) = 0,5 mg/kg/j (par RIVM, 2001) [5, 7]
Basé sur un risque particulier de cancer de 1/10^4, et en utilisant les données issues d'une étude de carcinogénicité la vie durant chez le rat avec le benzo(a)pyrène, et en supposant un potentiel de cancer lié au pyrène de 0,001 par rapport au BaP.

MPR (à seuil) [niveau de risque permissible maximal autorisé] = 0,02 mg/kg/j (par RIVM, 1993) [9]
Basé sur risque particulier de cancer oral de 1/10^4. La valeur est dérivée des données de carcinogénicité du BaP.

C'est l'approche par FET (0,001 pour le pyrène) qui est utilisée dans les calculs de risques pour les effets sans seuil.

DONNEES ECOTOXICOLOGIQUES :

LC_{50}, Poisson :	
LC(faible), Poisson :	0,0026 mg/l (96 h, poisson larvivore) [12]
LC_{50}, Daphnie :	24,6 mg/l (48 h) [5]
LC(faible), Daphnie :	2,1 mg/l (7 jours, TD faible) [5]
EC_{50}, Algues :	
LC(faible) , Algues :	0,0012 mg/l (72 h, TD faible) [5]
EC_{50}, Bactéries :	
Mollusques maritimes (EC50):	> 28,4 mg/l (24 h)
	2,63 mg/l (24 h, si traitement UV) [5]
Animaux terrestres (EC50:	16 mg/l (21 jours, Collembola) [5]
	10 mg/l (21 jours, EC l0) [5]
Bio-, Photodégradation :	non rapidement biodégradable/
intrinsèquement	biodégradable [5, 12]
Bioaccumulation :	BCF (poisson)= 4000 – 97000 (7 jours, poissons et larves) [5]
Demi-vie dans l'eau:	5-38 jours [5, 12]
Demi-vie dans l'eau (photodégrad):	0,5 – 1,5 heures [12]
PNECeau	0,000012 mg/l (INERIS, basé sur Algues) [5]
PNECsed	0,06 mg/kg sédiment (sec) (INERIS) [5]
PNEC sol	0,1 mg/kg sol (sec) (INERIS) [5]

Absorption quotidienne moyenne, population générale : 0,0005 – 0,001 mg/j [12]
Le pyrène a été détecté dans les eaux souterraines, les eaux de surface, l'eau potable, la pluie et l'air ambiant ainsi que dans la nappe phréatique [12].
Directive eau potable, Floride : 0,21 mg/l (1993) [12]

RÉFÉRENCES :

(1) CHEMIDPLUS : http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/ProxyServlet?objectHandle=DBMaint&actionHandle=default&nextPage=jsp/chemidlite/ResultScreen.jsp&TXTSUPERLISTID=000129000

(2) CANADA Health : http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/contaminants/psl1-lsp1/hydrocarb_aromat_polycycl/hydrocarb_aromat_polycycl_2_e.html

(3) France : http://www.sites-pollues.ecologie.gouv.fr/Documents/Secteurs / Stations Autoroute /E2phase2vBannexe3.pdf

(4) IARC Monograph vol 32. (1998) : http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol32/volume32.pdf

(5) INERIS : http://chimie.ineris.fr/en/LesPDF/MetodExpChron/pyrene.pdf

(6) IRIS EPA : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs +iris:@term+@rn+129-00-0

(7) ITER EPA : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+iter:@term+@rn+@rel+\"129-00-0

(8) RAIS Toxicity Profile : http://rais.ornl.gov/tox/profiles/pyrene_f_V1.shtml

(9) RIVM : RIVM Report 711701 025. Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels. March 2001.

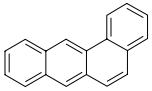
(10) TOXNET CCRIS : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+ccris:@term +@rn+129-00-0

(11) TOXNET GENETOX : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+genetox:@term+@rn+@rel+\"129-00-0

(12) TOXNET HSDB : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+hsdb:@term+@rn+@rel+129-00-0

(13) US EPA : Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (PAHs) . Report on Carcinogènes, 11th edition.(1993).

5.10. Benzo(a)anthracène

Formule chimique	N°CAS	Toxicité
 $C_{18}H_{12}$	56-55-3	Carcinogène, mutagène, toxique pour le foie et les reins, phototoxicité.

SYNONYMES :

1,2-benz(a)anthracène
1,2-benzanthrène
2,3-benzphénanthrène
Benzo(b)phénanthrène
Naphthanthracène

UTILISATION :

Il est présent dans le pétrole brut, la suie, le goudron de houille et est produit par la combustion du bois, dans les moteurs automobiles et dans tout type de chauffage du charbon, du bois ou de l'huile. [2]

Il fait partie de la famille des PAH, il n'a pas d'importance commerciale. Le benzo(a)anthracène (BA) est présent dans le sol, dans les eaux de surface, dans les eaux souterraines, l'eau potable, la pluie et la neige ainsi que dans l'air ambiant. Il est présent dans une grande variété d'aliments comprenant les légumes. [2]

CLASSIFICATION ET ETIQUETAGE :

US EPA ( ) :	B2 : possible carcinogène pour l'homme [2]
ACGIH (2001) :	A2 : carcinogène suspecté chez l'homme [2, 12]
IARC (1987) :	2A : carcinogène probable chez l'homme [2]
EU :	T, N ; R45, (Carc. Cat.2), R50-53. [3]

LIMITES D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE :

Pas de limites d'exposition professionnelles car le composé est considéré comme carcinogène [5]

GRANDEURS PHYSICO-CHIMIQUES CARACTERISTIQUES ET COMPORTEMENT ENVIRONNEMENTAL

Solubilité	0,0094 mg/l (25°C) [1]
Masse moléculaire	228,30
Densité/eau	1,274 g/cm3 (25°C) [2]
Point de fusion	84 °C [1]
Point d'ébullition	437.6 °C [1]
Pression de vapeur	2,1E-07 mm Hg (25°C) [1] / 292 Pa (25°C [5]
log Pow	5,76 [1]
Constante de Henry	1,2E-05 atm m3/mole (25°C) [1]
pKa Constante de dissoc.	
Formule brute	C12C3C(CCC1CC1CCCCC1C2)CCCC3
1ppm	
Densité de vapeur	
Demi-vie atmosphérique	6-8 heures [12]

TOXICOLOGIE :

Le métabolite majeur chez les rongeurs et l'homme est le 3-, 8-, 11—hydroxybenzanthracène, et les diols et triols. Certains époxydes correspondants ont également été déterminés. [2]

Les benzanthracènes font partie du groupe des PAH qui peuvent former des régions baies des diols, qui peuvent eux-mêmes interagir avec l'ADN ou d'autres macromolécules, une condition préalable pour une activité mutagène efficaces. [9]
Le métabolisme s'effectue principalement dans le foie avec les enzymes cytochrome P450 qui convertissent le BaA en métabolites excrétables. Le benz[*A*]anthracène 3,4-diol-époxyde est un métabolite très mineur de l'oxydation du benz[*A*]anthracène qui peut être responsable de ses faibles propriétés tumorigènes par rapport à certains autres hydrocarbures aromatiques polycycliques de régions baies. [9]

Le BaA est extrêmement toxique pour les cellules à prolifération rapide telles que les cellules de moelle osseuse, spléniques, testiculaires et les cellules des processus régénératifs. [9]

Chez la souris et le rat, le Benzo(a)anthracène 3,4-Diol-1,2-Epoxyde-2 (Trans) était 30 fois plus tumorigène que l'isomère trans et 100 fois plus carcinogène que le BaA. [12]

Cancérogénicité :	carcinogène chez les animaux testés [4]
Mutagénicité :	mutagène in vitro et in vivo
Tératogénicité :	aucune donnée disponible mais le BaP a entraîné une mort foetale, résorptions et autres effets sur les petits [9]
Toxicité vis à vis de la reproduction :	aucune donnée disponible, mais des expériences avec le BaP indiquent un potentiel pour les effets sur les organes reproducteurs ainsi que des inductions de mort fœtale. [9]
Effets locaux :	irritant cutané, effets cutanés phototoxiques
Effets toxiques :	Phototoxicité après exposition dermique conjointement avec UV [2], système hématopoïétique (sang), système lymphoïde.

DONNEES TOXICOLOGIQUES :

TD (faible) Subchronique, Orale :	aucune donnée disponible
TD (faible) Aiguë, Orale :	
LD_{50}, Orale :	500-1500 mg/kg (rat, QSAR)
TD (faible) Aiguë, Cutanée :	>200 mg/kg (rat, LD50 intraveineux) [1] 100 mg/kg (souris intraveineux, LD (faible)) [1]
LD_{50}, Cutanée :	aucune donnée disponible
LC_{50}, Inhalation :	aucune donnée disponible
TD (faible) Cancérogénicité :	étude de carcinogénicité la vie durant chez la souris Gavage : 3x/semaines, 5 semaines [=15 doses à 33 mg/kg/j] : augmentation des adénomes pulmonaires (95% vs 26% chez les témoins) et des hépatomes (100% vs 20% chez les témoins) [7, 10, 12]

	Une étude chez la souris, par injection sous-cutanée d'une dose de 0.05, 0.2, 1, 5, 10 mg/souris, a entraîné une augmentation des sarcomes au site d'injection après 9 mois. (12%, 26%, 48%, 34% & 31% sarcomes) [7] L'inhalation de BaP à 9,5 mg/m^3 quotidiennement entraîne des tumeurs de la cavité nasale chez les hamsters dorés [9] Etudes d'application cutanée chez des souris à raison de 3 fois/semaine, 50 semaines : 0,002% dans du toluène : 0/32 tumeurs, 0,02%--1/18, 0,2% -- 3/32, 1% -- 8/29. [12]
TD (faible) Tératogénicité :	probablement foeto-toxique et entraînant des résorptions précoces(QSAR avec BaP)
TD (faible) Reproduction :	effets sur les organes reproducteurs (QSAR avec BaP)
Mutagénicité chez les bactéries :	Test de Ames : positif avec S9 [4, 10] E.coli WP2 UVRA : négatif [10]
Mutagénicité cellules animales :	Test SCE (in vitro) : positive [4, 11] Lymphomes, souris (TK+/-) : positif [10] Cellules de hamster de Chine (V-79) : positif [10] Cellules SHE (test de transformation) : positif [11]
Mutag. « in vivo » :	Test de mutation gén. chez la drosophile : positif [4] SCE chez le hamster : positif [4]

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE :

VTR à seuil de dose

VTR orale à seuil : aucune VTRorale n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.

DJT dermale à seuil : aucune VTRdermale n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.

DJT inhalation à seuil : aucune VTR inhalation n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.

Aucune VTR orale, dermal, ou inhalation n'a été publiée, et le GIDRB n'a pas calculé de valeur faute de données disponibles.

VTR sans seuil de dose

Voie orale :

CR orale (sans Seuil) = 0,005 mg/kg/j (par RIVM, 2000) [8]
Basé sur la puissance carcinogène du BaP et en appliquant un FET de 0,1 par rapport au BaP (le BaP présente une CR orale = 0,0005 mg/kg/j), correspondant à un risque de cancer particulier = 1/ 10^4

Risque unitaire eau potable pour le BaP: 2,1E-4 $(g/L)^{-1}$ (U.S. EPA, 1992a) [9]

ERU dermale (sans seuil) : aucune ERU dermale n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu

Voie inhalation : Pas de valeur spécifique au benzo(a)anthracène

C'est l'approche par FET recommandée par l'INERIS [14]. qui est utilisée dans les calculs de risques pour les effets sans seuil, correspondant, pour le benzo(a)anthracène (FET = 0,1) à :

- Un **ERU oral de 0,02 $(mg/kg/j)^{-1}$**, sur la base de l'ERUo RIVM du B(a)P
- Un **ERU inhalation de $1,1.10^{-4}$ $(\mu g/m^3$ air$)^{-1}$**, sur la base de l'ERU inhalation OEHHA du B(a)P

DONNEES ECOTOXICOLOGIQUES :

LC_{50}, Poisson :	1 mg/l (6 mois, poisson, entraînant une mortalité de 7 %) [2]
LC (faible), Poisson :	0,00049 mg/l (96 h) [2] 0,000027 mg/l (21-day) [2]
LC_{50}, Daphnie :	0,01 mg/l (96 h) [2, 12]
LC (faible), Daphnie :	0,00065 mg/l (21-jours) [2]
EC_{50}, Algues :	aucune donnée disponible
LC (faible), Algues :	
EC_{50}, Bactéries :	aucune donnée disponible
Bio-, Photodégradation :	non rapidement biodégradable [2]
Bioaccumulation :	BCF (poison) = 560 – 18000 [12]
Demi-vie dans l'eau :	10-50 jours [12]
Demi-vie dans l'eau (photodégrad) :	1-3 heures [2]

Demi-vie dans les sols :	4-2650 jours [2]
PNECeau	0,00001 mg/l (norme canadienne) [2]

US-EPA (IRIS) critères relatifs à l'eau : 0,0000028 mg/l
(=risque de cancer particulier = 1/10^6) [2]
Arizona, critères eau du robinet : 0,00003 mg/l [2]
Floride, norme eau potable : 0,0002 mg/l (1993) [12]
Canada, niveau à faibles effets dans le sol : 0,0317 mg/kg sol (sec) [2]
Absorption quotidienne moyenne chez l'homme : 13 ng/homme/j (Japon, 1982) [12]

Concentrations de BaA autour de Zürich :	Neige :	9,6 – 21 ng/l
	Pluie	2,4 – 3,6 ng/l
	Brouillard :	190 ng/l [12]

Les concentrations dans divers aliments vont de 10 ng/kg à 1-5 mg/kg [12]

REFERENCES :

(1) CHEMIDPLUS : http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/ProxyServlet?objectHandle=DBMaint&actionHandle=default&nextPage=jsp/chemidlite/ResultScreen.jsp&TXTSUPERLISTID=000056553

(2) Colorado : http://www.nature.nps.gov/hazardssafety/toxic/benzoant.pdf

(3) ECB : http://ecb.jrc.it/esis/index.php?GENRE=CASNO&ENTREE=56-55-3

(4) IARC Monograph vol 32 : http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol32/volume32.pdf

(5) INCHEM IPCS : http://www.inchem.org/documents/icsc/icsc/eics0385.htm

(7) US-EPA IRIS : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+iris:@term+@rn+56-55-3

(8) ITER EPA : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+iter:@term+@rn+@rel+\"56-55-3

(9) RAIS Toxicity Profile : http://rais.ornl.gov/tox/profiles/benzaan.shtml

(10) TOXNET CCRIS : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+ccris:@term +@rn+56-55-3

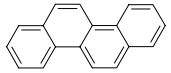
(11) TOXNET GENETOX : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+genetox:@term+@rn+@rel+\"56-55-3

(12) TOXNET HSDB : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+hsdb:@term+@rn+@rel+56-55-3

(13) CANADA Health : http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/ contaminants /psl1-lsp1/hydrocarb_aromat_polycycl/hydrocarb_aromat _polycycl_2_e.html

(14) INERIS. Hydrocarburesd aromatiques Polycycliques (HAPs). Evaluation de la relation dose-réponse pour les effects cancérigènes : Approche substance par substance (facteurs d'équivalence toxique – FET) et approche par mélange. Raport finale, Décembre 18, 2003. B. Doornaert & A. Pichard.

5.11.Chrysène

Formule chimique	N°CAS	Toxicité
 $C_{18}H_{12}$	218-01-9	Carcinogène, mutagène, toxique pour le foie, le cerveau et les reins, phototoxique en combinaison avec les UV, immunosuppresseur

SYNONYMES :

1,2,5,6-dibenzonaphtalène
1,2-benzophénanthrène
Benz(a)phénanthrène

UTILISATION :

Le chrysène est un HAP que l'on trouve de préférence dans le goudron de houille, le pétrole brut et la suie. Il est formé lorsque l'essence, le bois, les déchets sont brûlés, lors des feux de forêt et dans les viandes ou les noix grillés, rôtis ou chauffés d'une autre façon de 400 à 800° C. Il est présent dans l'air, la neige, la pluie, les eaux souterraines, les eaux de surface, la mer, les végétaux et les animaux (café torréfié, épinards, tomates, levure de boulanger, jambon fumé, bœuf cuit au barbecue, steak grillé, poisson. [2, 10]

Le chrysène n'est et n'a pas été utilisé commercialement. [7]

CLASSIFICATION ET ETIQUETAGE :

IARC (1987)	Groupe 3 : preuves limitées de l'animal [2, 6]
carcinogénicité chez	
France (1994) :	T, N: R45, 68, 50-53
OSHA EPA (2005) :	Groupe B2 : probablement carcinogène pour l'homme [13]
ACGIH :	A3 : carcinogène confirmé chez l'animal, pertinence inconnue pour l'homme [13]

LIMITES D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE :

Pas de limites d'exposition professionnelle car le composé est considéré comme carcinogène [5]
OSHA PEL 0,2 mg/m^3 air [5] Carcinogène

GRANDEURS PHYSICO-CHIMIQUES CARACTERISTIQUES ET COMPORTEMENT ENVIRONNEMENTAL

Solubilité	0,002 mg/l (25°C) [1]
Masse moléculaire	228,3 g/mole [2]
Densité/eau	1,274 g/cm^3 [2]
Point de fusion	258,2 °C [1]
Point d'ébullition	448 °C [1]
Pression de vapeur	6,23E-09 mm Hg (25°C) [1] / 8,4E-05 Pa (25°C) [7]
log Pow	5,81 [1]
Constante de Henry	5,23E-06 atm m^3/mole (25°C) [1]
pKa Constante de dissoc.	
Formule brute	C12C(C3C(CCCC3)CC2)CCC2C1CCCC2
1ppm	= 9,49 mg/m^3 air [7]
Densité de vapeur	7,9 [7]
Demi-vie atmosphérique	1,25 heures [2]

TOXICOLOGIE :

Le crysène est métabolisé pour former des diols et des époxydes dans la région baie par les enzymes cytochrome P450 dans le foie, les métabolites qui peuvent entraîner des effets mutagènes. [2]

Le 1-hydroxychrysène, deux des composés dihydrodihydroxy sont probablement le 1,2-dihydro-1,2-dihydroxychrysène et le 3,4-dihydro-3,4-dihydroxychrysène qui sont les métabolites majeurs. [2]

La formation de composés époxy intermédiaires peut être responsable du potentiel mutagène et carcinogène du chrysène (région baie – diol-époxydes). [2]

Le chrysène est concentré dans le foie et les tissus adipeux abdominaux, la voie d'élimination principale étant sensée être la voie hépato-biliaire. [14]

Le chrysène en tant que carcinogène est également un promoteur des initiateurs de la carcinogenèse mais également un initiateur qui peut être favorisé par d'autres substances [17]

Les 3,4-dihydro-diols et oxydes sont identifiés comem fragments actifs dans la formation d'adduits d'ADN. [17]

Cancérogénicité : carcinogène chez les rongeurs, agit également comme agent de renforcement des carcinogènes [6, 10]

Mutagénicité : mutagène
Tératogénicité : aucune donnée disponible, traverse la barrière placentaire.

Toxicité vis à vis de la reproduction : peut avoir des effets indésirables sur les organes reproducteurs

Effets locaux: irritant pour la peau, peut entraîner une phototoxicité cutanée avec les UV [2]

Effets toxiques : phototoxicité, immunotoxicité, effets sur lesglandes mammaires, effets hépatiques et cérébraux [7]

DONNEES TOXICOLOGIQUES :

TD (faible) Subchronique, Orale : aucune donnée disponible
TD (faible) Aiguë, Orale : 100 mg/kg (rat, 4 jours) [7]
514 mg/kg (rat, for 10 jours, uniquement effets hépatiques) [7]
LD_{50}, Orale : pas de données
TD (faible) Aiguë, Cutanée : Des souris recevant 7.5 mg (= 188 mg/kg) de chrysène par voie intrapéritonéale n'ont pas présenté d'effets histologiques après 20 jours [10] >3200 mg/kg (souris) [17]
LD50, Cutanée : >320 mg/kg (souris, intrapéritonéale) [1]
LC_{50}, Inhalation : pas de données

TD (faible) Cancérogénicité :	étude chez la souris, v. intrapéritonéale : animaux recevant des injections intrapéritonéales aux jours 1, 8, 15 après la naissance, avec des doses totales de 0, 0,16 et 0,64 mg/animal (= 4, 16 mg/kg, or 1,3 et 5,3 mg/kg/j) : après 1 ans, augmentation des carcinomes hépatiques et pulmonaires [7, 8] L'application cutanée chez la souris a également entraîné des tumeurs cutanées après 68-82 semaines [7, 17] Des injections sous-cutanées chez la souris (1/semaine, 10 semaines) de 1 mg (=25 mg/kg) ont entraîné une augmentation des tumeurs au site d'injection (6/20) [10, 12]
TD (faible) Tératogénicité :	Passage transplacentaire observé chez les rats [17]
TD (faible) Reproduction :	embryotoxique chez le canard mallard après injection dans les oeufs [2]
Mutagénicité chez les bactéries :	Test de Ames: positif [2, 8]
Mutagénicité cellules animales :	aberrations chrom.: positif [8, 10] Test de mutation gén.: positif avec enzymes activantes [15] Test SCE: positif [16] Test de transformation dans les cellules de hamster : positif [10, 16]
Mutag. « in vivo » :	Aberrations chrom. (ovocytes de souris & spermatogenèse hamster après application orale (450, 900 mg/kg) : positif [8] Test souris transgénique (200mg/kg v. intrapéritoneale, 1/semaine, 4 semaines) : positif [15]

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE :

VTR à seuil de dose

DJT orale à seuil : aucune VTRorale n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu. Le GIDRB n'a pas calculé de valeur en raison du potentiel carcinogène et mutagène.
DJT dermale à seuil : aucune VTRdermale n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu. Le GIDRB n'a pas calculé de valeur en raison du potentiel carcinogène et mutagène.

DJT inhalation à seuil : aucune VTR inhalation n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu. Le GIDRB n'a pas calculé de valeur en raison du potentiel carcinogène et mutagène.

VTR sans seuil de dose

Voie orale (sans seuil) :
CR orale (sans seuil) = 0,05 mg/kg/j (par RIVM, 2001) [7]
Basé sur une étude de carcinogénicité avec le BaP, en appliquant un FET de 0,01 pour le chrysène. Correspond à un risque particulier de cancer de $1/10^4$

ERU oral = 2,0 $(mg/kg/j)^{-1}$ (par OEHHA, 2003) [7]
Basé sur une petite étude réalisée chez la souris recevant des injections intrapéritonéales de 150 mg/kg/j de chrysène à 3 reprises. La conversion de la voie intrapéritonéale à la voie orale a été réalisée par le calcul suivant : 150 mg/kg/j x 1/75 = 2 mg/kg/j (car le chrysène est considéré comme étant un carcinogène 75 fois moins puissant que le BaP).

Voie dermale (sans seuil) : Aucun ERU dermal n'a été établi par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.

Voie inhalation : Pas de valeur spécifique au benzo(a)anthracène

C'est l'approche par FET, recommandée par l'INERIS [14]. qui est utilisée dans les calculs de risques pour les effets sans seuil, correspondant, pour le benzo(a)anthracène (FET = 0,01) à :
- Un **ERU oral de 0,002 $(mg/kg/j)^{-1}$**, sur la base de l'ERUo RIVM du B(a)P
- Un **ERU inhalation de $1,1.10^{-5}$ $(\mu g/m^3\ air)^{-1}$**, sur la base de l'ERUi OEHHA du B(a)P

Aucun ERU dermal n'est disponible, faute de données.

DONNEES ECOTOXICOLOGIQUES :

LC_{50}, Poisson :	aucune donnée disponible
LC(faible), Poisson :	
LC_{50}, Daphnie :	aucune donnée disponible
LC(faible), Daphnie :	

EC_{50}, Algues :	2,0 mg/l (Lemna, 8 jours) [7]
LC(faible) , Algues :	
EC_{50}, Bactéries :	0,8 mg/l (30 min) [17]
LC(faible) , polychètes :	1,0 mg/l (96 h) [2] , 1,0 mg/l (Nereis, 96 h) [7]
Bio-, Photodégradation :	non rapidement biodégradable [17]
Bioaccumulation :	BCF = 6,2 (oligochètes, sédiment) – 20280 (poisson)[7]
Demi-vie dans l'eau :	lentement biodégradable (t/2= >60 jours) [2]
Demi-vie dans l'eau (photodégrad) :	4,4 hours [2]
Demi-vie dans les sols :	5,5 – 328 jours [2]
PNECeau	0,002 mg/l (basé sur Lemna, et en appliquant un SF=1000 (10 pour l'absence de données sur d'autres espèces, 10 pour l'absence d'études chroniques, 10 pour son potentiel carcinogène et mutagène)

US EPA, contaminants max dans l'eau potable : 0,0002 mg/l (1990) [2]
Repère US EPA RBC : 0,43 mg/kg aliments humides [2]
Directive eau potable, Wisconsin : 0,0002 mg/l (1993) [17]

Concentration moyenne dans les sols : 0,005 – 0,05 mg/kg sol [7]
Eau de pluie et de rivière: 10 – 100 mg/l [7]
Absorption quotidienne totale estimée (moyenne) : 0,0005 mg/personne/j [17]

RÉFÉRENCES :

(1) CHEMIDPLUS : http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/ProxyServlet?objectHandle=DBMaint&actionHandle=default&nextPage=jsp/chemidlite/ResultScreen.jsp&TXTSUPERLISTID=000218019

(2) Colorado State : http://www.nature.nps.gov/hazardssafety/toxic/chrysene.pdf

(3) US EPA : Polycyclic Aromatic Hydrocarbons , 15 Listings. Report on Carcinogènes, 11th edition. (2002).

(4) France. Unknown source with table.Valeurs toxicologiques de References.

(5) HAZ-MAP : http://hazmap.nlm.nih.gov/cgi-bin/hazmap_search?queryx=218-01-9&tbl=TblAgents

(6) IARC SUMMARY : http://www.inchem.org/documents/iarc/vol32/chrysene.html

(7) INERIS : http://chimie.ineris.fr/en/LesPDF/MetodExpChron/chrysene.pdf

(8) IRIS-EPA : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs +iris:@term+@rn+218-01-9

(9) ITER EPA : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+iter:@term+@rn+@rel+\"218-01-9

(10) NIOSH : http://www.cdc.gov/niosh/pdfs/78-163a.pdf

(11) New_Jersey : Hazardous Substance Fact sheet (2001) : http://nj.gov/health/eoh/rtkweb/documents/fs/0441.pdf

(12) OEHHA : Chrysene : http://www.oehha.ca.gov/prop65/law/pdf_zip/6pahnsrl62104.pdf

(13) OSHA : http://www.osha.gov/dts/chemicalsampling/data/CH_228725.html

(14) RAIS EPA : http://rais.ornl.gov/tox/profiles/chrysene_ragsa.shtml

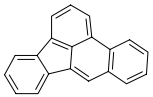
(15) TOXNET CCRIS : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+ccris:@term+@rn+218-01-9

(16) TOXNET GENETOX : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+genetox:@term+@rn+@rel+\"218-01-9

(17) TOXNET HSDB : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs +hsdb:@term+@rn+@rel+218-01-9

(18) INERIS. Hydrocarburesd aromatiques Polycycliques (HAPs). Evaluation de la relation dose-réponse pour les effects cancérigènes : Approche substance par substance (facteurs d'équivalence toxique – FET) et approche par mélange. Raport finale, Décembre 18, 2003. B. Doornaert & A. Pichard.

5.12. Benzo(b)fluoranthène

Formule chimique	N°CAS	Toxicité
 $C_{20}H_{12}$	205-99-2	Carcinogène, mutagène, immunotoxique et phototoxique, effets sur le foie et les reins

SYNONYMES :

2,3-benzfluoranthène
3,4-benz(e)acéphénanthrylène
3,4-benzfluoranthène
B(b)F

UTILISATION :

Le benzo(b)fluoranthène n'est pas utilisé commercialement. Il fait partie du groupe des HAP à 5 cycles. Il est présent dans la pluie, la neige, les eaux de surface et eaux souterraines, le sol, l'eau potable, les végétaux, les animaux et est largement distribué dans le goudron de houille, la combustion du bois et de l'essence ainsi que dans le pétrole brut. Il est produit par chauffage à environ 600-900 °C à partir d'hydrates de carbone tels que les huiles et graisses de la viande. C'est l'un des principaux produits de la combustion incomplète de matières organiques. [5, 15] On a déterminé que dans l'asphalte des routes, il est présent jusqu'à 10g/kg BbF [15].

CLASSIFICATION ET ETIQUETAGE :

EU (2000) :	T, N; R445 – 50-53 [2]
US EPA (IRIS) (2000) :	B2 : carcinogène probable pour l'homme ; carcinogène pour l'animal [5]
IARC (1987) :	Groupe 2B : éventuellement carcinogène pour l'homme [5]
ACGIH (2005)	A2 : carcinogène humain suspecté [5]
Proposition 65 (Californie)	classé parmi les carcinogènes [10]

LIMITES D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE :

Pas de limites d'exposition professionnelle car ce composé est considéré comme carcinogène [5]

Celles-ci ont été fixées pour le mélange nommé éléments volatils du goudron de houille :
ACGIH (TWA-TLV) : 0,2 mg/m^3 air [11]
NIOSH TLV-TWA : 0,1 mg/m^3 air [11]
OSHA PEL (8 heures) : 0,2 mg/m^{3}air [11]

GRANDEURS PHYSICO-CHIMIQUES CARACTERISTIQUES ET COMPORTEMENT ENVIRONNEMENTAL

Solubilité	0,0015 mg/l (25°C) [1]
Masse moléculaire	252,32 g/mole [5]
Densité/eau	
Point de fusion	168 °C [1]
Point d'ébullition	~485 °C [17]
Pression de vapeur	5,0 . 10^{-07} mm Hg (25°C) [1] / 6,7E-05 Pa (20°C) [15]
log Pow	5,78 [1]
Constante de Henry	6,57E-07 atm m^3/mole (25°C) [1]
pKa Constante de dissoc.	
Formule brute	C12C3C4CCCCC4C1CCCC2C1CCCCC1C3
1ppm	= 10,49 mg/m^3 air [15]
Densité de vapeur	8,7 [15]
Demi-vie atmosphérique	9 heures [5]

TOXICOLOGIE :

Le mécanisme d'activation primaire du benzo[b]fluoranthène (B[b]F) en agent génotoxique ne comprend pas la région baie dihydrodiol époxyde trans-9,10-dihydroxy-anti- 11,12-époxy-9,10,11,12-tétrahydrobenzo[b]fluoranthène. Ces deux dihydrodiols phénoliques présentent une activité tumorigène.

Le 5-OH-B[b]F-9,10-diol s'est avéré l'agent tumorigène le plus puissant , induisant une incidence de 90% des tumeurs chez la souris avec en moyenne 7,50 tumeurs par souris à une dose d'initiateur total de 0,4 mumol. Le 6-OH-B[b]F-9,10-diol était significativement moins actif comme initiateur de tumeurs dans le test biologique, induisant une incidence de 50% des tumeurs chez la souris, avec en moyenne 0,60 tumeurs par souris à une dose totale de 0.4 mumol.

Les résultats des études de liaison ADN associées aux données tumorigènes majeures indiquent que le 5-OH-B[b]F-9,10-diol est le métabolite proximal majeur du B[b]F sur la peau de la souris. [3] Le BbF est un initiateur actif de tumeurs [5, 8]

Il est absorbé rapidement par la peau, absorption orale et inhalation ; l'excrétion s'effectue principalement via les fèces mais également par voie urinaire sous forme de glucuronides. [9]

Au cours des préparations de foies de rats on a montré que les métabolites du benzo[b]fluoranthène étaient le 1,2-dihydrodiolbenzo[b]fluoranthène, le 11,12-dihydrodiolbenzo[b]fluoranthène, le 4- ou le 7-monohydroxybenzo [b]fluoranthène ainsi que le 5- ou le 6-monohydroxybenzo[b]fluoranthène. Les époxydes dihydrodiol issus du métabolisme du benzo[b]fluoranthène n'induisent pas d'effet génotoxique. Par contre, le 5,9,10-trihydroy-11, 12 époxy-9,10,11,12-tétrahydrobenzo[b]fluoranthène semble être lié à l'activité génotoxique observée sur la peau des souris exposées au benzo[b]fluoranthène. [15]

Le benzo(b)fluoranthène est considéré 10 fois moins carcinogène que le benzo(a)pyrène (BaP) [17]

Cancérogénicité :	carcinogène
Mutagénicité :	génotoxique
Tératogénicité :	foeto/embryotoxique
Toxicité vis à vis de la reproduction :	probablement toxique pour les organes reproducteurs
Effets locaux :	irritant pour la peau (phototoxicité)
Effets toxiques :	Immunotoxique humain suspecté [5]

DONNEES TOXICOLOGIQUES :

TD(faible) Subchronique, Orale :	étude chez la souris, v. orale (8 semaines, 2 fois/semaine) avec des doses de 0,5 et 5 mg/kg entraînant de légers effets immunosuppresseurs à 5 mg/kg, mais non à 0,5 mg/kg [15]
TD(faible) Aiguë, Orale :	
LD_{50}, Orale :	~200 mg/kg (rat, *QSAR avec fluoranthène*)
TD(faible) Aiguë, Cutanée :	2 mg/kg œufs a entraîné une mortalité des œufs de poule. [16]
LD_{50}, Cutanée :	
LC_{50}, Inhalation :	
TD (faible) Cancérogénicité :	3 groupes de souris traitées trois fois par semaine avec une solution de 0,5 ; 0,1 ; 0,05% par voie dermale pendant 8 mois. Le groupe traité à haute dose a développé des papillomes dans 100% des cas et des carcinomes chez 90% des animaux dans les 8 mois. Le groupe recevant une dose intermédiaire a développé des papillomes dans 65% des cas et des carcinomes chez 85% des animaux en 12 mois. Papillome développé après 14 mois (pas de groupe témoin) [5, 6, 15] Etude chez le rat la vie durant avec 0.1, 0.3, 1.0 m g par rat comme implant pulmonaire : carcinomes et sarcomes [7, 14] Des souris recevant par voie intrapéritonéale, 0, 10, 50, 100, 200 mg BbF en une fois, ont été contrôlées après 8 mois pour déterminer les adénomes pulmonaires. Induction dose dépendante d'adénomes pulmonaires et la production dose-dépendante d'adduits d'ADN dans la région oncogène ki-ras de l'ADN[12]
TD(faible) Tératogénicité :	injection dans des œufs de poule au jour 1 ou 2 ont entraîné une réduction des éclosions au jour 21 [5]
TD(faible) Reproduction:	aucune donnée disponible

Mutagénicité chez les bactéries :	Test de Ames : positif [5]
Mutagénicité cellules animales :	Test SCE : positif [5] Test de transformation : positif [5]
Mutag. « in vivo » :	SCE chez la souris (450 mg/kg pc, v. intrapéritonéale) : positif [5, 6]

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE :

VTR à seuil de dose

DJT orale à seuil : aucune VTRorale n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu. [15] Le GIDRB n'a pas calculé cette valeur en raison du potentiel carcinogène et mutagène.

DJT dermale à seuil : aucune VTRdermale n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu. [15] Le GIDRB n'a pas calculé cette valeur en raison du potentiel carcinogène et mutagène.

DJT inhalation à seuil : aucune VTR inhalation n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu. [15] Le GIDRB n'a pas calculé cette valeur en raison du potentiel carcinogène et mutagène.

VTR sans seuil de dose

Voie orale :

CR orale (sans seuil) = 0,005 mg/kg/j (par RIVM, 2001) [13, 15]
Basé sur une étude représentative (Kroese et al, 1999) sur le BaP, en appliquant un FET de 0,1 pour le benzo(b)fluoranthène. La CRorale du BaP était de 0,0005 mg/kg/j dans l'étude chronique par gavage. Correspond à un risque particulier de cancer de $1/10^4$

Voie dermale : aucune ERU dermale n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.

Voie inhalation (sans seuil) :
ERU inhalation = 0,11 $(mg/m^3)^{-1}$ air (par OEHHA, 2002, 2005) [15]
Basé sur des études représentatives avec le BaP en appliquant un FET de 0,1 pour le benzo(b)fluoranthène par rapport au BaP.

C'est l'approche par FET, recommandée par l'INERIS [14]. qui est utilisée dans les calculs de risques pour les effets sans seuil, correspondant, pour le benzo(b)fluoranthène (FET = 0,1) à :

- Un **ERU oral de 0,02 $(mg/kg/j)^{-1}$**, sur la base de l'ERUo RIVM du B(a)P
- Un **ERU inhalation de $1,1.10^{-4}$ $(\mu g/m^3$ air$)^{-1}$**, sur la base de l'ERUi OEHHA du B(a)P

Aucun ERU dermal n'est disponible, faute de données.

DONNEES ECOTOXICOLOGIQUES :

LC_{50}, Poisson :	
LC (faible), Poisson :	
LC_{50}, Daphnie :	< 0,0011 mg/l (48 h) [15] (phototoxicité)
LC (faible), Daphnie :	< 0,001 mg/l (7 jours, phototoxicité) [15]
EC_{50}, Algues :	< 0,001 mg/l (72 h, CE faible)) (phototoxicité) [15]
LC (faible) , Algues :	
EC_{50}, Bactéries :	

Bio-, Photodégradation :	
Bioaccumulation :	BCF = 2800 – 31768 [5, 15]
Demi-vie dans l'eau :	1 – 3 ans [15]
Demi-vie dans l'eau (photodégrad) :	
Demi-vie dans les sols :	> 600 jours [5]

PNECeau

Absorption quotidienne moyenne (RU) :	0,00018 mg/personne/jour [5]
Directive eau potable Floride :	0,0002 mg/l (1993) [5]
Directive eau potable France (et UE):	0,0001 mg/l pour 6 PAH au total y compris le BbF (2001) [15]

REFERENCES :

(1) CHEMIDPLUS : http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/ProxyServlet?objectHandle=DBMaint&actionHandle=default&nextPage=jsp/chemidlite/ResultScreen.jsp&TXTSUPERLISTID=000205992

(2) ECB : http://ecb.jrc.it/esis/index.php?GENRE=CASNO&ENTREE=205-99-2

(3) EPA PAHs : http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/eleventh/profiles/s150pah.pdf

(4) WEYAND EH et al. Chem Res Toxicol. 1993 Jul-Aug;6(4):568-77 : http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=PubMed&Cmd=ShowDetailView&TermToSearch=8374058&ordinalpos=8&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum

(5) TOXNET HSDB : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+hsdb:@term+@rn+@rel+205-99-2

(6) TOXNET GENETOX : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+genetox:@term+@rn+@rel+\"205-99-2

(7) TOXNET CCRIS : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+ccris:@term+@rn+205-99-2

(8) ROS JA et al. Carcinogèneesis. 1992 Oct;13(10):1731-4 : http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=PubMed&Cmd=ShowDetailView&TermToSearch=1423831&ordinalpos=10&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum

(9) RAIS EPA : http://rais.ornl.gov/tox/profiles/benzob.shtml

(10) OEHHA Proposition CA65 : http://www.oehha. ca.gov/prop65/pdf/122200lstc.pdf

(11) NEW JERSEY : http://nj.gov/health/eoh/rtkweb/documents/fs/0208.pdf

(12) MASS MJ et al, Carcinogèneesis. 1996 Aug;17(8):1701-4 : http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=PubMed&Cmd=ShowDetailView&TermToSearch=8761429&ordinalpos=5&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum

(13) ITER EPA : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+iter:@term+@rn+@rel+\"205-99-2

(14) IRIS EPA : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs_+iris:@term+@rn+205-99-2

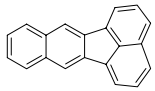
(15) INERIS Fiche Toxicologique : http://chimie.ineris.fr/en/LesPDF /MetodExpChron/benzobfluoranthene.pdf

(16) Health Canada : http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/contaminants/psl1-lsp1/hydrocarb_aromat_polycycl/hydrocarb_aromat_polycycl_2_e.html

(17) WHO/OMS: Guidelines for Drinking-Water Quality - Second Edition - Volume 2 – Health. Criteria and Other Supporting Information – Addendum. WHO/EOS/98.1. (1998)

(18) INERIS. Hydrocarburesd aromatiques Polycycliques (HAPs). Evaluation de la relation dose-réponse pour les effects cancérigènes : Approche substance par substance (facteurs d'équivalence toxique – FET) et approche par mélange. Raport finale, Décembre 18, 2003. B. Doornaert & A. Pichard.

5.13. Benzo(k)fluoranthène

Formule chimique	N°CAS	Toxicité
 $C_{20}H_{12}$	207-08-9	Carcinogène, mutagène, phototoxique, irritant

SYNONYMES :

11,12-benzo(k)fluoranthène
11,12-benzofluoranthène
2,3,1',8'-binaphthylène
8,9-benzofluoranthène
Benzo(k)fluoranthène

UTILISATION :

Le benzo(k)fluoranthène n'est pas utilisé commercialement. Toutefois, il est présent dans le pétrole brut, dans les sédiments, le sol, les eaux souterraines, les eaux de surface, l'eau potable, la pluie, la neige, les animaux et végétaux. Il est produit par combustion incomplète de matières organiques. il est également présent dans notre alimentation quotidienne comprenant les viandes rôties, le café torréfié, les légumes, les poissons et le lait [4, 9].

Le benzo(k)fluoranthène est présent comme composant des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) dans l'environnement, résultant généralement de la combustion incomplète ou de la pyrolyse de matières organiques, en particulier de combustibles fossiles et du tabac [10].

CLASSIFICATION ET ETIQUETAGE :

IARC (1983) :	2B : carcinogène humain éventuel, carcinogène avéré chez l'animal [2]
US EPA (1984) :	B2 : carcinogène probable chez l'homme [4, 17]
EU :	Carc. Cat. 2; R45 - N ; R50-53 [10]
Allemagne, MAK :	Carc. Cat. 2 (DFG 2004) [10]

LIMITES D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE :

Pas de limites d'exposition professionnelle car ce composé est considéré comme carcinogène [10]

GRANDEURS PHYSICO-CHIMIQUES CARACTERISTIQUES ET COMPORTEMENT ENVIRONNEMENTAL

Solubilité	0,0008 mg/l (25°C) [1]
Masse moléculaire :	252,32 g/mole [7]
Densité/eau	
Point de fusion	217 °C [1]
Point d'ébullition	480 °C [1]
Pression de vapeur	6,7E-05 Pa (25°C) [4]
log Pow	6,11 [1]
Constante de Henry	5,84E-07 atm m^3/mole (25°C) [1]
pKa Constante de dissoc.	
Formule brute	C12C3C4CC5CCCCC5CC4C1CCCC2CCC3
1ppm	= 10,49 mg/m^3air [9]
Densité de vapeur	8,7 [9]
Demi-vie atmosphérique	

TOXICOLOGIE :

Le benzo(k)fluoranthène est, comme de nombreux autres PAH, un inducteur du cytochrome-P450. Il fait partie des PAH à 5 cycles. Son profil toxicologique est supposé être similaire à celui du benzo(b)fluoranthène. C'est un inducteur puissant des enzymes cytochrome P450 du foie [2, 21].

Le BkF est considéré comme un carcinogène 10 à 100 fois moins puissant que le BaP ; à 0.005 mg/kg/j, le risque de cancer excessif la vie durant est de $1/10^4$ [2, 4].

Le 8,9-dihydro-8,9-époxy-BkF pourrait être impliqué dans l'activation métabolique du BkF en un mutagène, mais rien n'indique qu'elle est le métabolite susceptible d'être impliqué dans le tumorigenèse du BkF.[3]

Le benzo(k)fluoranthène est métabolisé en 8,9-dihydro-8,9-dihydroxybenzo (k)fluoranthène chez la souris.[4, 22]

Par analogie aux PAH structurellement apparentés, principalement au benzo[*A*]pyrène, il est sensé être absorbé à partir des voies gastro-intestinales et par la peau (EPA, 1991). Des microsomes hépatiques chez le rat se sont avérer métaboliser le benzo[*K*]fluoranthène en dihydrodiol, 8,9-dihydro-8,9-dihydroxy benzo[*K*]fluoranthène.[17]

Cancérogénicité : faiblement carcinogène [21]
Agit également comme tumorigène [23]

Mutagénicité : mutagène

Tératogénicité : aucune donnée disponible

Toxicité vis à vis de la reproduction : probablement toxique pour les organes reproducteurs *(QSAR avec BaP)*

Effets locaux: irritant pour la peau et les yeux [14]

Effets toxiques : phototoxique (se dégrade en intermédiaires réactifs avec les UV [21]
Immunosuppresseur [9]

DONNEES TOXICOLOGIQUES :

TD(faible) Subchronique, Orale : Des souris ayant reçu 7,5 ; 15 ; 30 mg/kg BkF pendant 7 jours, ont présenté une augmentation du poids du foie, des reins et de la rate.
Les réponses immunitaires étaient des doses dépendantes diminuant avec la réduction de la cellularité splénique et thymique. [13]

TD(faible) Aiguë, Orale :
LD_{50}, Orale : aucune donnée disponible
TD(faible) Aiguë, Cutanée : 0,014 mg/kg œufs (poules) se sont révélés hautement toxiques après 7 jours d'incubation (plus toxique que les autres PAH à 5 cycles) [9]

LD_{50}, Cutanée :
LC_{50}, Inhalation : aucune donnée disponible

TD (faible) Cancérogénicité :	carcinogène dans le test d'application cutanée et tumorigène. [8] Etude chez la souris la vie durant, avec application cutanée (3 fois/semaine) pendant toute la vie avec une solution à 0,1 ou 0,5% (env. 1-5 mg/animal ou 25 – 125 mg/kg/j): après 3 mois, la plupart des animaux sont morts et les autres ont été sacrifiés : 2/20 papillomes à 0.5%, pas de tumeur à 0.1% [9, 17] Rats recevant des implants pulmonaires de 0,65 ; 3,4, et 17 mg/kg pc une seule fois : survie de 98-114 semaines : les carcinomes des poumons et du thorax étaient de 0/35 avec les doses faible, de 3/31 avec la dose moyenne et de 12/27 à haute dose. [11, 17]
TD(faible) Tératogénicité :	Sur la base de la QSAR avec BaP, un potentiel tératogène existe[6, 17]
TD(faible) Reproduction :	aucune donnée disponible ,
Mutagénicité chez les bactéries :	Test de Ames : positif [3, 4, 18]
Mutagénicité cellules animales :	Test de transformation : négatif [9]
Mutag. « in vivo » :	aucune donnée disponible

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE :

VTR à seuil de dose

DJT orale à seuil : aucune VTRorale n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu. Le GIDRB n'a pas calculé cette valeur en raison du potentiel carcinogène et mutagène.

DJT dermale à seuil : aucune VTRdermale n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu. Le GIDRB n'a pas calculé cette valeur en raison du potentiel carcinogène et mutagène.

DJT inhalation à seuil : aucune VTR inhalation n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu. Le GIDRB n'a pas calculé cette valeur en raison du potentiel carcinogène et mutagène.

VTR sans seuil de dose

Voie orale (sans seuil) :

MRP (niveau de risque max permissible) = 0,02 mg/kg/j (par RIVM, 1993) [2]
Basé sur une exposition quotidienne de 0,0002 mg/kg/jour et en prenant en compte un risque de cancer particulier $=1/10^4$

CR orale (sans seuil) = 0,005 mg/kg/j (par RIVM, 2001) [9, 12]
Basé sur l'étude de carcinogénicité de Kroese, 1999, avec le BaP et en supposant une puissance de cancer de 0,1 par rapport au BaP. Cette valeur correspond à un risque de cancer particulier de $1/10^4$.

ERU oral = 1,2 $(mg/kg/j)^{-1}$ (par OEHHA, 2002, 2005) [9, 16, 17]
Basé sur une valeur dérivée d'études par voie d'inhalation sur le BaP et en supposant une puissance de cancer de 0.1 pour le BkF par rapport au BaP. [24]

ERU oral = 0,073 $(mg/kg/j)^{-1}$ [4] (RAIS, US EPA),

Voie dermale (sans seuil) : aucun ERU dermal n'a été établi par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.

Voie inhalation (sans seuil) :
ERU inhalation (sans seuil) = 0,11 $(mg/m^3\ air)^{-1}$ (par OEHHA, 2005) [9, 16, 17]
Cette valeur est dérivée d'une étude par inhalation sur le BaP et en supposant un FET de 0,1 [24]

C'est l'approche par FET, recommandée par l'INERIS [14], qui est utilisée dans les calculs de risques pour les effets sans seuil, correspondant, pour le benzo(k)fluoranthène (FET = 0,1) à :

- Un **ERU oral de 0,02 $(mg/kg/j)^{-1}$**, sur la base de l'ERUo RIVM du B(a)P
- Un **ERU inhalation de $1,1.10^{-4}$ $(\mu g/m^3\ air)^{-1}$**, sur la base de l'ERUi OEHHA du B(a)P

Aucun ERU dermal n'est disponible, faute de données.

DONNEES ECOTOXICOLOGIQUES :

LC_{50}, Poisson :	
LC(faible), Poisson :	0,00036 mg/l (42 jours, NOEC) [9]
LC_{50}, Daphnie :	>0,0011 mg/l (48 h) [9]
LC(faible), Daphnie :	>0,0011 mg/l (7 jours, Ceriodaphnia) [9]
EC_{50}, Algues :	>0,001 mg/l (72 h) [9]
LC(faible) , Algues :	
EC_{50}, Bactéries :	aucune donnée disponible
EC_{50} , Chironomus, sédiment :	>300 mg/kg (48 h) [9] >300 mg/kg (14 jours, Hyalella) [9]
Bio-, Photodégradation :	non facilement disponible [4, 21]
Bioaccumulation :	BCF = 31000 – 35000 (poisson) [9, 21]
Demi-vie dans l'eau :	3,6 jours 12 ans [4, 9]
Demi-vie dans l'eau (photodégrad) :	3,6 – 200 heures [4]
Demi-vie dans les sols :	3 – 6 ans [4, 9, 21]
PNECeau	0,000036 mg/l (INERIS, basé sur NOEC chronique, poisson) [9]
PNEC séd :	0,692 mg/kg séd. humides (INERIS, basé sur PNEC eau, avec calculs appropriés) [9]
PNEC sol :	635 mg/kg sol humide (INERIS, basé sur PNEC eau, avec calculs) [9]
Norme eau potable US EPA :	0,0002 mg/l (1990) [4]
Directive Floride, eau potable :	0,0005 mg/l (1993) [21]
Absorption quotidienne moyenne	(1981) : air : 0,05 to 20 ng/m^3 (=1 à 400 ng/jour) eau : 0,07 à 3,4 ng/l (= 0,14 à 6,8 ng/d) ; aliments : 0,03 à 14 ug/kg (= 0,048 à 22,4 ug/p/j).[21]

REFERENCES :

(1) CHEMIDPLUS : http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/ProxyServlet?objectHandle=DBMaint&actionHandle=default&nextPage=jsp/chemidlite/ResultScreen.jsp&TXTSUPERLISTID=000207089

(2) RIVM Report 711701 025 Re-evaluation of Human-toxicological maximum permissible risk level. March 2001

(3) AMIN S et al : http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=PubMed&Cmd=Show DetailView&TermToSearch=3995506 &ordinalpos =13&itool=Entrez System2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum

(4) Colorado : http://www.nature.nps.gov/hazardssafety/toxic/benzokfl.pdf

(5) ECB : http://ecb.jrc.it/esis/index.php?GENRE=CASNO&ENTREE=207-08-9

(6) Valeurs Toxicologiques de Reference, France.

(7) HEALTH CANADA : http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/contaminants/psl1-lsp1/hydrocarb_aromat_polycycl/hydrocarb_aromat_ polycycl_2_e.html

(8) IARV Monograph vol. 32 : http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol32/volume32.pdf

(9) INERIS : http://chimie.ineris.fr/en/LesPDF/MetodExpChron/benzo_k_fluoranthene.pdf

(10) IPCS INCHEM : http://www.inchem.org/documents/icsc/icsc/eics0721.htm

(11) IRIS EPA : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+iris:@term+@rn+207-08-9

(12) ITER EPA : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+iter:@term+@rn+@rel+\"207-08-9

(13) JEON TW et al. J Toxicol Environ Health A. 2005 Dec 10;68(23-24) :2033-50 : http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=PubMed&Cmd= ShowDetailView&TermToSearch=16326422&ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum

(14) NEW JERSEY : http://nj.gov/health/eoh/rtkweb/documents/fs/2969.pdf

(15) OEHHA : http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/pdf/tsdlookup2002.pdf

(16) OEHHA 3 : http://www.oehha.ca.gov/air/toxic_contaminants /pdf_zip/pahs_final.pdf

(17) RAIS Toxicological Profile : http://rais.ornl.gov/tox/profiles/benzok.shtml

(18) Spectrum Chemical Fact Sheet : http://www.speclab.com/compound/c207089.htm

(19) TOXNET CCRIS : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+ccris:@term +@rn+207-08-9

(20) TOXNET GENETOX : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+genetox :@term +@rn+@rel+\"207-08-9

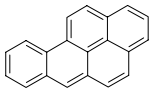
(21) TOXNET HSDB : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+hsdb:@term+@rn+@rel+207-08-9

(22) WEYAND EH et al. Carcinogèneesis. 1988 Jul;9(7):1277-81 : http://www.ncbi.nlm.nih .gov/sites/entrez?Db=PubMed&Cmd=ShowDetailView &Term To Search =3383345&ordinalpos=11&itool=EntrezSystem2.PEntrez. Pubmed .Pubmed_ ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum

(23) US EPA: Polycyclic Aromatic Hydrocarbons, 15 Listings. Report on Carcinogènes, 11th edition. (2001)

(24) INERIS. Hydrocarburesd aromatiques Polycycliques (HAPs). Evaluation de la relation dose-réponse pour les effects cancérigènes : Approche substance par substance (facteurs d'équivalence toxique – FET) et approche par mélange. Raport finale, Décembre 18, 2003. B. Doornaert & A. Pichard.

5.14.Benzo (a) pyrène

Formule chimique	N°CAS	Toxicité
 $C_{20}H_{12}$	50-32-8	Carcinogène, mutagène, toxique pour le foie, les reins, la rate et le système immunitaire.

SYNONYMES :

Benzpyrène
Benzo(d,e,f)chrysène
BaP

UTILISATION :

Le benzo[a]pyrène entre dans la fabrication de produits étalons. Il est utilisé en très faibles quantités dans certains laboratoires d'analyse ou de toxicologie (INRS, 1997).

Le benzo(a)pyrène est un constituant du goudron de houille ; il est utilisé principalement dans la recherche telle que pour le cancer.

L'exposition humaine a lieu particulièrement par le biais de la fumée, en particulier, la fumée du tabac et la viande qui est grillée, fumée, cuite au barbecue, rôtie, etc. [(8).] Le benzo(a)pyrène est distribué universellement dans l'environnement en raison de sa formation par combustion du bois et d'autres matériaux organiques.

CLASSIFICATION ET ETIQUETAGE :

EU :	Carc. Cat. 2; R45 Muta. Cat. 2; R46 Repr. Cat. 2; R60-61 R43 N; R50-5
IARC :	Preuves suffisantes de carcinogénicité chez l'homme (Group 2A) [(4, 12)]
EPA IRIS :	Group B2 carcinogène (probablement carcinogène pour l'homme) [(5)]
ACGIH :	A2 suspecté carcinogène pour l'homme (2005) [(12)]

LIMITES D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE :

Aucune limite d'exposition professionnelle fixée par une organisation de réglementation ou un organisme reconnu, excepté :

Norme OSHA d'exposition autorisée :	0,2 mg/m^3 air (8 heures) 1998 [12]
Allemagne, valeur TRK :	0,0005 mg/m^3 air [16]
Suisse, valeur MAK :	0,002 mg/m^3 air

GRANDEURS PHYSICO-CHIMIQUES CARACTERISTIQUES ET COMPORTEMENT ENVIRONNEMENTAL

Solubilité	0,00162 mg/l (25°C) [1]
Masse moléculaire :	252,32 gm/mole [12]
Densité/eau	1,351 gm/cm^3 (25°C) [12]
Point de fusion	176,5 °C [1]
Point d'ébullition	475 °C [12,16] à la pression atmosphérique
Pression de vapeur	5,5 E-09 mmHg (25°C) [12]
log Pow	6,13 [1]
Constante de Henry :	4,57 E-07 atm m^3/mole (25°C) [1]
SMILES Code	c12c3c4ccc1c1c(cccc1)cc2ccc3ccc4
pKa Constante de dissoc. 1ppm	
Densité de vapeur	10,32 mg/m^3 air [12]
Demi-vie atmosphérique	8,7

TOXICOLOGIE

Le benzo(a)pyrène fait partie du groupe des HAP (hydrocarbures polycycliques aromatiques) qui sont tous carcinogènes [8].

La capacité d'induction de l'activité de l'aryl-hydrocarbure-hydroxylase chez les mères et les fœtus est un facteur important dans la formation d'anomalies du développement chez le fœtus[4]. Le benzo[*a*]pyrène est métabolisé en électrophiles réactifs pouvant se lier de façon covalente à l'ADN.

Il est bien absorbé par la voie gastro-intestinale et par inhalation ; en raison de sa nature lipophile, il est distribué de préférence dans les tissus adipeux et la moelle osseuse. [9] La demi-vie dans le sang est de 7-10 min indiquant que le BaP est rapidement métabolisé et/ou distribué dans les tissus adipeux [12]. La demi-vie biologique est de 4-5 jours chez la souris [12].

Le métabolisme du BaP s'effectue en deux étapes. L'étape initiale ou métabolisme de Phase I, comprend son interaction avec des oxydases à fonction mixte et la formation de diol-époxydes, comprenant le trans-9,10-époxy-7,8-dihydrodiol BaP. Ce diol-époxyde est considéré comme étant le carcinogène ultime.

Il convient de noter que le BaP (ainsi que d'autres PAH) est un puissant inducteur des oxydases à fonction mixte et peut donc potentialiser sa propre toxicité. Le métabolisme de Phase II comprend la conjugaison des intermédiaires métaboliques avec le glutathion, les sulfates et les acides mercapturique ou glucuronique. Ces conjugués sont beaucoup plus hydrosolubles que le composé parent, ce qui permet leur excrétion rapide par voie rénale.[9]

Le traitement du pemphigus vulgaire, des mycoses fongoïdes, des prokératoses, xérodermie pigmentaire, cancer des cellules basales, cancer des cellules squameuses, lupus érythémateux, psoriasis, syphilis chez 26 patients pendant une durée maximale de 4 mois a entraîné une régression complète des diverses maladies [12].

Cancérogénicité :	carcinogène par toutes les voies d'exposition[8] Cancer du poumon, de la peau et du scrotum les plus probables chez l'homme [16]
Mutagénicité :	mutagène in vitro et in vivo
Tératogénicité :	tératogène chez les rongeurs
Toxicité vis à vis de la reproduction :	Réduction de la fertilité chez les descendants mâles et femelles [4]
Effets locaux :	dermatite, dépigmentation cutanée [12] Non irritant pour les yeux et les muqueuses. Sensibilisant cutané [13]
Effets toxiques :	effets sur le système nerveux [12] Retard de croissance, effets sur le système sanguin [18]

DONNEES TOXICOLOGIQUES :

TD(faible) Subchronique, orale :	étude de 14 jours chez le rat, v. sous-cutanée avec des doses de 2.5, 10, 20 mg/kg augmentation du poids du foie, de la rate, des poumons, diminution du poids du thymus et des reins et changements des cellules sanguines. LOAEL= 2,5 mg/kg [12] étude de 28 jours chez le rat par inhalation (2h/j, 5j/s) à 7,7 mg/m^3 air : pas de signes manifestes de toxicité [13]
TD(faible) Aiguë, orale :	
LD_{50}, Orale :	>1600 mg/kg (souris) [13]
TD(faible) Aiguë, cutanée :	
LD_{50}, Cutanée :	50 – 250 mg/kg (rat, sous-cutanée) [1]
LC_{50}, Inhalation :	
TD (faible) Cancérogénicité :	Les rats traités par gavage avec 0.15 mg/kg par jour ou tous les trois jours, ont développés des tumeurs du pré-estomac, de l'œsophage et du larynx à une incidence élevée [Brune et al, 1992] [5] étude de carcinogénicité la vie durant chez le hamster avec des doses de 2.2, 9.5 & 45.6 mg/m^3 air (4.5h/j, 7j/s, 96s) : réduction dose-dépendante du pc, tumeurs non spécifiques des voies respiratoires, du pharynx et du larynx, et du pré-estomac (pas de tumeurs à 2,2 mg/m^3, mais incidence élevée à 9,5 mg/m^3 et à 45,6 mg/m^3 air) [6, 10] Rats traités par voie orale avec 0,001 – 0,25 mg/g nourriture la vie durant [Neal and Rigdon, 1967] : carcinomes des cellules squameuses de manière dose-dépendante [9] Etude dermique la vie durant chez le lapin : papillomes et carcinomes cutanés [10]
TD(faible) Tératogénicité :	embryotoxique et tératogène chez la souris à 120 mg/kg/j , gavage [4] Fentes palatales et hémangiomes ont été observés chez les descendants de rats traités avec une dose unique de BaP au jour 8 de la gestation [12]

Toxicité pour la reproduction :	toxique pour la reproduction sur la base d'un examen histopathologique dans une étude à long terme chez les rongeurs
Mutagénicité chez les bactéries :	Test de Ames : positif [2, 9]
Mutagénicité cellules animales :	Mutations gén. dans les cellules de mamm. : positif [9] Test SCE : positif [9, 11] Mutations gén. V-79 : positif [10] Test du lymphome chez la souris : positive [10] Test des micronoyaux in vitro : positif [10, 11] Transformation cellulaire : positif [11]
Mutag. "in vivo" :	Spot test chez la souris : positif [11] Tradescantia (plante) : positif [11] SCE (in vivo) : positif [11] Létalité liée au sexe chez la drosophile : positif [11]

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE :

VTR à seuil de dose

DJT orale à seuil : aucune VTRorale n'a été établie par une organisation de réglementation ou un organisme reconnu.
Compte tenu de son potentiel mutagène et carcinogène, aucune VTR à seuil n'a été calculée.

DJT dermale à seuil : aucune VTRdermale n'a été établie par une organisation de réglementation ou un organisme reconnu.

DJT inhalation à seuil : aucune VTRinhalation n'a été établie par une organisation de réglementation ou un organisme reconnu.

VTR sans seuil de dose

VTR orale (sans seuil de dose) :

CR(oral) = 0,0005 mg/kg/j (par RIVM, 2001) [6]

ERU oral = 0,2 (mg/kg/j)$^{-1}$ (RIVM, 2001) [1 19]
Basé sur une étude la vie durant de Kroese et al., 1999, (2 ans, gavage)
Le RIVM propose une DVS de 5 ng/kg/j pour un excès de risque de cancer de 1/10^6. [7, 17], ce qui correspond à un ERUo de 0,2 (mg/kg/j)$^{-1}$

RSD (oral) = 1,4 E-06 mg/kg/j (par US EPA, 1992) [6]
Basé sur une étude la vie durant chez le rat et la souris.

Facteur de pente (oral) = 11,2 (mg/kg/j)$^{-1}$ (OEHHA, 2002) [14]
Basé sur l'étude de Neal et Rigdon, 1967, avec un NOAEL de 2,344 mg/kg/j dans l'étude sur le rat et en utilisant des facteurs de conversion appropriés du rat à l'homme. Cette valeur est issue des données d'ne étude de cancérogenèse chez la souris, exposée au benzo(a)pyrene via l'alimentation durant 4-6 mois, à des doses de 50 – 250 mg/kg de nourriture. Les animaux ont développé des tumeurs gastriques (papillomes et carcinomes), des adénomes pulmonaire et des leucémies.

ERU oral = 7,3 (mg/kg/j)$^{-1}$ (US-EPA (IRIS), 1994) [5, 17]
Basé sur 3 études de from Neal & Ridgon (1967), Rabstein et al (1973), et Brune et al, (1981). Détaillé en (19).
ERU eau : 2,1.10^{-4} (mg/L)$^{-1}$

MAC orale= 0,001 mg/l (par US EPA, 1992)
Basé sur un risque de cancer accru de 5 x 10^{-5} [9]

Index Dose (orale) = 0,02 µg/kg/jour (UK DEFRA, 2002) [13]
Risque minimal à partir de l'absorption quotidienne, sur la base de plusieurs études de toxicité et de calcules appropriés.

VTR dermale sans seuil de dose :
ERU dermal = 23,5 (mg/kg/j)$^{-1}$ (source inconnue, valeur citée par RAIS)
Les données de base ne sont pas connues en détail.

VTR inhalation sans seuil de dose :
TC05 (inhalation) (provisoire) = 1,6 mg/m^3 air (par Health Canada, 1993) [6]
Basé sur une étude par inhalation la vie durant chez le hamster, de Thyssen et al., 1981, avec tumeurs des voies respiratoires, de l'œsophage, du larynx et du pharynx.
AAC (concentration acceptable dans l'Air) = 0,25 ng/m^3 air (par Health Canada, DETR, 1996) [13]
Basé sur un LOAEL (calculé) de 0,25 µg/m3 air et en appliquant un SF=1000 (10 pour l'extrapolation de LOAEL à NOAEL, 10 pour la différence entre l'exposition professionnelle et l'exposition de la population générale, 10 pour les sous-populations humaines sensibles)

ERU inhal = 8,7.10^{-5} (ng/m^3)$^{-1}$ = 87 (mg/m^3)$^{-1}$ (par OMS, 2000) [17]
Cette valeur a été établie à partir de données épidémiologiques chez des salariés travaillant dans une cokerie (US EPA, 1984).
ERU inhalation = 1,1E-03 (µg/m^3)$^{-1}$ air (par OEHHA, 2004) [15, 17]
Cette valeur a été établie a partir d'une étude de cancérogenèse expérimentale chez le hamster, exposé par inhalation au benzo[a]pyrène à des doses de 0, 2,2, 9,5 et 45,6 mg/m^3 durant 96 semaines (7 j/7, 4,5 h/j pendant les 10 premières semaines puis 3 h/j) (Thyssen *et al.,* 1981). L'incidence des tumeurs (type non spécifique) du tractus respiratoire supérieur (cavités nasales, larynx et trachée) était de 0/27 pour les témoins, 0/27 pour 2,2 mg/m^3, 9/26 pour 9,5 (34,6 %) mg/m^3 et 13/25 (52 %) pour 45,6 mg/m^3.

L'ERU oral retenu est celui du RIVM, soit 0,2 (mg/kg/j)$^{-1}$, comme proposé par l'INERIS [19]

Aucun ERU dermal n'a été publié, excepté celui du RAIS. N'étant pas documentée et paraissant très conservatoire, cette valeur n'a pas été retenue.

L'ERU inhalation retenu est celui de l'OEHHA, soit 1,1E-03 (µg/m^3)$^{-1}$ air, comme proposé par l'INERIS [19]

Index Dose (inhalation) = 0,000007 ug/kg/jour (par DEFRA, UK, 2002) [13]
Risque minimale par inhalation calculé par kg de poids corporel par jour.
TD50 (rat, deux sexes) : 0,956 mg/kg/j (tumeurs de l'estomac)
TD50 (souris, mâle) : 11 mg/kg/j (tumeurs de l'œsophage) [2]

Concentrations dans l'eau potable aux niveaux de risque spécifié :

Niveau de risque	Concentration
1E-4 (1 pour 10 000)	5 E-1 ug/L
1E-5 (1 pour 100 000)	5 E-2 ug/L
1E-6 (1 pour 1 000 000)	5 E-3 ug/L

Les valeurs de l'OMS (1996) étaient considérablement supérieures : 0,7 µg/l eau (à 1/10^5) et 0,07 µg/l eau (à 1/10^6) [13]

Absorption moyenne (1992)
Absorption d'air : 0,010 to 0,044 ug/jour(1); (en supposant une conc. moy. de 0,9 ng/cu m)(2) 0,18 ng;
Absorption d'eau : 0,001 ug/jour;
Absorption alimentaire : 0,16 to 1.6 µg/jour(1); (en supposant une conc. moy. de 0,15 µg/kg)(2) 0,24 µg(SRC)[12]

DONNEES ECOTOXICOLOGIQUES :

LC_{50}, Poisson :	0,0015mg/l ont provoqué des anomalies du développement chez les jeunes truites arc-en-ciel [12] 3,75 mg/l = LC_{50} (24 h) [12]
LC(faible), Poisson :	NOEC = 0,004 mg/l (28 jours) [17]
LC_{50}, Daphnie :	0,005 mg/l (96 h) [12]
LC(faible), Daphnie :	
EC_{50}, Algues :	Favorise la croissance de plantes y compris les algues [12] 0,005 mg/l (72 h) [17]
EC_{50}, Bactéries :	
Annélides terrestres (EC50) :	> 1.0 mm/l (96h) [12]
Bio-, Photodégradation :	non rapidement biodégradable (demi-vie > 60 jours) [12] Photodégradation dans l'eau : t/2= 0,5 – 3 h [12]
Bioaccumulation :	BCF=13,8 – 55000 (ver polychète) [12]
Demi-vie dans l'eau :	> 3 ans [12]
Demi-vie dans les sols :	120-309 jours [12]
PNECeau	0,00005 mg/l (INERIS) [17]
PNECsol	0,32 mg/kg sol sec (INERIS) [17]

Niveau maximal permissible dans l'eau en bouteille : 0,0002 mg/k (US-FDA, 2002) [8]
Niveau maximal acceptable dans l'eau potable : 0,00001 mg/l (Californie) [9]

Le BaP est présent dans de nombreux fruits, légumes, lait et eau potable en tant que composant naturel [12]. Avec une cigarette, on consomme env. 10 ng de BaP [13]

REFERENCES :

(1) CHEMIDPLUS : CHEMIDPLUS : http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/Proxy Servlet?object Handle=DBMaint&action Handle=default&nextPage=jsp/chemidlite/ResultScreen.jsp&TXTSUPERLISTID=000050328

(2) Carcinogène Potency Database : http://potency.berkeley .edu /chempages/BENZO(a)PYRENE.html

(3) EU ECB : http://ecb.jrc.it/esis-pgm/esis_reponse.php ?GENRE=CASNO&ENTREE=50-32-8

(4) IARC Monograph vol. 32 (1983) : http://www.inchem .org/documents/iarc/vol32/benzo%5Ba%5Dpyrene.html

(5) IRIS (TOXNET) : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+iris:@term+@rn+50-32-8

(6) ITER : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs +iter:@term+@rn+@rel+"50-32-8"

(7) RIVM, Re-evaluation of Human-toxicological maximum permissible risk levels (Report no. 711701 025) : http ://www.rivm.nl/bibliotheek /rapporten/711701025.pdf

(8) NTP : 11th report on carcinogènes : Polycyclic aromatic Hydrocarbons, 15 Listings (2002)

(9) OEHHA : Benzo(a)pyrene (September 1986).

(10) TOXNET CCRIS : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+ccris:@term+@rn+50-32-8

(11) TOXNET GENETOX : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+genetox:@term+@rn+@rel+"50-32-8

(12) TOXNET HSDB : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+hsdb:@term+@rn+@rel+50-32-8

(13) UK : CONTAMINANTS IN SOIL : COLLATION OF TOXICOLOGICAL DATA AND INTAKE VALUES FOR HUMANS. BENZO[*a*]PYRENE Department for Environment, Food and Rural Affairs and the Environment Agency (2002)

(14) OEHHA : http ://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/pdf/TSDNov2002.pdf

(15) France, ERU inhalation : http ://www.sites-pollues.ecologie .gouv.fr/Documents/Secteurs/StationsAutoroute/E2phase2vBannexe3.pdf

(16) INRS Benz(a)pyrene , Fiche Toxicologique no. 144 (1997) : http ://www.inrs.fr/

(17) INERIS Fiche Toxicologique Benzo(a)pyrene : http ://chimie .ineris .fr/en/LesPDF/MetodExpChron/benzoapyrene.pdf

(18) RAIS : http ://rais.ornl.gov/tox/profiles/bap.shtml

(19) INERIS. Hydrocarburesd aromatiques Polycycliques (HAPs). Evaluation de la relation dose-réponse pour les effects cancérigènes : Approche substance par substance (facteurs d'équivalence toxique – FET) et approche par mélange. Raport finale, Décembre 18, 2003. B. Doornaert & A. Pichard.

5.15. Dibenzo(ah)anthracène

Formule chimique	N°CAS	Toxicité
$C_{22}H_{14}$	53-70-3	Carcinogène, mutagène, embryotoxique, Toxique pour le foie et les reins.

SYNONYMES :

1,2:5,6-Dibenzanthracene

UTILISATION :

Il fait partie du groupe des HAP à 5 cycles.

Il est naturellement présent dans les goudrons de houille, les huiles de pétrole, le bitume, les suies et la fumée de cigarette. Il est également présent dans les gaz de combustion des moteurs d'automobiles.

Il n'y a pas d'usage connu de cette substance[9, 10], qui est carcinogène et provoque des tumeurs.

LIMITES D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE :

Aucune limite d'exposition professionnelle n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.

CLASSIFICATION ET ETIQUETAGE :

EU:	T, N : R45 – 50/53 (carcinogène) [3]
US EPA:	Group B2 (probablement carcinogène pour l'homme[5]
IARC (1996):	Group 2A probablement carcinogène (preuves suffisantes chez l'animal)[5]

GRANDEURS PHYSICO-CHIMIQUES CARACTERISTIQUES ET COMPORTEMENT ENVIRONNEMENTAL

Solubilité	0,00249 mg/l (25°C) [1]
Masse moléculaire	279,33 g/mole (5)
Densité/eau	1,282 [5]
Point de fusion	269,5 °C [1]
Point d'ébullition	524 °C [1]
Pression de vapeur	1.10^{-10} mm Hg(à 25 °C) [1]
log Pow	6,75 [1]
Constante de Henry :	1,23E-07 atm m3/mole (25°C) [1]
pKa Constante de dissoc.	
SMILES Code	C1(CCC2CCC3CCCC4CCC1C2C34)Br
1ppm	11,6 ng/m^3 air
Densité de vapeur	9,6 Pa
Demi-vie atmosphérique	

TOXICOLOGIE :

Le dibenzo(ah)anthracène est faiblement absorbé au niveau du tractus gastro-intestinal, et est principalement évacué par les feces moins de 72 heures après l'ingestion. Ses principaux organes cibles sont le foie et les reins.

Le dibenzo(ah)anthracène laisse place aux métabolites suivants, qui ont été identifiés dans l'urine : 2-Phenylphenanthrene-2',3-dicarboxylic acid, 1,2-dihydro-1,2-dihydroxybenzanthracene, 3,4-dihydro-3,4-dihydroxybenzanthracene, 5,6-dihydro-5,6-dihydroxybenzo-anthracene, S-(5,6-dihydro-6-hydroxydibenzo-anthracen-5-yl)gluthathione, Dibenzanthracene-7,14-quinone et autres [5].

L'epoxidation du 3,4-dihydrodiol pourrait conduire à la formation d'un diol-epoxide, qui est potentiellement le métabolite ultime du dibenz[a,h]anthracene .
Aucune étude épidémiologique ou cas d'espèces concernant la carcinogénicité du dibenzo[a,h]anthracène chez l'homme n'est disponible[10].

La carcinogénicité du dibenzo[a,h]anthracène a été démontrée chez la souris pour une administration par voie orale (Snell and Stewart, 1962, 1963). Les souris étaient alimentées par une solution contenant 0,2 mg/mL de dibenzo[a,h]anthracène sous forme émulsionnée. L'exposition moyenne était estimée à 0.85 mg/jour pour les males and 0,76 mg/jour pour les femelles. La durée de l'expérimentation était de 279 pour les males et 237 jours pour les femelles dans le groupe testé, et 351 et 226 jours respectivement pour les males et les femelles du groupe de contrôle. Les souris ont développé des adanomes pulmonaires (males testés : 14/14; males témoins : 1/23 ; femelles testées : 13/13 ; femelles témoins : 0/6), des carcinomes pulmonaires (males testés : 14/14 ; males témoins : 0/23 ; femelles testées : 10/13 ; femelles témoins : 0/6), des carcinomes mammaires (femelles testées : 12/13 ; femelles témoins : 0/6) et des hemo-angioendotheliomes (males testés : 10/14 ; mâles témoins : 0/23 ; femelles testées : 6/13 ; femelles témoins : 0/6).

Le dibenzo[a,h]anthracene a produit des cancers lors d'essais sur la peau de souris. Des souris suisses ont développé des carcinomes lors d'une exposition par voie dermale à des concentrations supérieures ou égales à 0,001% (Wynder and Hoffman, 1959; Van Duuren et al., 1967). De nombreuses études qui démontrent la carcinogénicité du dibenzo[a,h]anthracene sont résumées dans les données de l'IARC (1973) et de l'U.S. EPA (1990) [6, 9].

Il est apparu que le potentiel tumorigène décroît et que la fréquence des sarcomes des sites d'injection augmente avec la dose (plus de 76% pour des doses supérieures à 0,06 mg ou 2,8 mg/kg). Une simple injection subcutanée de 2.4, 4.7, 9.3, 18.7, 37.5, ou 75 µg de dibenzo[a,h]anthracene dans des groupes de 100 souris s'est avérée produire une augmentation dose-dépendante de la fréquence des tumeurs (37/100, 39/100, 44/100, 56/100, 65/100, and 69/100, respectivement) lors des 114 semaines suivant l'injection (Pfeiffer, 1977). Il n'y a pas eu de lots témoins, cependant la fréquence de tumeurs spontanées chez cette espèce de souris était précédemment réputé n'être que de 0 à 2% (Pfeiffer, 1973). [6, 9, 13]

Cancérogénicité :	cancérogène
Mutagénicité :	mutagène
Tératogénicité :	embryotoxique
Toxicité pour la reproduction :	probablement non toxique pour la reproduction
Effets locaux :	photosensibilisant
Effets toxiques :	Toxicité hépatique et rénale, et pour le système lymphatique

DONNEES TOXICOLOGIQUES :

TD(faible) Subchronique, Orale :	LOAEL (10 jours, rats mâles) = 51,5 mg/kg/j (sans effets significatifs) [13]
TD (faible) Aiguë, Orale :	10 mg/kg (souris, en intraveineuse)
LD50, aigüe, orale :	pas de donnée disponible
TD (faible) subchronique, cutanée :	doses sous-cutanées (1x/semaine, 40 sem) de 0,025 mg/souris (=1 mg/kg pc) : ont causé une augmentation des cellules lymphoïdes, une hausse du poids du foie, et une dégénérescence rénale ; LOAEL = <1 mg/kg bw) [13]
TD (faible) aiguë, cutanée :	sous-cutanée : LOAEL=11.12 mg/kg (souris) au delà d'une période de 4 à 6 semaines [10]
LD_{50} aiguë, cutanée :	LD50sous-cutanée > 400 mg/kg (souris) [10]
LC_{50} (inhalation):	pas de données
TD (faible) inhalation:	pas de données
TD (faible) cancérogénicité :	Souris : exposition sous cutanée vie entière : tumeurs pulmonaires [2] Souris, exposition orale vie entière (0,76-0,85 mg/j) : tumeurs de la partie antérieure de l'estomac, 9-19 mg (dose total après 5-7 mois) [2,5] Souris, exposition cutanée vie entière (3x/sem), tumeurs cutanées [2] Souris, intraperitoneal, vie entière : Adenomes des poumons [2]
TD (faible) tératogénéité :	embryotoxique pour le rat à fortes doses [8, 13]
TD50 (souris, male)	5.88 mg/kg/j (carcinomes des alvéoles pulmonaires) [12] Extra cancer risk 10^{-4} : 0.0011 mg/kg/j Extra cancer risk 10^{-5} : 0.0001 mg/kg/j Extra cancer risk 10^{-6} : 0.00001 mg/kg/j [12]
Toxicité pour la reproduction:	pas de données
Mutagénicité chez la bactérie :	Test de Ames : positif [2]

Mutagénicité. Cellules animales :	Test de mutation génétique (cellules CHO) : positif [2] Neurospora gene mutations : positif [4] UDS-test in vitro : positif [4]
Mutagénicité "in vivo" :	essai SCE : équivoque [4] Mutations gén. chez la Drosophile : positif [4] Test de mutagenèse cellulaire (cellules embryonnaires du rat): positif [4] Test mut. cellulaire (souris) : positif [4]

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE :

VTR à seuil de dose

Pour la voie orale à seuil
Aucune VTR n'a été publiée par les autorités compétentes ou les organisations reconnues.

Pour la voie cutanée
Aucune VTR n'a été publiée par les autorités compétentes ou les organisations reconnues.

Pour la voie inhalation : Aucune VTR n'a été publiée par les autorités compétentes ou les organisations reconnues.

VTR sans seuil de dose

Pour la voie orale
CRo = 5 x 10^{-4} (mg/kg/j) (RIVM, 2000) [7]
RIVM a estimé le potentiel carcinogène du dibenzo(ah)anthracène par rapport à celui du benzo[a]pyrene. Le CR(oral) du RIVM pour le benzo[a]pyrene est de 0.5 µg/kg-jour, basé sur le dévelopement de tumeurs sur une variété de tissus et d'organes observé lors d'une étude chronique orale (gavage) sur des rats (Kroese et al., 1999). Le RIVM a adopté un facteur d'équivalence toxicologique de 1 pour le dibenz[a,h]anthracene (Kalberlah et al., 1995, cité dans IPCS, 1998). Ainsi, la CR(orale) du RIVM pour le dibenzo[a,h]anthracene est aussi de 0,5 µg/kg-jour. Cette valeur represente l'exposition orale qui est associée à un excès de risque de 1 sur 10 000 (10^{-4}) sur la vie entière. TERA convertit le CRoral en une dose pour un niveau de risque de 1 pour 100,000 (10^{-5}), en divisant le CRoral du dibenzo[a,h]anthracene par 10, conduisant à une valeur de 0,00005 mg/kg-jour.

ERU oral = 4,1 (mg/kg/j)$^{-1}$ (OEHHA, 2002, 2005) [13]
Ces valeurs ont été établies à partir d'une étude de cancérogenèse éxperimentale chez la souris, exposée par voie orale via l'eau de boisson au dibenzo(a h)anthracène (Snell and Stweart, 1962). Une augmentation de l'incidence des carcinomes alvéolaires a été noté chez les mâles (Témoins : 0/25 ; dose 28.3 mg/kg/j : 14/21).
A partir de ces données, un ERUo de 4.1 (mg/kg/j)$^{-1}$ a été calculé en utilisant un modèle multiétapes linéarisé. Les facteurs d'équivalence classique (poids moyen adult : 70 kg et volume respiratoire journalier de 20 m^3) ont été utilisés pour définir un risque par inhalation , en faisant l'hypothèse que l'absorption du dibenzo(a h)anthracène et son potentiel cancérigène sont similaires par les deux voies.

Slope Factor (oral) = 7,3 (mg/kg/jour)$^{-1}$ (RAIS) [11]

Pour la voie cutanée
Slope Factor (dermal) =23,5 (mg/kg/jour)$^{-1}$ (calculé par RAIS) [11]

Pour la voie inhalation
ERU inhal = 1,1 (mg/m^3)$^{-1}$ (OEHHA, 2002) [13]
Ces valeurs ont été établies à partir d'une étude de cancérogenèse expérimentale chez la souris, exposée par voie orale via l'eau de boisson au dibenzo[a,h]anthracène (Snell et Stewart, 1962). Une augmentation de l'incidence des carcinomes alvéolaires a été notée chez les mâles (témoins : 0/25 ; dose 28,3 mg/kg/j : 14/21).
A partir de ces données, un ERUo de 4,1 (mg/kg/j)$^{-1}$ a été calculé en utilisant un modèle multiétapes linéarisé. Les facteurs d'équivalence classiques (poids moyen adulte : 70 kg et volume respiratoire journalier 20 m3) ont été utilisés pour définir un risque par inhalation, en faisant l'hypothèse que l'absorption du dibenzo[a,h]anthracène et son potentiel cancérigène sont similaires par les deux voies[(13)].

Inhalation Unit Risk = 0,88 (mg/m^3)$^{-1}$ (RAIS) [11]
Inhalation Slope Factor = 3,08 (mg/kg/j)$^{-1}$ (RAIS) [11]

C'est l'approche par FET, recommandée par l'INERIS [(14).] qui est utilisée dans les calculs de risques pour les effets sans seuil, correspondant, pour le dibenzo(a,h)anthracène (FET = 1) à :
- **Un ERU oral de 0,2 (mg/kg/j)$^{-1}$**, sur la base de l'ERUo RIVM du B(a)P
- **Un ERU inhalation de 1,1.10^{-3} (µg/m^3 air)$^{-1}$**, sur la base de l'ERUi OEHHA du B(a)P

Aucun ERU dermal n'a été publié, excepté celui du RAIS. N'étant pas documentée et paraissant très conservatoire, cette valeur n'a pas été retenue.

DONNEES ECOTOXICOLOGIQUES :

LC_{50}, Poisson :	0.008 mg/l , 96h (ECOSAR)
LC (faible), Poisson :	0.002 mg/l (30 jours) /ECOSAR)
LC_{50}, Daphnies :	0.012 mg/l , 48h (ECOSAR)
LC (faible), Daphnies :	0.005 mg/l (reprod. 16-jours) (ECOSAR)
EC_{50}, Algues :	0.010 mg/l, 96h (ECOSAR)
EC (faible), Algues	
Bio-, photodégradation :	rapidement photodégradable (demi-vie dans l'air = 12.5 h)[5] Biodegradation dans le sol : t/2 = 750 days [5] Non facilement biodegradable [5]
Bioaccumulation:	Daphnia magna : BCF= 650 – 773 [5] Poisson : BCF = 22000 (RAIS) [11]
PNECeau	0.00002 mg/l (30 jours, poisson) SF 10 pour carence de 3 espèces, SF 10 pour utilisation QSAR
Apports quotidiens moyens :	0.00043 µg/kg pc/j (UK, via diet) [5]
Niveau guide Etat de Floride :	0,0002 mg/l [5]
(FDA)	0,0002 mg/l (basé sur le BaP) Concentration Maximale autorisée pour des eaux embouteillées

RÉFÉRENCES :

(1) CHEMIDPLUS. 1,2:5,6-Dibenzanthracene. http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search

(2) Toxnet-CCRIS . Dibenz(a,h)anthracene. http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+ccris:@term+@rn+53-70-3

(3) EBC (EU), classification & labelling. http://ecb.jrc.it/esis/index.php?GENRE=CASNO&ENTREE=53-70-3

(4) Toxnet-Genetox: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+genetox:@term+@rn+@rel+"53-70-3

(5) Toxnet HSDB: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+hsdb:@term+@rn+@rel+53-70-3

(6) Toxnet IRIS: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+iris:@term+@rn+53-70-3

(7) Toxnet ITER: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+iter:@term+@rn+@rel+"53-70-3

(8) IARC Monograph vol. 32 (1998) : http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol32/volume32.pdf

(9) EPA Substance Profile of PAHs (1981). http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/eleventh/profiles/s150pah.pdf

(10) Toxicity Summary for Dibenzo(a,h)anthracene (May 1995). Chemical Hazard Evaluation Group, Biomedical and Environmental Information Analysis Section, Health Sciences Research Division, Oak Ridge National Laboratory*, Oak Ridge, US EPA Tennessee, http://rais.ornl.gov/tox/profiles/dibenz_a_h_anthracene_f_V1.shtml

(11) Risk Assessment Information System (RAIS). http://rais.ornl.gov/cgi-bin/tox/TOX_9801

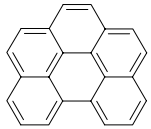
(12) Carcinogenic Potency Data Base, Berkeley. http://potency.berkeley.edu/chempages/DIBENZ(a%2Ch)ANTHRACENE.html

(13) INERIS, Fiche de Données Toxicologiques de Dibenzo(a h)anthracene. (2006). http://www.ineris.fr/index.php?module=cms&action=getContent&id_heading_object=3

(14) ERUs, France. (2000) http://www.sites-pollues.ecologie.gouv.fr/Documents/Secteurs/StationsAutoroute/E2phase2vBannexe3.pdf

(15) INERIS. Hydrocarburesd aromatiques Polycycliques (HAPs). Evaluation de la relation dose-réponse pour les effects cancérigènes : Approche substance par substance (facteurs d'équivalence toxique – FET) et approche par mélange. Raport finale, Décembre 18, 2003. B. Doornaert & A. Pichard.

5.16. Benzo(ghi)perylène

Formule chimique	N°CAS	Toxicité
 $C_{22}H_{12}$	191-24-2	Mutagène in vitro, phototoxique, irritant , toxique pour le foie, les reins et la rate, probablement immunotoxique.

SYNONYMES :

1,12-benzopérylène

UTILISATION :

Le benzo(ghi) périlène [BghiP] n'est pas utilisé, ni produit commercialement. Toutefois, il est présent dans le goudron de houille, le pétrole brut, les sols, sédiments, végétaux et animaux, la pluie, la neige et les eaux de surface. Il est produit pendant la combustion incomplète du bois, d'autres matériaux organiques et de l'essence. C'est un composant majeur de la fumée de cigarette. [10]

CLASSIFICATION ET ETIQUETAGE :

IARC (1983):	Groupe 3 : preuve inadéquate pour classer la substance comme carcinogène pour l'animal [3]
US EPA (2000):	D : non classifiable comme carcinogène humain [9]

LIMITES D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE :

Aucune limite d'exposition professionnelle n'a été fixée par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu. [4]

GRANDEURS PHYSICO-CHIMIQUES CARACTERISTIQUES ET COMPORTEMENT ENVIRONNEMENTAL

Solubilité	2,6E-04 mg/l (25°C) [1]
Masse moléculaire	276,3 g/mole [4]
Densité/eau	1,3 g/cm3 (25°C) [4]
Point de fusion	278 °C [1]
Point d'ébullition	>500 °C [1]
Pression de vapeur	1,0E-10 mm Hg (25°C) [1] / 1,4E-08 Pa [10]
log Pow	6,63 [1]
Constante de Henry	3,31E-07 atm m^3/mole (25°C) [1]
pKa Constante de dissoc.	
Formule brute	C12C3C4C5CCCC4CCC3CCC2CCC2C1C5CCC2
1ppm	11,49 mg/m^3 air (25°C) [10]
Densité de vapeur	9,5 [10]
Demi-vie atmosphérique	7 – 1000 heures [9]

TOXICOLOGIE :

Le benzo[ghi]pérylène (B[ghi]P) est un hydrocarbure aromatique polycyclique (PAH), présent dans de nombreux produits de combustion complexes et les preuves de son activité carcinogène chez les animaux d'expérimentation sont équivoques, toutefois, un activité mutagène peut être démontrée in vitro. [2] Le BghiP de lie à l'ADN (formation d'adduits d'ADN) in vitro et in vivo, spécifiquement à l'ADN cutané ; des expériences d'application cutanée n'ont pas mis en évidence l'induction de tumeurs cutanées. [2]

Le BghiP est facilement absorbé par les poumons, la peau et les voies gastro-intestinales, aucun métabolite n'a pu être identifié. [9]

Bien que le BCF soit extrêmement élevé, sa demi-vie d'élimination chez les moules (présentant l'accumulation la plus élevée) n'est que de 14,5 jours, indiquant que la bio-accumulation n'est pas un problème majeur. [9]

Cancérogénicité : non carcinogène [9]

Mutagénicité : mutagène in vitro

Tératogénicité : non tératogène

Toxicité vis à vis de la reproduction : probablement toxique pour les organes reproducteurs

Effets locaux: irritant pour la peau et les yeux

Effets toxiques : peut entraîner une immunotoxicité [10]

DONNEES TOXICOLOGIQUES :

TD(faible) Subchronique, Orale : aucune donnée disponible
TD (faible) Aiguë, Orale :
LD_{50}, Orale : aucune donnée disponible
TD (faible) Aiguë, Cutanée :
LD_{50}, Cutanée : aucune donnée disponible
LC_{50}, Inhalation :
TD (faible) Cancérogénicité : Dans deux expériences d'application cutanée chez la souris, aucune induction de tumeur n'a été observée. De même, dans trois études d'initiation/promotion,aucune tumeur n'a été induite. [3, 7]
Etude la vie durant par implant chez le rat : des implants pulmonaires de 0.65, 3.4, et 17 mg/kg (dose individuelle) : des carcinomes épidermoïdes ont été observés : 0/35, 1/35, 4/34 (dose élevée). Non significatif. [5]
TD (faible) Tératogénicité : Des rats exposés à des matières particulaires dans l'air (inhalation) n'ont pas présenté d'effets tératogènes (pas de concentrations mesurées) [9, 10]
TD (faible) Reproduction : probablement toxique pour les organes reproducteurs

Mutagénicité chez les bactéries : Test de Ames : positif [3, 7]
Mutagénicité cellules animales : Test de transformation : négatif [3]
Dommages ADN dans les cellules CHO : positif [5]

Mutag. « in vivo » : aucune donnée disponible

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE :

VTR à seuil de dose

VTR orale à seuil :
TDI orale = 0,03 mg/kg/j (par RIVM, 2000) [6, 10]
Basé sur l'hypothèse selon laquelle le BghiP n'est pas carcinogène et sur la TDI globale des hydrocarbures du pétrole (=0,03 mg/kg/j) pour les composé aromatiques avec des nombres d'atomes de carbone supérieur à 16.

VTR dermale à seuil : aucune VTRdermale n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.

DJT inhalation à seuil : aucune VTR inhalation n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu. Le GIDRB n'a pas calculé cette valeur en raison de sa pression de vapeur extrêmement faible.

La VTR orale retenue pour les calculs est celle du RIVM, soit 0,03 mg/kg/j.

VTR sans seuil de dose

ERU oral : aucun ERU oral n'a été établi par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.

ERU dermal : aucun ERU dermal n'a été établi par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.

ERU inhalation : aucun ERU inhalation n'a été établi par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.

DONNEES ECOTOXICOLOGIQUES :

LC_{50}, Poisson :	0,008 mg/l (96 h, ECOSAR)
LC (faible), Poisson :	0,002 mg/l (EC10, 30 jours, ECOSAR)
LC50, Daphnie :	0,0002 mg/l (14 h) [10]
LC (faible), Daphnie :	
EC_{50}, Algues :	2 mg/l (48 h) [10]

LC (faible), Algues :	
EC_{50}, Bactéries :	
Bio-, Photodégradation :	non rapidement biodégradable [9] t/2= ca. 120 jours [10]
Bioaccumulation :	BCF = 64000 (calculés) [9]
Demi-vie dans l'eau :	
Demi-vie dans l'eau (photodegrad) :	
Demi-vie dans les sols :	400 - >900 jours [9]

PNECeau

Absorption quotidienne humaine moyenne :	0,0016 mg/p/d (basé sur concentration dans divers aliments et dans l'eau) [9]
Florida Directives eau potable :	0,21 mg/l (1993) [9]
EU Directive qualité de l'eau :	0,0001 mg/l (pour BghiP, BkF, BbF, et I123cdP ensemble) [10]

RÉFÉRENCES :

(1) CHEMIDPLUS : http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/ProxyServlet?objectHandle=DBMaint&actionHandle=default&nextPage=jsp/chemidlite/ResultScreen.jsp&TXTSUPERLISTID=000191242

(2) HUGHES NC et al. Carcinogèneesis. 1993 Jan;14(1):127-33 : http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=PubMed&Cmd=ShowDetailView&TermToSearch=8425261&ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum

(3) IARC Monograph vol 32 : http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol32/volume32.pdf

(4) IPCS INCHEM : http://www.inchem.org/documents/icsc/icsc/eics0739.htm

(5) IRIS EPA : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+iris:@term+@rn+191-24-2

(6) ITER EPA : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+iter :@term+@rn +@rel+"191-24-2"

(7) TOXNET CCRIS : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+ccris:@term+@rn+191-24-2

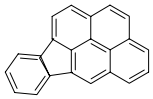
(8) TOXNET GENETOX : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+genetox:@term+@rn+@rel+"191-24-2

(9) TOXNET HSDB : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+hsdb :@term +@rn+@rel+191-24-2

(10) INERIS, Fich Toxicologiques (2006) : http://chimie.ineris .fr/en/LesPDF/MetodExpChron/benzo_ghi_perylene.pdf

(11) CANADA Health : http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/contaminants/psl1-lsp1/hydrocarb_aromat_polycycl/hydrocarb _aromat_polycycl_2 e.html

5.17. Indéno(1,2,3 cd)pyrène

Formule chimique	N°CAS	Toxicité
 $C_{22}H_{12}$	193-39-5	Carcinogène, mutagène in vitro, phototoxique en présence d'UV.

SYNONYMES :

1,10-(1,2-phénylène)pyrène
1,10-(o-phénylène)pyrène
Indénopyrène

UTILISATION :

L'indéno(1,2,3 cd)pyrène (IcdP) n'est pas utilisé commercialement [(4)].

L'indéno[1,2,3-c,d]pyrène est naturellement présent dans les combustibles fossiles, les huiles brutes, les huiles de schiste, dans les feuilles de diverses espèces d'arbres de 26 - 234 µg/kg (HSDB, 2000), dans les feuilles de tabac de 18 - 38 µg/kg (HSDB, 2000), dans le terreau et le fumier de cheval, respectivement, à des concentrations de l'ordre de 5 µg/kg et 50 µg/kg (Verschueren, 1996). Il a d'autre part été détecté dans les algues. Sa présence naturelle dans l'environnement résulte également des feux de forêts et des éruptions volcaniques. Les principales sources sont cependant d'origine anthropique. La combustion incomplète de bois, de charbon, de carburant utilisé dans les moteurs thermiques (machines, propulsion automobile essence ou Diesel), les fours à bois, les incinérateurs d'ordures ménagères, les fumées industrielles, les aliments grillés au charbon de bois, la fumée de cigarette sont les principaux vecteurs d'exposition de l'environnement. indéno[1,2,3-c,d]pyrène. [(4)]

L'IcdP fait partie de la famille des HAP à 6 cycles. Il est présent dans les feuilles de végétaux, les algues, en tant que produit naturel. [(14)]

CLASSIFICATION ET ETIQUETAGE :

IARC (1983) : Groupe 2B : preuves suffisantes de carcinogénicité chez l'animal (4)

US EPA (1994) : B2 : probablement carcinogène pour l'homme [4]

LIMITES D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE :

Pas de limites d'exposition professionnelle car ce composé est considéré comme carcinogène [8]

GRANDEURS PHYSICO-CHIMIQUES CARACTERISTIQUES ET COMPORTEMENT ENVIRONNEMENTAL

Solubilité	1,9 E-04 mg/l (25°C) [1]
Masse moléculaire	276,34 g/mole [4]
Densité/eau	
Point de fusion	163,6 °C [1]
Point d'ébullition	536 °C [1]
Pression de vapeur	1,25 E-10 mm Hg (25°C) [1] / 1,3 E-08 Pa (25°C) [4]
log Pow	6,7 [1]
Constante de Henry	3,48E-07 atm m^3/mole (25°C) [1]
pKa Constante de dissoc.	
Formule brute	C12C3C4C5CCCC4CCC3CCC2C2CCCCC2C1C5
1ppm	
Densité de vapeur	
Demi-vie atmosphérique	116 – 1000 heures [14]

TOXICOLOGIE :

Le métabolite le plus abondant est le 8-hydroxyindenol(1,2,3 cd) pyrène, 9-hydroxyindeno[1,2,3-c,d]pyrène et le trans-1,2-dihydro-1,2-dihydroxyindéno [1,2,3-c,d]pyrène [4].

La QSAR avec d'autres PAH de 4 à 6 cycles suggère que l'IcdP est bien absorbé par la peau, les voies gastro-intestinales et par inhalation [9]

L'indéno(1,2,3 cd)pyrène-1,2-oxyde, l'un des métabolites de l'IcdP, a formé des adduits d'ADN chez la souris, identiques à ceux formés par l'IcdP, indiquant que l'époxyde est responsable da la formation d'adduits d'ADN et probablement des effets carcinogènes [10].

Cancérogénicité : carcinogène [4, 8]

Mutagénicité : mutagène in vitro

Tératogénicité : probablement embryotoxique [14]

Toxicité vis à vis de la reproduction : toxique pour les organes reproducteurs (*QSAR avec BaP*)

Effets locaux: irritant pour la peau et les yeux

Effets toxiques : phototoxique en présence d'UV [4]
Effets immunotoxiques les plus probables [14]

DONNEES TOXICOLOGIQUES :

TD(faible) Subchronique, Orale : aucune donnée disponible
TD(faible) Aiguë, Orale :
LD_{50}, Orale : aucune donnée disponible (approx 1000 mg/kg)
TD(faible) Aiguë, Cutanée : > 10 mg/kg [4]
LD_{50}, Cutanée : aucune donnée disponible
LC_{50}, Inhalation : aucune donnée disponible

TD (faible) Cancérogénicité : Des rats ayant reçu une dose intrapulmonaire unique de 0.65, 3.4, ou 17 mg/kg : les tumeurs pulmonaires à la fin de l'étude étaient de : 3/35, 8/35, et 21/35 (significatives) [4, 6, 9]
Dans une étude d'application cutanée chez la souris, on a observé une augmentation dose-dépendante des tumeurs [4]

	Des études sur l'initiation / promotion indiquent que l'IcdP est un initiateur de tumeurs [6]
TD(faible) Tératogénicité :	aucune donnée disponible
TD(faible) Reproduction:	effets indésirables possibles sur les organes reproducteurs
Mutagénicité chez les bactéries :	Test de Ames : positif[4, 12]
Mutagénicité cellules animales :	La QSAR avec les PAH apparentés suggère des effets mutagènes
Mutag. « in vivo » :	La QSAR avec les PAH apparentés suggère des effets mutagènes

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE :

VTR à seuil de dose

DJT orale à seuil : aucune VTRorale n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu. Le GIDRB n'a pas calculé cette valeur en raison du potentiel carcinogène et mutagène.

DJT dermale à seuil : aucune VTRdermale n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu. Le GIDRB n'a pas calculé cette valeur en raison du potentiel carcinogène et mutagène.

DJT inhalation à seuil : aucune VTR inhalation n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu. Le GIDRB n'a pas calculé cette valeur en raison du potentiel carcinogène et mutagène.

VTR sans seuil de dose

ERU orale (sans seuil) : 1,2 (mg/kg/j)$^{-1}$ (par OEHHA, 2005) [4]
Cette valeur dérive de l'excès de risque unitaire du benzo[a]pyrène, qui est de 12 (mg/kg/j)$^{-1}$ par voie orale (voir fiche du B[a]P), sachant que le FET de l'indéno[1,2,3-c,d] pyrène est fixé à 0,1[15]

CR orale (sans seuil) = 0,005 mg/kg/j (par RIVM, 2001) [4, 7]
Basé sur une étude par voie orale sur le BaP et en supposant une puissance de cancer de 0,1 pour l'IcdP par rapport au BaP. La valeur représente un risque de cancer particulier de 1/10^4.

MRP-value (sans seuil) = 0,020 mg/kg/j (par RIVM, 1993) [11]

Basé sur une exposition quotidienne de 0,000002 mg/kg/j, entraînant un risque de cancer particulier de 1/10^4

Voie dermale (sans seuil) : aucun ERU dermale n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.

Voie inhalation (sans seuil) :
ERU inhalation = 5,8 (mg/m^3 air)$^{-1}$ (par OMS/WHO, 2000) [3]
La base pour cette valeur n'est pas connue.

ERU inhalation = 0,00376 (mg/m^3 air)$^{-1}$ air (par Health Canada, 1993) [3]. La base de cette valeur n'est pas connue.

ERU inhalation = 0,11 (mg/m^3 air)$^{-1}$ (OEHHA, 2002, 2005) [3, 4]
Cette valeur dérive de l'excès de risques unitaire du benzo[a]pyrène, qui est de 1,1.10^{-3} (µg/m3)$^{-1}$ pour la voie respiratoire (voir fiche du B[a]P), sachant que l'indéno[1,2,3-c,d] pyrène a été affecté d'un facteur d'équivalence de 0,1.[15]

C'est l'approche par FET, recommandée par l'INERIS [14], qui est utilisée dans les calculs de risques pour les effets sans seuil, correspondant, pour l'indéno[1,2,3-c,d] pyrène (FET = 0,1) à :

- Un **ERU oral de 0,02 (mg/kg/j)$^{-1}$**, sur la base de l'ERUo RIVM du B(a)P
- Un **ERU inhalation de 1,1.10^{-4} (µg/m^3 air)$^{-1}$**, sur la base de l'ERUi OEHHA du B(a)P

Aucun ERU dermal n'est disponible, faute de données.

DONNEES ECOTOXICOLOGIQUES :

LC_{50}, Poisson :	0,002 mg/l (ECOSAR)
LC (faible), Poisson :	
LC_{50}, Daphnie :	>0,357 mg/l (48 h) [4]
LC (faible), Daphnie :	0,0027 mg/l (7 jours, EC10) [4]
EC_{50}, Algues :	0,00575 mg/l (72 h) [4]
LC (faible) , Algues :	0,0015 mg/l (72 h) [4]
EC_{50}, Bactéries :	
Bio-, Photodégradation :	non facilement biodégradable
Bioaccumulation :	BCF = 45000 (calculé) [4] Pas de bio-accumulation significative chez les vertébrés [14]
Demi-vie dans l'eau:	265 – 480 jours

Demi-vie dans l'eau (photodégrad):	116-1000 heures [14]
Demi-vie dans les sols:	3-8 ans [14]
PNECeau (provisoire)	0,0000027 mg/l (basé sur TD (faible) of daphnies, INERIS) [4]
EU (norme eau potable) : BghiP	0,0001 mg/l (pour IcdP, BbF, BkF, et ensemble) [4]
Florida, Directives eau potable :	0,0002 mg/l (1993) [14]
Exposition humaine quotidienne :	eau : 1,2 ug/l - 8 ng/l (= 2,4 ng - 16 ng), air : 0,46 ng/m3m (= 9,2 ng/p). nourriture : < 0,4 ug/kg [14]

RÉFÉRENCES :

(1) CHEMIDPLUS : http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/ProxyServlet?objectHandle=DBMaint&actionHandle=default&nextPage=jsp/chemidlite/ResultScreen.jsp&TXTSUPERLISTID=000193395

(2) US EPA: Polycyclic Aromatic Hydrocarbons, 15 Listings. Report on Carcinogènes, 11th edition. (2001)

(3) France, Valeurs toxicologiques de Reference.

(4) IARC Monograph Vol 32 : http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol32/volume32.pdf

(5) INERIS : http://chimie.ineris.fr/en/LesPDF/MetodExpChron/indeno.pdf

(6) IRIS EPA : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+iris:@term @rn+193-39-5

(7) ITER EPA : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+iter:@term+ @rn+ @rel+"193-39-5"

(8) NEW JERSEY : http://nj.gov/health/eoh/rtkweb/documents/fs/1024.pdf

(9) RAIS EPA : http://rais.ornl.gov/tox/profiles/indeno_1_2_3_cd_pyrene f_V1.shtml

(10) RICE JE et al. Carcinogèneesis. 1990 Nov;11(11) : 1971-4: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=PubMed&Cmd=ShowDetailView&TermToSearch=2225328&ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum

(11) RIVM Report 711701 025 Re-evaluation of Human-toxicological maximum permissible risk level. March 2001

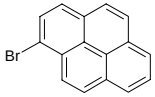
(12) TOXNET CCRIS : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+ccris:@term+ @rn+193-39-5

(13) TOXNET GENETOX : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+genetox :@term +@rn+@rel+"193-39-5

(14) TOXNET HSDB : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs_+hsdb :@term +@rn+ @rel+193-39-5

(15) INERIS. Hydrocarburesd aromatiques Polycycliques (HAPs). Evaluation de la relation dose-réponse pour les effects cancérigènes : Approche substance par substance (facteurs d'équivalence toxique – FET) et approche par mélange. Raport finale, Décembre 18, 2003. B. Doornaert & A. Pichard.

5.18. Bromopyrène

Formule chimique	N°CAS	Toxicité
 $C_{16}H_9Br$	1714-29-0	*Probablement (sur la base du pyrène) :* Mutagène in vitro et non in vivo, toxique pour le foie et les reins, phototoxicité.

UTILISATION :

Utilisé principalement dans la recherche. Il fait partie du groupe des HAP.

LIMITES D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE :

Aucune limite d'exposition professionnelle n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.

CLASSIFICATION ET ETIQUETAGE :

Pas de classification et/ou d'étiquetage établis par une organisation de réglementation ou un organisme reconnu.

GRANDEURS PHYSICO-CHIMIQUES CARACTERISTIQUES ET COMPORTEMENT ENVIRONNEMENTAL

Solubilité	0,158 mg/l (25°C) ECOSAR
Masse moléculaire	281,147 g/mole
Densité/eau	
Point de fusion	~170°C (*QSAR*)
Point d'ébullition	~420 °C (*QSAR*)
Pression de vapeur	
log Pow	5,9
Constante de Henry :	~1,6E-05 atm m3/mole (25°C) *(QSAR)*
pKa Constante de dissoc.	
SMILES Formule	C1(CCC2CCC3CCCC4CCC1C2C34)Br
1ppm	
Densité de vapeur	
Demi-vie atmosphérique	

TOXICOLOGIE :

Une expérience sur le métabolisme menée in vitro avec le pyrène et le 1-Bromopyrène a montré que les métabolites formés étaient les mêmes, mais en proportions légèrement différentes : 1-BrPy trans-4,5-dihydrodiol et 1-BrPy trans-9,10-dihydrodiol étaient les principaux métabolites du 1-bromopyrène. [(1).]

Cela signifie que les données concernant le pyrène (CAS 129-00-0) peuvent être utilisées pour compléter les données du 4-bromopyrène.

Cancérogénicité :	non cancérogène (QSAR avec pyrène)
Mutagénicité :	Mutagène in vitro et non in vivo (QSAR avec pyrène)
Tératogénicité :	improbable (QSAR avec pyrène)
Toxicité vis-à-vis de la reproduction :	improbable (QSAR avec pyrène)
Effets locaux :	irritant pour la peau, les yeux, le système respiratoire, phototoxicité après application dermale et radiation UV (QSAR avec pyrène)
Effets toxiques :	Toxicité hépatique et rénale (QSAR avec pyrène)

DONNEES TOXICOLOGIQUES :

TD(faible) Subchronique, Orale :	étude sur 90 jours, v. orale, gavage chez la souris avec 250 mg/kg/j ; effets rénaux. NOAEL= 75 mg/kg, LOAEL= 125 mg/kg/j (*pyrène*)
TD (faible) Aiguë, Orale :	
LD_{50}, Orale :	> 2000 mg/kg (rat) *(QSAR avec pyrène)* > 500 mg/kg (souris) *(QSAR avec pyrène)*
TD (faible) Aiguë, Cutanée :	
LD_{50}, Cutanée :	> 1 000 mg/kg (souris) *(QSAR avec pyrène)*
LC_{50}, Inhalation :	> 150 mg/m^3 air (4 h, rat) *(QSAR avec pyrène)*
TD (faible) Cancérogénicité :	Études d'application cutanée réalisées chez la souris sans apparition de tumeurs L'administration intratrachéale chez le hamster n'a pas entraîné de tumeurs. L'administration intrapéritonéale de 250 mg/kg (application unique) n'a pas entraîné d'augmentation de la formation de tumeurs chez la souris après 8 mois *(pyrène)*
TD(faible) Tératogénicité :	aucune donnée disponible
TD (faible) Reproduction :	aucune donnée disponible
Mutagénicité chez les bactéries :	positive *(QSAR avec pyrène)*
Mutagénicité cellules animales :	positive *(QSAR avec pyrène)*
Mutag. « in vivo » :	négative *(QSAR avec pyrène)*

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE :

VTR à seuil de dose

DJT orale à seuil : *La valeur provient du pyrène.(3)*

<u>DJTorale (RfD) (à seuil) = 0,03 mg/kg/j</u> (par US EPA, 1993) [5, 6, 7]
Basé sur une étude de toxicité orale réalisée sur 90 jours chez la souris (NTP, 1989) avec un NOAEL= 75 mg/kg/j, avec des effets indésirables sur les tubules rénaux proximaux et en appliquant un SF=3000 (10 pour l'extrapolation interespèces, 10 pour les sous-populations humaines sensibles, 10 pour l'ajustement temporel, 3 pour l'absence de données sur la reproduction/le développement).

VTR dermale à seuil : aucune VTRdermale n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.

DJT inhalation à seuil : aucune VTR inhalation n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu. L'ATDSR a évalué la DJT inhal, mais n'a pas calculé d'ERU.

La VTR Orale retenue est celle du pyrène, qui présente des propriétés toxicologiques analogues.

VTR sans seuil de dose

ERU orale (sans seuil) : aucune ERU orale n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.

ERU dermale (sans seuil) : aucune ERU dermale n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.

ERU inhalation (sans seuil) : aucune ERU inhalation n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.

DONNEES ECOTOXICOLOGIQUES :

LC50, Poisson :	0,053 mg/l (96 h, ECOSAR)
LC (faible), Poisson :	0,013 mg/l (30 jours, ECOSAR)
LC50, Daphnie :	0,075 mg/l (48 h, ECOSAR)
LC (faible), Daphnie :	0,02 mg/l (reproduction 16 jours, ECOSAR)
EC50, Algues :	0,058 mg/l (96 h, ECOSAR)
LC (faible), Algues :	
EC50, Bactéries :	
Bio-, Photodégradation :	non rapidement biodégradable *(QSAR avec pyrène)*
Bioaccumulation :	BCF > 5000 *(QSAR avec pyrène)*
Demi-vie dans l'eau :	5 – 50 jours *(QSAR avec pyrène)*
Demi-vie dans l'eau (photodégrad) :	1 – 3 h *(QSAR avec pyrène)*

Demi-vie dans les sols :

PNECeau 0,000012 mg/l (INERIS, basé sur Algues)
(QSAR avec pyrène)

REFERENCES :

(1) SHOU M et al: Drug Metab Dispos. 1988 Mar-Apr;16(2):173-83 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?cmd=search&db=PubMed&term=cancer %5Bsb %5D%20AND%20%28%7E1714-29-0%5BRN%5D%20OR%20%22%7E%22 %5BMH%5D%29

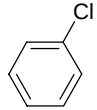
(2) CHEMIDPLUS: http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/ProxyServlet?objectHandle=DBMaint&actionHandle=default&nextPage=jsp/chemidlite/ResultScreen.jsp&TXTSUPERLISTID=001714290

(3) INERIS. Hydrocarburesd aromatiques Polycycliques (HAPs). Evaluation de la relation dose-réponse pour les effects cancérigènes : Approche substance par substance (facteurs d'équivalence toxique – FET) et approche par mélange. Raport finale, Décembre 18, 2003. B. Doornaert & A. Pichard.

6. Composés nitro aromatiques et aromatiques volatils

6.1. Chlorobenzènes

6.1.1. Chlorobenzène

Formule chimique	N°CAS	Toxicité
 C_6H_5Cl	108-90-7	Non mutagène, effets sur le foie et les reins.

SYNONYMES :

Chlorure de benzène
Chlorobenzol
Monochlorobenzène

UTILISATION :

Utilisé comme agent nettoyant, désinfectant, comme solvant de vernis et de peintures et comme intermédiaires chimiques[(2)].

CLASSIFICATION ET ETIQUETAGE :

UE : R10 - Xn; R20 - N; R51-53
Allemagne, classe de dangerosité pour l'eau : 2
US EPA: D non classifiable comme carcinogène [(6)]

LIMITES D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE :

Valeur BAT Allemagne : 70 mg/g créatinine [(2)]
Valeur MAK Allemagne : 230 mg/m^3 air (2000) [(2)]

UK MEL:	350 mg/m^3 air [2]
RU OES:	234 mg/m^3 air [2]
France VME:	10 ppm [2]
OSHA PEL :	75 ppm (=350 mg/m^3 air) [6]
Valeur MAK Suisse :	46 mg/m^3 air (2001)

GRANDEURS PHYSICO-CHIMIQUES CARACTERISTIQUES ET COMPORTEMENT ENVIRONNEMENTAL

Solubilité	498 mg/l (25°C) [1]
Masse moléculaire :	112,56 [6]
Densité/eau	1,107 gm/cm3 (20°C) [2]
Point de fusion	-45,2 °C [1, 2]
Point d'ébullition	131,7 °C [1, 2] à pression ambiante
Pression de vapeur	12 mmHg (25°C) [1] / 11,7 hPa (20°C) [2]
log Pow	2,84 [1]
Constante de Henry :	3,11 E-03 atm m^3/mole (25°C) [1]
pKa Constante dissoc.	2,52 [6]
SMILES code	c1(ccccc1)Cl5.4 [1]
1ppm	4,7 mg/m^3 air [6]
Densité de vapeur	3,88 [3]
Demi-vie atmosphérique	17,5 h [3]

TOXICOLOGIE :

Le chlorobenzène est rapidement absorbé par les voies gastro-intestinales, par inhalation et moins efficacement, par voie dermique. Il est métabolisé pour former le p-chlorophénol et le chlorocatéchol, les deux étant conjugués et éliminés par voie urinaire [6]. Chez l'homme, le principal métabolite urinaire est un conjugué mercapturique [3].

Il a une odeur de type amande.

Cancérogénicité : non carcinogène (OEHHA)

Mutagénicité : non mutagène (US EPA)

Tératogénicité : non tératogène

Toxicité vis à vis de la reproduction : non toxique pour la reproduction

Effets locaux : irritant pour la peau et les yeux, non sensibilisant [2]

Effets toxiques : propriétés hémolytiques

DONNEES TOXICOLOGIQUES :

TD(faible) Subchronique, orale : Inhalation pendant 24 semaines, rat (7h/j, 5j/s), augmentation du poids des reins et changements mineurs des paramètres sanguins et effets neurologiques à 1169 mg/m^3 air, NOAEL= 351 mg/m^3 air [2], étude de 13 semaines, v. orale, rat : NPAEL=12,5 mg/kg/j (effets sur le foie et les reins et les paramètres sanguins observés à des doses supérieures) [2]
Étude de 13 semaines, v. orale chez la souris : augmentation de la mortalité, effets sur le sang, augmentation du poids du foie et des reins, nécrose hépatocellulaire, dégénérescence tubulaire
NOAEL= 125 mg/kg/j [2]
Étude de 6 mois chez le chien (inhalation) : Diminution du poids des surrénales, augmentation du poids du foie et des reins, NOAEL=790 mg/m^3 air [2]
Inhalation sur 90 jours, chien : 6h/j, 5j/s, mortalité accrue à 2000 mg/m^3 air, augmentation du poids du foie et du pancréas, vacuolisation des hépatocytes, atrophie de l'épithélium séminifère ; NOAEL= 750 mg/m^3 air [2]
Étude de 13 semaines, v. orale chez le chien (Knapp. Et al, 1979) : NOAEL égal à 27 mg/kg/j, (19 mg/kg après ajustement pour exposition continue) [10]

TD(faible) Aiguë, orale : 500 mg/kg (rat) [2]

LD_{50}, Orale : 1110 – 2455 mg/kg (rat) [1, 2]
2200 mg/kg (lapin) [1]
778 - 2300 mg/kg (souris) [1, 2]

TD(faible) Aiguë, cutanée :

LD_{50}, Cutanée :	>2250 mg/kg (lapin) [1]
LC_{50}, Inhalation :	2965 ppm (rat, 6h) [1, 2] 15000 mg/m3 air (souris, 4h, LCfaible) [1]
LC(faible), inhala. :	9000 ppm (rat, 4h) [2]
TD (faible) Cancérogénicité :	étude sur 2 ans, gavage, chez le rat : lésions néoplasiques chez les femelles, mais non chez le rat mâle (à 120 mg/kg/j: une augmentation de 8%) [2, 7] Étude sur 2 ans, par gavage, chez la souris : pas d'augmentation de la formation de tumeur [2, 7]
TD(faible) Tératogénicité :	étude de tératogénicité par inhalation : NOAEL (toxicité mat.)= 210 ppm, NOAEL(tératog.)= 590 ppm : pas d'effet tératogène. [2] Étude de tératogénicité chez le lapin par inhalation : NOAEL(tox. matern.)=75 ppm, NOAEL (tératogénicité)=590 ppm: non tératogène [2]
Toxicité pour la reproduction :	étude sur 2 gén. chez le rat (inhalation) : 6h/, 7j/s, NOAEL= 50 ppm (légère augmentation du poids du foie), à des expositions supérieures : poids du foie, atrophie testiculaire, effets rénaux, pas d'effet sur la reproduction aux conc. maternelles non toxiques [2].
Mutagénicité chez les bactéries :	Test de Ames : négatif [2] Test Actinomyces : positif [2] Test dommage/réparation ADN E.coli : négatif [2]
Mutagénicité cellules animales :	Test lymphome, souris : négatif [2] Test SCE : négatif / positif [2] Test UDS : négatif [2] Aberration chromos.: négatif [2]
Mutag. "in vivo" :	Aberration chromos. chez la souris : négatif [2] Micronoyaux, souris : négatif [2]

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE :

VTR à seuil de dose

VTR orale à seuil :
TI orale (à seuil) = 0,43 mg/kg/j (par Health Canada, 1991)
Basé sur un NOAEL=60 mg/kg/j chez le rat et la souris (étude de 2 ans, v. orale) [NTP, 1993], ajustement en fonction de l'exposition temporelle (5 à 7 jours) et SF=100 (10 pour l'extrapolation interespèces, 10 pour sous-populations humaines sensibles) avec effets sur le foie [5]
TDI orale (à seuil) = 0,2 mg/kg/j (par RIVM, 2000)
Basé sur une étude de 90 jours chez le chien (orale) avec un NOAEL= 27.3 mg/kg/j (ajusté pour donner 19.5 mg/kg/j), un SF=100 (10 pour l'extrapolation interespèces, 10 pour sous-populations humaines sensibles) avec effets sur le foie [Knapp et al, 1971] [5]
RfD orale (à seuil) = 0,02 mg/kg/j (par US EPA, IRIS, 1989)
Basé sur une étude de 90 jours chez le chien (comme avec le RIVM) avec un NOAEL= 27.25 mg/kg/j, (ajusté pour donner 19.0 mg/kg/j), et un SF= 1000 (10 pour l'extrapolation interespèces, 10 pour sous-populations humaines sensibles, 10 pour l'extrapolation temporelle) avec effets sur le sang, le foie et les reins [5]
PHG orale (à seuil) = 0,2 mg/l eau (OEHHA, 2003)
Basé sur une étude orale de 13 semaines chez le chien [Knapp wet al., 11979] avec un NOAEL= 27 mg/kg/j (ajusté pour donner 19 mg/kg/j pour exposition continue) et en utilisant un SF=300 (10 pour l'extrapolation interespèces, 10 pour sous-populations humaines sensibles, 3 pour l'exposition chronique) [10]
DJT orale (à seuil) = 0,0857 mg/kg/j (par OMS, 1994)
Basé sur une étude de 2 ans chez le rat par gavage, avec un NOAEL= 60 mg/kg/j, un SF=500 (10 pour l'extrapolation interespèces, 10 pour sous-populations humaines sensibles, 5 pour l'incertitude quant aux effets carcinogènes) [11]

VTR dermale à seuil : aucune VTRdermale n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.

VTR inhalation à seuil :
Prov. TCinhalation (à seuil) = 0,01 mg/m^3 air (par Health Canada, 1991)
Basé sur un LOAEL=341 mg/m3 air (étude de 24 semaines par inhalation chez le rat, avec effets sur le foie, les surrénales et les reins [Dilley et al, 1977], ajusté en fonction du temps pour donner un NOAEL= 50 mg/m3, et en utilisant un SF=5000 (10 pour les variations inter-espèces, 10 pour les variations intra-espèces, 5 pour l'utilisation de LOAEL plutôt que LOAEL (les effets n'étaient que modérément indésirables), 10 pour étude subchronique et limites de l'étude) [5]
TCA inhalation (à seuil) provisoire= 0,5 mg/m^3 air (par RIVM, 2000)
Basé sur la même étude que celle utilisée par Health Canada, [Dilley et al., 1977] mais sans ajustement temporel mais en utilisant un SF=1000 (10 pour les variations inter-espèces, 10 pour les variations intra-espèces, 10 pour l'extrapolation temporelle) [5]
RfC inhalation (à seuil) = 1 mg/m^3 air (par OEHHA, 2003)
Basé sur une étude par inhalation sur 2 géné. chez le rat, avec un NOAEL= 50ppm (= 13 ppm ajusté en fonction du temps et ajusté à l'homme = 26 ppm) SF=100 (10 pour l'extrapolation interespèces, 10 pour sous-populations humaines sensibles,) [10, 11]
(calcul : 26 ppm x 1/100 x =0,3 ppm = 1 mg/m^3 air)
RfC inhalation (chronique)= 0,05 mg/m^3 air (RAIS, US EPA, 2006)

La RfD orale retenue pour les calculs est celle de l'US-EPA, soit 0,02 mg/kg/j. Les données de base utilisées sont de mailleures qualité que celles des autres études.

Aucune VTR dermale n'a été établie par une autorité compétente, et l'on ne dispose pas de données toxicologiques adaptées pour établir une telle valeur.

La RfD inhalation choisie pour les calculs de risques est celle de Health Canada (= 0,01 mg/m^3 air) : l'étude de base est la même que celle utilisée par le RIVM, mais un facteur d'incertitude supérieur a été utilisé pour prendre en compte l'utilisation d'une LOAEL.

VTR sans seuil de dose

Aucune valeur VTR sans seuil n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.
TD50 (rat, mâle, foie) : 247 mg/kg/j [8]
Risque particulier de cancer : 10E-04 0,049 mg/kg/j
Risque particulier de cancer : 10E-05 0,005 mg/kg/j
Risque particulier de cancer : 10E-06 0,0005 mg/kg/j [8]

DONNEES ECOTOXICOLOGIQUES :

LC_{50}, Poisson :	7,4 - 91 mg/l (96h) [2, 3] 10,3 mg/l (28 jours) [2]
LC(faible), Poisson :	6,2 - 18 mg/l (96h) [2]
LC_{50}, Daphnie :	16 – 19,9 mg/l (48 h) [2]
LC(faible), Daphnie :	6,25 mg 7l = NOEC (48h) [2] NOEC= 2,5 mg/l (21 jours) [2] NOEC= 0,32 mg/l (16 jours) [2]
EC_{50}, Algues :	12,5 mg/l (96h) [2]
EC_{50}, Bactéries :	20 mg/l (24 h) [2]
Plantes terrestres (EC50) :	0-0,1 mg/kg (Eisenia, 48h) [2]
Bio-, photodégradation :	Demi-vie de photodégrad. = 0,6 – 7,5 jours [2, 3] intrinsèquement biodégradable (50% en 20 j) [2] dans le sol : >240 jours [3]
Demi-vie dans l'eau :	75 – 150 jours [2, 3]
Bioaccumulation :	0,25 – 450 [3]
PNECeau	0,032 mg/l [11] basé sur le NOEC égal à 0,32 mg/l (étude de 16 jours, daphnies) et en appliquant un SF= 10
PNECsol	0,0001 mg/kg (basé sur Eisenia, avec SF=100)

US EPA, Absorption quotidienne acceptable (ADI) : 1,008 mg/personne/7jours (3)

US EPA Norme eau potable :	0,1 mg/l (1993) (3)
Californie, Norme eau potable :	0,2 mg/l (2003)
Seuil de perception olfactive dans l'air :	0,2 ppm (2003) (10)

REFERENCES :

(1) CHEMIDPLUS: http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus /ProxyServlet?objectHandle=DBMaint&actionHandle=default&nextPage=jsp/chemidlite/ResultScreen.jsp&TXTSUPERLISTID=000108907

(2) IUCLID Data Set : http://ecb.jrc.it/IUCLID-DataSheets/108907.pdf http://ecb.jrc.it/esis/index.php?GENRE=CASNO&ENTREE=108-90-7

(3) TOXNET HSDB: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+hsdb:@term+@rn+@rel+108-90-7

(4) TOXNET IRIS: : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+iris:@term+@rn+108-90-7

(5) TOXNET ITER : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+iter:@term+@rn+@rel+"108-90-7"

(6) ATDSR Toxprofile: http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp131.html

(7) NTP TR-261: http://ntp-apps.niehs.nih.gov/ntp_tox /index.cfm?fUTILISATION action =abstracts.abstract&chemical_name =Chlorobenzene&cas_no=108-90-7&study_no=C54886&test_type=Long-Term&study_length=2%20Years &abstract_url=0706D0A9-EA0B-A103-B5B2CA2F7B2B4B38&next=longtermbioassaydata.datasearch

(8) Carcinogen Potency Database (Berkeley): http://potency.berkeley.edu/chempages/CHLOROBENZENE.html

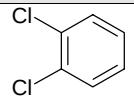
(9) INRS: Fiche Toxicologiques No. 23 : http://www.inrs.fr/

(10) OEHHA California (2003) : http://www.oehha.ca.gov/water/phg/pdf/ph4chlorobenzene92603.pdf

(11) INERIS Fiche Toxicologiques (2005): http://chimie.ineris.fr/en/LesPDF/MetodExpChron/chlorobenzene.pdf

(12) US EPA IRIS : http://www.epa.gov/IRIS/subst/0399.htm

6.1.2. 1,2-Dichlorobenzène

Formule chimique	N°CAS	Toxicité
 $C_6H_4Cl_2$	95-50-1	Toxicité hépatique et rénale, irritant et sensibilisant, chlorane

SYNONYMES :

O-chlorobenzène, 2-dichlorobenzène

UTILISATION :

Utilisé comme herbicide, insecticide et intermédiaire dans la synthèse des colorants et autres produits chimiques.

LIMITES D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE :

ACGIH TLV 8h-TWA) : 25 ppm (= 152 mg/m^3 air) (2001)
Valeur MAK Allemagne: 10 ppm (= 61 mg/m3 air (2003)
Valeur MAK Allemagne : valeur Bat : 0,140 mg/l sang à la fin (2003)
RU OES: 306 mg/m^3 air (15 min) [(3)]
Allemagne (classe de dangerosité pour l'eau) : 2
France (8h TWA): 20 ppm (=122 mg/m^3 air) [(9)]

GRANDEURS PHYSICO-CHIMIQUES CARACTERISTIQUES ET COMPORTEMENT ENVIRONNEMENTAL

Solubilité	156 mg/l (25°C) [1]
Masse moléculaire :	147,001 gm/mol
Densité/eau	1,298 gm/cm3 (20°C) [3]
Point de fusion	- 16.7 °C [1, 3]
Point d'ébullition	180 °C [1]
Pression de vapeur	1,36 mm Hg (25°C) [1], 1,4 hPa (20°C) [3]
log Pow	3,43 [1]
Constante de Henry :	1,92 E-03 atm m^3/mole (25°C) [1]
pKa Constante de dissoc.	
Formule brute	C1=CC=C(C(=C1)Cl)Cl
1ppm	6,1 [1]
Densité de vapeur	5,05 [4]
Demi-vie atmosphérique	38 jours [4]

CLASSIFICATION ET ETIQUETAGE :

UE : Xn; R22 - Xi; R36/37/38 - N; R50-53
IARC : non classifiable comme carcinogène humain (Groupe 3) (1999) [4, 8]
US-EPA: non classifiable comme carcinogène humain Groupe D (2001) [4]

TOXICOLOGIE :

Le dichlorobenzène est métabolisé principalement pour former le 4,5-dihydroxy-catéchole et le 3,4-dichlorophénol. [3]

Cancérogénicité : non carcinogène [7]

Mutagénécité : dans l'ensemble, non mutagène

Tératogénicité : non tératogène

Toxicité vis à vis de la reproduction : non toxique pour la reproduction

Effets locaux : irritant pour la peau et les yeux [3]
Chloracné
Sensibilisant cutané [3]

Effets toxiques :

DONNEES TOXICOLOGIQUES :

TD(faible) Subchronique, Orale : inhalation (rat): 6-7 mois, 7h/j, 5j/s, 569 mg/m^3 air: (= NOAEL) [3]
inhalation (rat, 9 mois): réduction de l'activité réflexe (CNS) à 1 mg/m^3 air [3]
0rale (rat) 6 mois : poids du foie et des reins, NOAEL= 18,8 mg/kg/j [3]
90 jours rat (gavage): NOAEL=25 mg/kg/j [3]
13 semaines rat (gavage): poids du foie, paramètres sériques, nécrose hépatocellulaire : LOAEL=30 mg/kg/j [3]
9 mois, rat, gavage: 0.001 mg/kg/j = NOEL. (moelle osseuse, sang, effets sur les surrénales) [3]
Inhalation chez lapin et singe (6 mois (7h/j, 5j/s) pas d'effets indésirables, NOAEL= 569 mg/me air [3]

TD(faible) Aiguë, orale :

LD_{50}, Orale : 500 - 2138 mg/kg (rat) [1, 3]
500 mg/kg (lapin) [1]
4386 mg/kg (souris) [1]
2000 mg/kg (cobaye) [1]

TD(faible) Aiguë, cutanée :

LD_{50}, Cutanée : > 10000 mg/kg (lapin) [1]
LC50, Inhalation : LCfaible= 821 ppm (rat, 7h) [1]
1532 ppm (=9380 mg/m3 air) (rat, 6h) [3]

TD (faible) Cancérogénicité : étude de 103 semaines, rat (gavage) : non carcinogène [2]
LOAEL=60 mg/kg/j [3, 4, 7]
étude de 103 semaines, souris (gavage) : négatif e [2, 3]
LOAEL= 60 mg/kg/j (effets rénaux) [3, 4, 7]

TD(faible) Tératogénicité :	inhalation (rat) pendant 6-15 jours de gestation. Pas d'effet tératogène [3] Idem pour l'utilisation orale chez le rat [3]
Toxicité pour la reproduction :	Inhalation sur 2 générations (rat) : réduction du poids corporel, effets hépatiques et rénaux ; LOAEL= 305 mg/m3 air, pas d'effet sur la reproduction [3]
Mutagénécité chez les bactéries :	Test de Ames : négatif e [2, 3]
Autres bactéries :	négatif [3]
Mutagénécité cellules animales :	Aberration chrom. : négatif [3] Test HGPRT (mutations de gènes): négatif [3]
Mutag. "in vivo" :	Aberrations chrom. chez le rat (moelle osseuse) négatif [3] Test chez la drosophile en fonction du sexe : négatif [3] Test micro-noyaux : positif / négatif [3]

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE :

VTR à seuil de dose

<u>DJTorale (à seuil) = 0,09 mg/kg/j</u> (par IRIS, US-EPA, 1991, RfDoral)
Basé une étude de 2 ans chez le rat (NTP, 1985) orale (gavage) ; NOAEL = 120 mg/kg/j (effets rénaux et hépatiques) avec SF=1000 [5]. (10 pour l'extrapolation inter-espèces, 10 pour les sous-populations humaines sensibles, 10 pour la qualité de l'étude)
MRL, orale chronique (à seuil) = 0,4 mg/kg/j (par ATDSR, 2004)
Basé sur une étude de carcinogénicité de 2 ans chez la souris avec NOAEL=60 mg/kg/j (43 mg/kg/j ajusté), avec SF= 100 (10 pour extrapolation inter-espèces, 10 pour les sous-populations humaines sensibles), avec effets rénaux à des conc. supérieures (NTP, 1985) [5]
TDI oral (à seuil) = 0,43 mg/kg/7 j (par Health Canada, 1991)
Basé sur une étude de carcinogénicité sur 2 ans chez la souris, avec NOAEL de 60 mg/kg/j (43 mg/kg/j ajusté), avec SF= 100 (10 pour l'extrapolation inter-espèces, 10 pour les sous-populations humaines sensibles), avec effets rénaux à des conc. supérieures (NTP, 1985) [5]

TDI oral (à seuil) = 0,43 mg/kg/j (par RIVM, 2000)
Basé sur une étude de carcinogénicité sur 2 ans chez la souris avec un NOAEL=60 mg/kg/j (43 mg/kg/j ajusté), avec SF= 100 (10 pour extrapolation inter-espèces, 10 pour les sous-populations humaines sensibles), avec effets rénaux à des conc. supérieures (NTP, 1985) [5]

VTR dermale à seuil : aucune VTRdermale n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.

VTR inhalation à seuil :
<u>TCA inhalation (à seuil) provisoire= 0,6 mg/m^3 air</u> (par RIVM, 2000)
Basé sur plusieurs études d'inhalation subchroniques avec NOAEL général = 290 mg/m3 air (60 mg/m3 ajusté en fonction du temps et des espèces) avec effets critiques sur le système nerveux central. Un SF=100 est appliqué (10 pour l'extrapolation interespèces, 10 pour les sous-populations humaines sensibles) ; Hollingworth et al., 1958).

VTR inhalation = 0.2 mg/m3 air (par RAIS, 2006) [10]
Basée sur des données de l'US-EPA, actuellement non disponibles pour le public

La DJT orale retenue est celle del'US-EPA (=0,09 mg/kg/j) basée sur une étude de bonne qualité pendant 2 ans sur des souris.

La RfD inhalation retenue est celle citée par RAIS. La valeur du RIVM est provisoire et n'a pas été utilisée.

VTR sans seuil de dose

Aucune VTR sans seuil n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu. Ces valeurs ne sont pas nécessaires car la substance n'est ni mutagène ni carcinogène.

DONNEES ECOTOXICOLOGIQUES :

LC_{50}, Poisson :	5,2 mg/l (96 h) [3]
LC(faible), Poisson :	NOEC= 0,37 mg/l (14 j) [3]
LC_{50}, Daphnie :	1,7 mg/l (24 h) [3]
LC(faible), Daphnie :	NOEC = 0,63 mg/l (21 jours reproduction) [3]
EC_{50}, Algues :	14 mg/l (48 h) [3] EBC_{10}= 3.0 mg/l (même étude)
EC_{50}, Bactéries :	250 mg/l (24 h) [3]
Bio-, photodégradation :	Demi-vie photolytique: 53 jours [3] Rapidement biodégradable (58% in 20d) [3]
Bioaccumulation :	BCF=90-560 [3, 4]
Demi-vie dans l'eau :	>1 ans
Demi-vie dans le sol :	> 9 mois [4]
PNECaqua	0,0037 mg/l NOEC poisson), avec SF=100 (10 pour l'absence d'étude à long terme, 10 pour la qualité des données disponibles)

Norme fédérale US eau potable : 0,6 mg/l (1993) [4]
Absorption quotidienne moyenne en NL (1981) :0,007 mg/personne/jour [4]

Le 1,2-dichlorobenzène a été trouvé dans les légumes, le poisson, le lait, les céréales, la viande et l'eau potable [4]

Seuil de perception olfactive (min): 12 mg/m^3 air [4]

RÉFÉRENCES :

(1) CHEMIDPLUS: http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/Proxy Servlet?objectHandle=DBMaint&actionHandle=default&nextPage=jsp/chemidlite/ResultScreen.jsp&TXTSUPERLISTID=000095501

(2) TOXNET CCRIS: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+ccris:@term+@rn+95-50-1

(3) IUCLID Data Set : http://ecb.jrc.it/esis/index.php?GENRE=CASNO&ENTREE=95-50-1. http://ecb.jrc.it/IUCLID-DataSheets /95501.pdf

(4) TOXNET HSDB; http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+hsdb:@term+@rn+@rel+95-50-1

(5) TOXNET IRIS: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+iris :@term+@rn+95-50-1

(6) TOXNET ITER : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+iter:@term+@rn+@rel+"95-50-1"

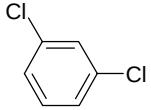
(7) NTP TR-255: http://ntp-apps.niehs.nih.gov/ntp_tox /index.cfm?fUTILISATION action=abstracts.abstract&chemical_name=1%2C2-Dichlorobenzene %20%28O-Dichlorobenzene%29&cas_no=95-50-1&study_no=C54944A &test type=Long-Term&study length=2%20Years&abstract_url=0706B89C-F481-CA0A-7AECAB0C45 EE3FCA &next=longtermbioassay data .datasearch

(8) IARC Monographs, vol 73: http://monographs.iarc.fr /ENG /Monographs /vol73/volume73.pdf

(9) INRS Fiche Toxicologiques no. 73 : http://www.inrs.fr/

(10) RAIS : http://rais.ornl.gov/cgi-bin/tox/TOX_9801

6.1.3. 1,3-Dichlorobenzène

Formule chimique	N°CAS	Toxicité
 $C_6H_4ClNO_2$	541-73-1	Toxique pour le foie et les reins, non mutagène in vivo

SYNONYMES :

m-dichlorobenzène
m-phénylène dichlorure
Benzène, 1,3-dichloro

UTILISATION :

Utilisé dans la production d'herbicides, de fongicides, d'insecticides, de produits pharmaceutiques et de colorants y compris les pigments. [8]

CLASSIFICATION ET ETIQUETAGE

US-EPA	non classifiable comme carcinogène humain (Groupe D) [6]
IARC	Preuves inadéquates/insuffisantes pour classer le composé en carcinogène humain (Groupe 3) (1987)

LIMITES D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE :

Valeur MAK Allemagne -ARW (TRGS 900) : 20 mg/m^3 air (H) (2006) [2]
Allemagne, classe de dangerosité pourl'eau : 2

GRANDEURS PHYSICO-CHIMIQUES CARACTERISTIQUES ET COMPORTEMENT ENVIRONNEMENTAL

Solubilité	125 mg/l (25°C) [1]
Masse moléculaire :	147,03 [6]
Densité/eau	1.29 gm/cm^3 (20°C) [3]
Point de fusion	- 24,8°C [1, 3]
Point d'ébullition	173 °C [1, 3]
Pression de vapeur	2,15 mm Hg (25°C) [1] / 1,8 hPa (20°C) [3]
log Pow	3,53 [1, 3]
Constante de Henry :	2.63 E-03 atm m^3(mole (25°C) [1]
pKa Dissoc. Constant	2,47 [8]
SMILES Code	c1c(cccc1Cl)Cl
1ppm	6,01 [8]
Densité de vapeur	5,18
Demi-vie atmosphérique	22 jours [6]

TOXICOLOGIE

Le m-dichlorobenzène est rapidement absorbé par la peau, par inhalation et par les voies gastro-intestinales, il est métabolisé dans le foie pour former principalement le 3,5-dichlorophénol et la 3,5-dichlorophényl méthylsulfone et l'excrétion s'effectue principalement par voie urinaire. [2, 6] Des adduits de glutathion ont été observés.

La comparaison des trois isomères du DCB eu égard à la toxicité hépatique et rénale a montré que le 1,3-DCB est le moins toxique des trois isomères. [7] La demi-vie biologique du m-DCB chez les mammifères est d'environ 4.4 heures [6]

Cancérogénicité : carcinogénicité peu probable

Mutagénécité : non mutagène

Tératogénicité : non tératogène

Toxicité vis à vis de la reproduction : non toxique pour la reproduction

Effets locaux: irritant pour la peau, les yeux et les muqueuses [2]

Effets toxiques : toxicité hépatique et rénale [2]

DONNEES TOXICOLOGIQUES

TD(faible) Subchronique, orale :	28 jours, rat, orale : NOAEL= 20 mg/kg (poids du foie, induction enzymatique) [2] 90 jours, rat (gavage) : réduction du pc, augmentation du foie et des taux de cholestérol) LOAEL= 9 mg/kg/j (McCauley) [3] 10 jours, rat (gavage): LOAEL= 147 mg/kg/j (McCauley) [4]
TD(faible) Aiguë, orale :	
LD_{50}, orale :	580 – 2306 mg/kg (rat) [2, 3]
TD(faible) Aiguë, cutanée :	
LD_{50}, Cutanée :	
LC_{50}, Inhalation :	> 17600 mg/m3 air (rat, 4h) [2, 3]
TD (faible) Cancérogénicité :	pas de donnée disponible
TD(faible) Tératogénicité :	non tératogène chez le rat [2, 3] (jusqu'à 200 mg/kg , gavage)
Toxicité pour la reproduction :	pas de donnée disponible
Mutagénécité chez les bactéries :	Test de Ames : négatif [2, 3, 5] Saccharomyces & Aspergillus : mutagène [2]
Mutagénécité cellules animales :	lymphocytes humains, UDS : négatif [2]
Mutag. "in vivo" :	Aberration chromos hamster. : négatif [2, 3] Micro-noyaux souris : équivoque [2] Aucune activité tumorigène observée [2]

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE :

VTR à seuil de dose

DJT orale à seuil :

MRLorale (à seuil) (aiguë)= 0,4 mg/kg/j (par ATDSR, 2006) [8]
Basé sur une étude de 10 jours par gavage oral chez le rat (McCauley etal, 1995) avec un NOAEL = 37 mg/kg/j, et un LOAEL= 147 mg/kg/j. Une analyse BMD a été utilisée, donnant une valeur de 36,32 mg/kg/j et en appliquant un SF=100 (10 pour l'extrapolation inter-espèces, 10 pour les sous-populations humaines sensibles).

MRLorale (à seuil) (intermédiaire)= 0,02 mg/kg/j (par ATDSR, 2006) [8]
Basé sur une étude sur 90 jours chez le rat (gavage) (by McCauley, 1995), avec un NOAEL of 9 mg/kg/j. Une analyse BMD a été réalisée, donnant une valeur de 2.10 mg/kg/j et en appliquant un SF= 100 (10 pour l'extrapolation inter-espèces, 10 pour les sous-populations humaines sensibles).

DJT oral = 0,02 mg/kg/j (par US-EPA (IRIS), 1993) [9]
Des capsules contenant des doses de 27,25 ; 54,5 ; ou 272,5 mg/kg/j ont été administrées par voie orale à des chiens (beagle males et femelles) 5 jours par semaine pendant 13 semaines. NOAEL = 27,25 mg/kg/j, LOAEL = 54,5 mg/kg/j. Décès, perte de poids corporel, modifications hématologiques, et de la composition de l'urine, altérations pathologiques dans le foie (hyperplasie dans le canal biliaire, altérations cytologiques, et infiltrations de leucocytes dans le tissu conjonctif), des reins, de la muqueuse gastrointestinale et les tissus hematopoietiques ont été observés à 272.5 mg/kg/j (1971). Le NOAEL ajusté était de 19 mg/kg/j. SF=1000.

VTR dermale à seuil : aucune VTR dermale n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.

VTR inhalation à seuil : aucune VTRinhalation n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu. Par conséquent, le GIDRB a utilisé la valeur VTRinhal du 1,2-DCB comme le pire des cas.

DJTinhalation (à seuil) provisoire= 0,6 mg/m^3 (par GIDRB, 2007)
D'après la TCA inhalation (à seuil) provisoire= 0.6 mg/m3 air (par RIVM, 2000) qui est basée sur plusieurs études d'inhalation subchroniques avec un NOAEL général = 290 mg/m3 air (60 mg/m3 ajusté en fonction du temps et des espèces), A SF=100 (10 pour l'extrapolation interespèces, 10 pour les sous-populations humaines sensibles); effets sur la rate, Hollingworth et al., 1958).

La VTR orale retenue est celle de l'US-EPA (= 0,02 mg/kg/j), qui est basée sur des données adaptées tirées d'une etude subchronique sur des chiens. Elles est identique à celle de l'ATDSR.

La VTR inhalation retenue est celle établie par le GIDRB, sur la base de la TCA inhalation du RIVM. Elle est basée sur plusieurs études subchroniques sur des rongeurs.

VTR SANS SEUIL DE DOSE

Aucune VTR sans seuil n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu. Comme le composé ne présente pas de potentiel mutagène ou carcinogène évident, aucune de ces valeurs ne peut être calculée.

DONNEES ECOTOXICOLOGIQUES :

LC_{50}, Poisson :	8,03 mg/l (96h) [3] 7,36 mg/l (96h) [3]
LC(faible), Poisson :	NOEC = 4,2 mg/l (96h) [3] NOEC = 1 mg/l (33-jours, stade de vie précoce) [3]
LC_{50}, Daphnie :	1,4 mg/l (16 jours) [3]
LC(faible), Daphnie :	NOEC = 0,3 mg/l (16-d) [3] NOEC =0,69 mg/l (21 j, reproduction) [3]
EC_{50}, Algues :	149 mg/l (96 h) [3] NOEC= 41 mg/l (96 h) [3]
Chironomus tentans	NOEC= 0,0367 mg/l (96h) [3]
EC_{50}, Bactéries :	130 mg/l (24 h) [3]
Bio-, photodégradation :	Photodégradation t/2=10,6 - 37 j [3] Rapidement biodégradable (>60% en 7 jours [3]
Bioaccumulation :	BCF = 58-740 [3]
Demi-vie dans l'eau :	>90 jours
PNECeau	0,03 mg/l (Daphnies, 21 jours reprod. et SF=10 pour variation inter-espèces)

USA : On estime que l'absorption quotidienne de 1,3-DCB est de 0,8-1,1 µg/personne/jour [6]

Norme fédérale US eau potable :	0,6 mg/l (1987) [6]
Norme eau potable, Floride :	0,01 mg/l (1993) [6]

REFERENCES

(1) CHEMIDPLUS: http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/ProxyServlet?objectHandle=DBMaint&actionHandle=default&nextPage=jsp/chemidlite/ResultScreen.jsp&TXTSUPERLISTID=000541731

(2) BAUA Begründung der Arbeitsplatzkonzentration : http://www.baua.de/nn_38856/sid_91D3176B591139B1E235705DDE583C3A/nsc_true/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/pdf/900/900-1-3-dichlorbenzol.pdf.

(3) IUCLID Data Set: http://ecb.jrc.it/esis/index.php ?GENRE=CASNO&ENTREE=541-73-1. http://ecb.jrc.it/IUCLID-DataSheets /541731.pdf

(4) McCauley, PT. Et al. (1995) Drug Chem. Toxicol. 18 (2-3), 201 – 221.: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=7497912&itool=iconabstr&query_hl=5&itool=pubmed_docsum

(5) TOXNET CCRIS: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search /r?dbs +ccris:@term+@rn+541-73-1

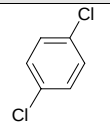
(6) TOXNET HSDB: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs +hsdb:@term+@rn+@rel+541-73-1

(7) Valentovic, MA. Et al. (1993). J. Appl. Toxicol. 13(1), 1-7: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=8440869&itool=iconabstr&query_hl=5&itool=pubmed_docsum

(8) ATDSR Toxicol. Profile for Dichlorobenzenes: US Dept of Health and Human Services. (August 2006). (Agency for Toxic Substances and Desease Registry).

(9) IRIS, 1,3-dichlorobenzene : http://www.epa.gov/ncea/iris/subst/0399.htm http://nlquery.epa.gov/epasearch/epasearch?typeofsearch=area&querytext=1%2C3dichlorobenzene&submit=Go&fld=nceawww1&areaname=IRIS&areacontacts=http%3A%2F%2Fwww.epa.gov%2FSAMPLECONTACTS.HTML&areasearchurl=&result_template=http%3A%2F%2Fwww.epa.gov%2Fncea%2Firis%2Fsearch_templates%2Firis.xsl&filter=samplefilt.hts

6.1.4. 1,4-Dichlorobenzène

Formule chimique	N°CAS	Toxicité
 $C_6H_4Cl_2$	106-46-7	Carcinogène chez les rongeurs, non mutagène, Effets hépatiques et rénaux, anémie.

SYNONYMES

p-dichlorobenzène
4-dichlorobenzène
Chlorure de p-chlorophényle
Dichlorure de p-phénylène

UTILISATION

Intermédiaire dans la production de colorants et de pigments. C'est également un insecticide, biocide, rafraîchisseur d'air et blocs pour toilettes. [3]

LIMITES D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE

Danemark : 8 h-TWA	60 mg/m^3 air (2003)
USA (ACGIH, 8 h-TWA):	60 mg/m^3 air (2001)
Valeur MAK Allemagne :	300 mg/m^3 air [3]
France, VME:	4,5 mg/m^3 air [13]
France, pesticides :	0,0001 mg/l eau pour la population générale [13]
ACGIH TLV (8h-TWA) :	10 ppm (= 60 mg/m^3 air) (2004)
RU OES (8h-TWA) :	150 mg/m^3 air (1999)
UE TWA :	122 mg/m^3 air (DIR 2000/39/CE)

CLASSIFICATION ET ETIQUETAGE :

UE (2004):	Xi; R36 - Carc. Cat. 3; R40 - N; R50-53
IARC :	Carcinogène pour l'animal, groupe 2B (1998) [3, 9]
ACGIH :	A3 carcinogénicité animale confirmée (2005) [9]

GRANDEURS PHYSICO-CHIMIQUES CARACTERISTIQUES ET COMPORTEMENT ENVIRONNEMENTAL

Solubilité	81,3 mg/ (25°C) [1]
Masse moléculaire :	147,01 [3]
Densité/eau	1,25 – 1,46 gm/cm3 (20°C) [3]
Point de fusion	52,7 °C [1]
Point d'ébullition	174 °C [1]
Pression de vapeur	1,74 mmHg (25°C) [1]/1,33 hPa (58°C) [3]
log Pow	3,44 [1]
Constante de Henry :	2,41E-03 atm m3/mole (25°C) [1]
pKa Dissoc. Constant	
Formule brute	C1(CCC(Cl)CC1)Cl [1]
1ppm	6,01 mg/m3 [3]
Densité de vapeur	5,08 [9]
Demi-vie atmosphérique	33-50 jours [3]

TOXICOLOGIE

L'absorption par voie orale est pratiquement complète alors que l'absorption par inhalation est faible, l'absorption dermique est sensée être minime [3]. Le 1,4-DCB est distribué principalement dans les tissus adipeux, le 1,4-DCB est principalement métabolisé par hydroxylation en conjugués de sulfate et de glucuronide de 2,5-dichlorophénol, mais également en 2,5-dichlorophénol libre (2,5-DCP) et 2,5-dichlorohydroquinone (2,5-DCHQ). 95 % de la substance sont éliminés en 5 jours (y compris ses métabolites) via l'urine. Il se lie de façon covalente aux protéines, modifiant ainsi les activités enzymatiques dans les microsomes et le sang. [3]

Il peut également agir comme inducteur des enzymes hépatiques associé à la prolifération de peroxisomes.
Il peut également entraîner la prolifération de cellules tubulaires hépatiques et rénales sans nécrose [3].

La néphropathie est due à la liaison du 1,4-DCB en alpha-2u-globuline, le complexe entraîne des lésions rénales ; le mécanisme est spécifique au rat et n'est pas pertinent pour l'homme. [3]

La 2,5-dichloroquinone a été identifiée comme métabolite chez les rongeurs ; ce métabolite présente un faible potentiel de déclenchement d'aberrations chromosomiques et d'adduits d'ADN. [3]

L'absorption par inhalation est d'environ 20 % de la dose, par voie orale, elle est d'environ 100% [13]

Cancérogénicité : carcinogène chez les rongeurs [11]

Mutagénécité : pas de potentiel mutagène significatif (EU CMR meeting, 2003)

Tératogénicité : non tératogène (EU RA)

Toxicité vis à vis de la reproduction : non toxique pour la reproduction (EU RA)

Effets locaux: irritant pour la peau et les yeux et les muqueuses [3, 13]
peut être faiblement sensibilisant pour la peau, [3]

Effets toxiques : toxicité hépatique et rénale, effets sur la rate et les glandes surrénales, inducteur mixte de type hépatique, effets sur le système nerveux, peut provoquer une jaunisse chez l'homme[6]
Anémie [13]

DONNEES TOXICOLOGIQUES :

TD (faible) Subchronique, Orale : étude de toxicité orale sur 90 jours, chez le rat : NOAEL=600 mg/kg/j (avec effets sur les reins, la rate et effets lymphoïdes à des doses supérieures [NTP, 1987] [3]
études de toxicité orale de 90 jours chez le rat : NOAEL=300 mg/kg/j (avec effets rénaux)[NTP, 1987] [3]
étude de toxicité orale de 28 jours chez le rat : néphropathie tubulaire avec nécrose cellulaire. LOAEL=75 mg/kg/j (avec effets spécifiques au sexe) [3]

chez le rat. Etude de 2 ans, voie orale chez le rat : LOAEL=150 mg/kg/j avec néphropathie à des doses supérieures [NTP, 1987] [3]
études de 90 jours, voie orale chez la souris : NOAEL= 337 mg/kg/j avec hypertrophie hépatique [NTP, 1987] [3]
étude de 2 ans par voie orale, souris : LOAEL= 300 mg/kg/j (non carcinogène) [3]
étude de 1 an chez le chien : jusqu'à 150 mg/kg/j:
tous les animaux sont morts en cours d'étude, augmentation du poids du foie, effets sanguins, NOAEL= 10 mg/kg/j[3]
étude d'inhal. 90 jours chez la souris : NOAEL=120 ppm [4]

TD(faible) Aiguë, orale : 70 mg/kg (homme, v.orale) = LD faible [3]

LD_{50}, orale : 500 – 2000 mg/kg (rat) [1, 3, 9]
2830 mg/kg (lapin) [1, 13]
2950 mg/kg (souris) [1, 13]

TD (faible) Aiguë, Cutanée : 200 mg/kg (homme, TD faible) [1]
300 mg/kg=NOAEL (21 jours, rat) aucun effet [3]

LD_{50}, Cutanée : >6000 mg/kg (rat) [1, 3, 9]
>2000 mg/kg (lapin) [1]
5145 mg/kg (souris, sous-cutanée) [1]

LC_{50}, Inhalation : 12000 mg/m3 air (rat, 4 h) [1, 3]
37000 mg/m3 air (chat, 0.5h) [1]
étude d'inhalation chez le rat, sur 76 semaines (5h/j, 5j/s): augmentation du poids du foie et des reins, hépatocytes, hyperplasie. NOAEL = 75 ppm (soit 450 mg/m^3 air) [3]

TD (faible) Cancérogénicité : étude de 2 ans par inhalation chez le rat : NOAEC=75 ppm , pas de tumeurs[3, 5]
étude de 2 ans chez la souris, inhalation (6h/j, 5j/s) : NOAEC=75 ppm (effets sur le foie et carcinomes hépatiques chez la souris mâle et femelle);
TD(faible) = 75 ppm [3, 5]

	étude de carc. de 2 ans chez le rat, orale : augmentation des adénocarcinomes et leucémies mononucléaire chez le mâle, mais pas chez la femelle TD(faible) égal à 150 mg/kg/j) [3, 9] étude carc. de 2 ans chez la souris, orale : carcinomes hépatocellulaires et tumeurs des surrénales chez la souris mâle et femelle. TD(faible)=300 mg/kg/j [3, 9]
TD(faible) Tératogénicité :	non tératogène chez le rat. NOAEL de 508 ppm (inhalation), dose la plus élevée testée [3] étude de tératogénicité orale chez le rat : NOAEL(develop.) = 250 mg/kg/j, NOAEL (maternel)= 250 mg/kg/j, non tératogène [3]
Toxicité pour la reproduction :	étude de reproduction sur 2 génération chez le rat (6h/j, 5j/s) (inhalation) : Develop. NOAEL=211 ppm, LOAEL général)= 66 ppm. Pas d'effet sur la reproduction aux concentrations maternelles non toxiques [3] étude sur 2 gén. chez le rat par gavage: NOAEL(develop.) = 90 mg/kg/j, NOAEL (fertilité)=270 mg/kg/j [3]
Mutagénécité chez les bactéries :	Test de Ames : négatif [3] Test Saccharomyces : positif [3]
Mutagénécité cellules animales :	Réparation ADN : négatif [3] Test induit pas hôte (souris) : négatif [3] Test UDS : négatif [3] Test mutation gén. : négatif [3, 9] Test micro-noyaux : équivoque [3]
Mutag. "in vivo" :	Test drosophile : non mutagène [3] Test adduit ADN in vivo : négatif [3] Aberration chrom.: négatif [3] Test micronoyaux : négatif et positif [3, 8] Test létal dominant : négatif [3, 9]

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE :

VTR à seuil de dose

VTR orale à seuil :

<u>MRL orale (à seuil) chronique= 0,07 mg/kg/j</u> (par ATDSR, 2006)
Basé sur les études chroniques sur le rat et la souris (NTP, 1987) avec un LOAEL= 150 mg/kg/j. Un $BMDL_{10}$ (=7.0 mg/kg/j) a été calculé et un SF=100 (10 pour l'extrapolation interespèces et 10 pour les sous-populations humaines sensibles) ont été appliqués. Les effets critiques concernaient le foie [6]

DJT orale (à seuil) = 0,107 mg/kg/j (par OMS, 2004)
Basé sur une étude de toxicité chronique chez le rat [NTP, 1987] avec un LOAEL= 150 mg/kg/j, en utilisant un SF= 1000 (10 pour l'extrapolation interespèces, 10 pour les sous-populations humaines sensibles, 10 pour l'extrapolation de LOAEL à NOAEL) et correction pour la taille de l'organisme[13]

TDI oral (à seuil) = 0,1 mg/kg/j (par RIVM, 2001)
Basé sur une étude de 1 ans chez le chien, avec un NOAEL=10 gm/kg/d, et en appliquant un SF=100 (10 pour l'extrapolation interespèces, 10 pour les sous-populations humaines sensibles) [13]

TDI oral (à seuil) = 0,078 mg/kg/j (par Health Canada, 1993)
Basé sur une étude par inhalation sur 78 semaines chez la souris, avec un NOAEL=450 mg/m3 air, et un SF=500 (10 pour l'extrapolation interespèces, 10 pour les sous-populations humaines sensibles, 5 compte tenu du fait que la substance est carcinogène), et des calculs appropriés[14]
(450 x 5/24 x 5/7 x 0.144 x4 x 1/500 = 0.078)

VTR dermale à seuil : aucune VTR dermale n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.

DJT inhalation à seuil :.

<u>MTR inhalation chronique = 0,01 ppm (=0,06 mg/m^3 air)</u> (par ATDSR, 2006)
Basé sur l'étude chronique par inhalation japonaise avec un NOAEL=20 ppm (=120 mg/m3 air), et des calculs appropriés (BMC) et un SF=30[6]

RfC inhalation (à seuil) = 0,80 mg/m^3 air (US EPA IRIS, 1996)
Basé sur une étude de reproduction par inhalation (2 générations) chez le rats, avec un NOAEC = 301 mg/m3 air, et un SF= 300 (10 pour l'extrapolation interespèces, 10 pour les sous-populations humaines sensibles, 3 pour l'extrapolation de l'exposition sub-chronique à chronique) [13, 16]

TCA inhalation (à seuil) = 0,67 mg/m^3 air (par RIVM, 2001)
Basé sur une étude chronique par inhalation chez le rat (76 semaines) avec un NOAEL = 450 mg&m3 air, et en appliquant un SF=100 (10 pour l'extrapolation interespèces, 10 pour les sous-populations humaines sensibles) et en utilisant des calculs pour l'ajustement temporel. [13]
(450 x 5/24 x 5/7 x 1/100 =0,67 mg/m^3 air) [13]

REL inhalation (à seuil) = 0,80 mg/m^3 air (par OEHHA, 2003)
Basé sur les valeurs US EPA et calculs [13]

La VTR retnue est celle de l'ATSDR (2006, 0,07 mg/kg/j, qui est basée sur une etude NTP de toxicité sur la vie entière sur des souris.

La VTR inhalation retenue est celle de l'ATDSR (2006 ; 0,06 mg/m^3 air), basée sur une étude d'exposition la vie entière sur des souris, avec un effet sur le foie. La valeur est 10 fois inférieure à celle des autres organismes en raison d'un NOAEL nettement inférieur dans cette étude particulière.

VTR sans seuil de dose

Voie orale :
ERUo = 0,024 (mg/kg/j)$^{-1}$ (RAIS)
Risque unitaire (oral) : 6,8.10^{-10} (mg/L)$^{-1}$ (EPA , 1995) [15]

TD_{50} : 644 mg/kg/j (rat, mêle, reins); 398 mg/kg/j (souris M&F, foie) [11]
Risque particulier de cancer à 10E-04: 0,0796 mg/kg/j
Risque particulier de cancer à 10E-05: 0,008 mg/kg/j
Risque particulier de cancer à 10E-06: 0,0008 mg/kg/j

Voie dermale : ERUdermal = 0.267 (mg/kg/j)$^{-1}$ (RAIS)

Voie inhalation :
ERU inhalation = 0,011 (mg/m^3)$^{-1}$ air (par OEHHA, 2002) [10]
Basé sur des études orales la vie durant chez le rat et la souris [NTP, 1987] avec des calculs appropriés pour parvenir à une valeur inhalation ERUi [13]

L'ERU oral retenu est celui du RAIS, basé sur plusieurs études sur des rongeurs. Aucun autre ERU oral n'a été publié.

L'ERU dermal retenu provident de RAIS ; il a été dérivé par calcul à partir de l'ERU oral.

L'ERU inhalation retenu est celui de l'OEHHA (2002), basé sur une étude NTP sur la vie vie entière sur des souris.

DONNEES ECOTOXICOLOGIQUES :

LC_{50}, Poisson :	2.1 – 11.7 mg/l (96h) [3, 9] NOEC (96h)= 5,6 mg/l [3]
LC(faible), Poisson :	14 jours NOEC = 0,44 mg/l [3] 28 jours NOEC= 0,57 mg/l [3] 60 jours NOEC = 0,1 mg/l [3]
LC_{50}, Daphnie :	0,7 mg/l (48h) [3]
LC(l faible), Daphnie :	21 jours NOEC = 0,4 mg/l [3] 28 jours NOEC = 0,22 mg/l [3]
EC_{50}, Algues :	1,6 - 31 mg/l (72h) [3, 13] 28 mg/l (48 h) [3]
EC_{50}, Bactéries :	330 mg/l (12 h) [3]
Ver de terre (LC_{50}):	128 – 615 mg/kg pc (14 jours) [3]
Bio-, photodégradation :	rapidement biodégradable (supérieur à 80% en 28 jours) [3] Demi-vie de photodégrad. = 50 jours [9]
Bioaccumulation BCF:	55-720 (le pire des cas selon UE RA) [3, 9]
Demi-vie dans l'eau :	supérieur à 270 jours [9]
PNECaqua	0,02 mg/l (basé sur NOEC 20 jours, poisson = 0,2 mg/l et SF=10) [3, 13]
PNECsed	0,212 mg/kg pc (basé sur EC_{50} de 13 mg/l de Tanytarsus dissimilis [dans les sédiments] et en utilisant des calculs EUSIS) [3, 13]
PNEC sol	0,096 mg/kg p (basé sur LC50 de Eisenia = 96mg/kg sol, et en utilisant un SF=1000) [3, 13]
PNEC env. marin	0,02 mg/l [7]
Exposition humaine générale :	1 pulvérisation de déodorant dans une salle de bain entraîne un conc. = 0,469 – 0,757 mg/m^3 air [3]
Environ conc.Rhin :	0,19 µg/l (1985) [9]
Norme fédérale US eau potable :	0,075 mg/l 1993) [9]
Norme eau potable, Californie :	0,005 mg/l (1993) [9]

REFERENCES

(1) CHEMIDPLUS: http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/ProxyServlet ?objectHandle=DBMaint&actionHandle=default&nextPage=jsp/chemidlite/ResultScreen.jsp&TXTSUPERLISTID=000106467

(2) IUCLID Dta Set : http://ecb.jrc.it/IUCLID-DataSheets/106467.pdf http://ecb.jrc.it/esis/index.php?GENRE=CASNO&ENTREE=106-46-7

(3) EU Risk Assessment: http://ecb.jrc.it/DOCUMENTS/Existing-Chemicals/RISK_ASSESSMENT/REPORT/14dichlorobenzenereport001.pdf http://ecb.jrc.it/esis/index.php?GENRE=CASNO&ENTREE=106-46-7

(4) Aiso, S. et al. (2005). J. Occup. Health 47(3), 249-260.: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=15953847&itool=iconfft&query_hl=1&itool=pubmed_docsum

(5) Aiso, S. et al. (2005). J. Med. Vet. Sci. 67(10), 1019-29. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=16276058&itool=iconfft&query_hl=1&itool=pubmed_docsum

(6) ATDSR Toxicol. Profile for Dichlorobenzenes: US Dept of Health and Human Services. (August 2006). (Agency for Toxic Substances and Desease Registry).

(7) Boutonnet, JC. Et al. (2004). Environ. Monit.Assess. 97 (1-3), 103-117.: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=15376382&itool=iconabstr&query_hl=1&itool=pubmed_docsum

(8) TOXNET GENE TOX: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+genetox:@term+@rn+@rel+"106-46-7"

(9) TOXNET HSDB: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search /r?dbs+hsdb:@term+@rn+@rel+106-46-7

(10) Air Toxics Hotspots Program Risk Assessment Guideline. PartII: Technical Support Document for Describing Available Cancer Potency Factors. (2002), P 243ff. OEHHA : http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/pdf/TSDNov2002.pdf

(11) Carcinogen Potency Database (Berkeley): http://potency.berkeley.edu/chempages/1%2C4-DICHLOROBENZENE.html

(12) INRS, Fiche Toxicologique No 224 (2004): http://www.inrs.fr/

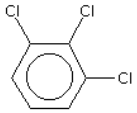
(13) INERIS, http://chimie.ineris.fr/en/LesPDF/MetodExpChron /dichlorobenzene.pdf

(14) Health Canada, priority substance assessment reort on 1,4-dichlorobenzene: http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/alt_formats/hecs-sesc/pdf/pubs /contaminants /psl1-lsp1/1_4_dichlorobenzene/1_4_dichlorobenzene_e.pdf

(15) RAIS Toxicity Profiles: http://rais.ornl.gov/tox/profiles/1_4_dichlorobenzene.doc

(16) EPA IRIS, 1,4-dichlorobenzene: http://www.epa.gov/IRIS/subst/0552.htm

6.1.5. 1,2,3-Trichlorobenzène

Formule structurale	N°CAS	Toxicité
 $C_6H_3Cl_3$	87-61-6	Toxique pour le foie, les reins, la thyroïde Toxique pour l'environnement

SYNOMYMES :

Benzene-, 1,2,3-trichloro

LIMITES D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE DISPONIBLES AUPRES D'ORGANISMES RECONNUS

France TWA TLV: 40 mg/m^3 air [9, 10]
Valeur allemande MAK (TWA): 38 mg/m^3 air (2002) , peau

UTILISATION :

Additif pour lubrifiant, matière première pour la fabrication de colorant et d'insecticide, intermédiaire de synthèse, conservateur du bois.

Solvant pour des produits de fusion élevée. Refroidisseur dans des installations électriques et trempe.

Teinture Polyester : Lubrifiants; Moyen de transfert de chaleur [7]. Egalement utilisé en tant qu'agent anti-termite. Les trois isomères apparaissent comme mélange dans tous les produits techniques. [9]

GRANDEURS PHYSICO-CHIMIQUES CARACTERISTIQUES ET COMPORTEMENT ENVIRONNEMENTAL

Solubilité	18 mg /l à 20 °C [3,8]
Masse molaire	181,45 [1]
Densité/eau	1,45 - 1,69 [1]
Point de fusion	52,6 – 53.5 °C [1, 8]
Point d'ébullition	219 °C (760 mmHg) [1, 3]
Pression de vapeur	0,21 mmHg (20 °C) / 0.17 hPa (25°C) [1]
Coefficient de partition	log Pow = 4,05 [1, 3]
Densité de vapeur relative	6,26 [1]
Constante de Henry	1,25 x 10^{-3} atm-m^3/mole [3]
SMILES Code	C1=CC(=C(C(=C1)Cl)Cl)Cl

CLASSIFICATION ET ETIQUETAGE:

US EPA: Classe D de cancerogénicité (non classifiable comme cancérogène) valable pour le 1,2,4-Trichlorobenzene.
EU: non classifié

TOXICOLOGIE :

Chez les lapins, le métabolite principal était le 2,3,4-trichlorophenol et un peu de 3,4,5-richlorophenol, 3,4,5-trichlorocatechol et d'acide mercapturic[5]. L'élimination complète apparait dans les 30-50 jours. 85% a été excrété dans un délai de 24 h [5].

Le 1,2,3-trichlorobenzene peut provoquer des effets neurotoxiques sur l'inhalation [9]. Les principaux organes cibles sont le foie et les reins, mais aussi, à un plus faible degré, la thyroïde chez les rongeurs. [10].

Une anémie aplasique a été observée chez une femme exposée à de grandes concentrations de 1,2,4-TCB [10].

Les trois isomères ont des toxicités similaires, et sont probablement non-mutagènes[10]. L'absorption par la peau est lente et est au moins 10 fois plus faible que l'absorption gastro-intestinale.[10]

Cancérogénicité : non cancérogène

Mutagénicité : non mutagène, mais clastogène

Tératogénicité : non tératogène

Toxicité vis à vis de la reproduction : non toxique pour la reproduction

Irritation : irritant pour la peau et les yeux [1, 5]

Effets toxiques : effets sur le foie et les reins, effets sur la phosphorylation mitochondriale, porphyrie.

DONNEES TOXICOLOGIQUES :

TD (faible) subchronique, voie orale : 7,6 mg/kg pc = NOAEL (13 semaines, rat, foie et augmentation de poids de la thyroïde) [3, 5, 9, 10]. Il n'y avait aucun signe de changement néo-plastique.

TD (faible) aiguë, voie orale : 250 mg/kg pc (=LOAEL)

LD_{50}, Voie orale : 756 – 1 830 mg/kg (rat), [3,5]
766 mg/kg (Souris) [5]

TD (faible) subchronique, cutanée : 450 mg/kg/j (rat, 28 jours) =LOAEL, NOAEL = 150mg/kg/j

TD (faible) aiguë, cutanée : étude de toxicité cutanée de 4 semaines chez les lapins : Légers changements de la chimie du sang à 450 mg/kg/7j, NOAEL=150 mg/kg/j (mais effets sur la peau pour tous les niveaux de doses) [5]

LD_{50}, cutanée : 2 000 mg/kg pc (rat)
LC_{50} , inhalation :

TC (faible), inhalation : rat: 26 semaines, 7h/j, 5j/s avec 25, 50 & 100 ppm provoquent des changements modérés sur le foie et les reins. LOAEL de 25 ppm, pas d'effets chez les lapins et les singes [9]

TD (faible) cancérogénicité: Dans une étude cutanée chez les rats de 2 ans, avec le 1,2,4-TCB, aucune augmentation de tumeur n'a été observée. [10]

TD(faible) tératogénicité : étude pendant la grossesse chez le rat avec des doses de 150, 300 & 600 mg/kg/j : pas d'effets tératogènes, dams: augmentation du poids de la thyroïde et du foie [5, 10]
Pas d'effets tératogènes pour des doses supérieures à 600 mg/kg (rat) [13]

Mutagénicité Bactérie : négative (analyse d'Ames) [4,9]
Mutagénicité Cellules animales : positive (test micronucleus)
Mutagénicité in vivo : positive après injection i.p. (test micronucleus). [4, 9]

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE

VTR A SEUIL DE DOSE

Voie orale :

DJT orale = 1,5.10^{-3} mg/kg/j : établie par **Health Canada** en 1992, RIVM, 2001) En utilisant un SF=5000 et la NOAEL de 7,6 mg/kg/j d'une étude de toxicité orale de 90 jours chez les rats [3,5,9,10], avec des effets sur le foie, les reins et la thyroïde pour des doses supérieures à 1,2,3-TCB. (SF= 10 pour l'extrapolation du rat à l'homme, SF=10 pour la variabilité intra-espèces, SF=10 pour la durée de l'étude, SF=5 pour le manque de données chroniques de cancérogénicité)

DJT orale = 8 x 10^{-3} mg/kg/j (**RIVM, 2001**), SF=1000 (pour tous les isomères). Cette valeur s'appuie sur la même NOAEL de 7,6 mg/kg/j provenant de l'étude de Cote et al., 1988 comme ci-dessous, mais utilisant un SF= 1000 (SF=10 pour l'extrapolation du rat à l'Hhomme, SF=10 pour la variabilité intra-espèces, SF=10 pour la durée de l'étude).

Voie cutanée :

DJT cutanée (à seuil) : Aucune DJT n'a été proposée par les autorités compétentes ou organisations reconnues pour l'exposition par contact cutané.

Inhalation :

DJT inhalation (à seuil) Provisoire = 7.10^{-3} mg/m^3 air (Health Canada, 1992) pour le 1,2,4-Trichlorobenzene
Cette valeur est issue d'une étude de toxicité chez le rat, exposé durant 24 semaines (7 h/j, 5 j/7) au 1,2,4- trichlorobenzène par inhalation (Kociba et al., 1981). Pour cette étude, un NOAEL de 223 mg/m^3 a été établi. Cette valeur a été ajustée pour une exposition continue et pour une exposition chez l'enfant âgé de 5 à 11 ans. Calcul : 223 mg/m 3 x 7/24 h x 5/7 j x (0,11 m^3 /j/0,35 kg) / (12 m^3 /j/27 kg) = 32,8 mg/m 3. SF = 5000 (comme ci-dessus) DJT inhalation

DJT inhalation (à seuil) provisoire = 5 x 10^{-2} mg/m^3 (RIVM, 2001)
Cette valeur est celle recommandée par l'OMS IPCS pour le 1,2,4-TCB (1991). Elle est basée sur une étude de toxicité subchronique chez le rat, exposé par inhalation au 1,2,4- trichlorobenzène durant trois mois et pour laquelle un NOAEL de 22,3 mg/m^3 a été établi pour des effets urinaires (Watanabe et al., 1977). L'OMS IPCS (1991) a également défini une valeur de 0,2 mg/m^3 pour le 1,3,5-trichlorobenzène, à partir de l'étude de Sasmore et co-auteurs 1983, qui a défini un NOAEL de 100 mg/m^3 pour les effets sur les voies nasales chez le rat. Dans les deux cas, un facteur d'incertitude de 500 a été appliqué. Aucune donnée n'existe pour le 1,2,3,trichlorobenzène.

La DJT orale retenue est celle de Health Canada (1992) (= 0,0015 mg/kg/j). C'est la seule donnée provenant d'une étude sur le 1,2,3-Trichlorobenzene.

La VTR inhalation retenue est celle de Health Canada (1992) (= 0,007 mg/m3 air pour le 1,2,4-trichlorobenzene). Il n'a ya pas de valeur concernant le 1,2,3-TCB.

VTR SANS SEUIL DE DOSE

ERU oral : Aucun ERU n'est requis car la substance n'est pas cancérogène.

ERU cutané : Aucun ERUd n'est requis car la substance n'est pas cancérogène.

ERU inhalation : Aucun ERUi n'est requis car la substance n'est pas cancérogène.

ECOTOXICITE

LC_{50}, Poisson :	3,1 mg/l (96 h) [5, 10]
LC (faible), Poisson :	2,4 mg/l (= LC50, 14 j, poisson) [5]
LC (faible) Poisson:	Test sur les premiers stades de la vie de poissons zèbre, 28 jours: NOEC = 0,093 mg/l (grandes concentrations provoquent de faibles éclosions) [6] Onckorynchus mykiss (28 d) LOAEC de 0,005 mg/l (10)
LC_{50}, Daphnie :	7,7 mg/l (48 h), 0,9 mg/l (96 h), [12]
LCo, Daphnie	0,22 mg/l
LC (faible), Daphnie :	0,08 mg/l (14 j fertilité, ECfaible) 21 jours (NOEC = 0.03 mg/l) [10]
Chironomus tentans	NOEC= 0,34 mg/ (48 h) [10]
EC_{50}, Algue :	36,7 mg/l (72 h) 0,9 mg/l (96 h, Selenastrum) [12]
Ver de terre (LD_{50}) :	133 mg/kg sol (14 j)
EC_{50}, Bactérie :	14 mg/l (30 min).
Bio/photodégradation	Difficilement biodégradable, persistant demi–vie = 68 – 320 jours [.5], calculé t/2 = 23 j
Bioaccumulation	BCF = 130 – 1 200 (carp) [.5]
PNEC	LOAEC poisson (28j) = 0,005 mg/l, SF= 10 (pour incertitude générale) Chez d'autres espèces) PNEC de 0,0005 mg/l. 3 µg/l = PNEC (INERIS) [10]

RÉFÉRENCES

(1) ILO Safety Data Sheet (1,2,3-Trichlorobenzene) : http://www.ilo.org/public/english /protection /safework/cis/products/icsc/dtasht /icsc12/icsc1222.pdf

(2) TOXNET ITER : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search

(3) Cote, M., I. Chu, D.C. Villeneuve, V.E. Secours and V.E. Valli. 1988. Trichlorobenzene: Results of a Thirteen Week Feed Study in the Rat. Drug Chem. Toxicol. 11: 11-28.

(4) ChemIDplus 1,2,3-Trichlorobenzene : http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus /ProxyServlet?objectHandle=DBMaint&actionHandle=default&nextPage=jsp/chemidlite /ResultScreen.jsp&TXTSUPERLISTID=000087616

(5) TOXNET CCRIS 1,2,3-Trichlorobenzene : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+ccris:@term+@rn+87-61-6

(6) TOXNET HSDB 1,2,3-trichlorobenzene : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+hsdb:@term+@rn+@rel+87-61-6

(7) Roex EW, de Vries E, van Gestel CA. Sensitivity of the zebrafish (Danio rerio) early life stage test for compounds with different modes of action. Environ Pollut. 2002;120(2):355-62.

(8) NTP: http://ntp.niehs.nih.gov/index.cfm?objectid=E8693FC8-BDB5-82F8-F308AB2CA3D75F37

(9) SRC PhysPropDatabase: http ://esc.syrres.com/interkow/webprop .exe?CAS=87-61-6

(10) INRS France : Trichlorobenzenes Fiche Toxicologiques no. 151: http://www.inrs.fr/

(11) WHO Trichlorobenzenes in Drinking water (2004): http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/chemicals/trichlorobenzenes.pdf

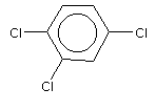
(12) INERIS: Trichlorobenzenes, Fiche des données toxicologiques: http://chimie.ineris.fr/en/LesPDF/MetodExpChron/trichlorobenzene.pdf

(13) Calamari, D. et al (1983). Toxicity of selected chlorobenzenes to aquatic organisms. Chemosphere 12 (2), 253-262.

(14) Black, W.D. etal. (1988). Assessment of Teratogenic Potential of 1,2,3-, 1,2,4-, and 1,3,5-Trichlorobenzenes in Rats. Bull. Environ. Contam. Toxicol. 41, 719-726.

(15) MAK-value on 1,2,3-trichlorobenzene (87-61-6) and all isomers. Deutsche Forschungsgemeinschaft. (1979, 1998) (MAK-value = 38 mg/m^3 air)

6.1.6. 1,2,4-Trichlorobenzène

Formule structurale	N°CAS	Toxicité
 $C_6H_3Cl_3$	120-82-1	Non cancérogène. Toxique pour le foie, les reins et la thyroïde, irritant, sensibilisation. Toxique pour l'environnement

SYNONYMES :

Benzene, 1,2,4-trichloro-
1,3,4-Trichlorobenzene

UTILISATION :

Les trichlorobenzènes sont utilisés comme intermédiaires organiques, lubrifiants, solvants, fluides diélectriques. Le 1,2,4-Trichlorobenzène entre aussi dans la composition d'insecticides, de produits de nettoyage pour fosse septique ou égouts et de produits de préservation du bois [INERIS 1993].

LIMITES D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE DISPONIBLES AUPRES D'ORGANISMES RECONNUS

Valeur MAK allemande	38 mg/m^3 air
ACGIH TLV (TWA):	5 ppm (=37.8 mg/m^3) 2003 [4]
EU, OEL (TWA):	2 ppm (= 15.1 mg/m^3 air (2003) [4]
France valeur limite ((VME) :	40 mg/m^3 air [10]

GRANDEURS PHYSICO-CHIMIQUES CARACTERISTIQUES ET COMPORTEMENT ENVIRONNEMENTAL

Solubilité	50 / 34.6 mg/l [4]
Masse molaire	181,45 [4]
Densité/eau	1,46 g/cm^3 (à 20 – 25 °C) [4, 7]
Point de fusion	16,95 °C [4, 7]
Point d'ébullition	214,4 °C (760 mmHg) [4]
Pression de vapeur	0,29 mmHg (25°C) 0.215 / 0.4 hPa [4, 7]
Coefficient de partition	log Pow = 4,02 [4, 7]

Coefficient d'adsorption	K_{oc} = 717
Densité Relative	6,26 [4]
Constante de Henry	1,42 x 10^{-3} atm-m^3/mole [5]
SMILES Code	C1=CC(=C(C=C1Cl)Cl)Cl

CLASSIFICATION ET ETIQUETAGE :

EU:	Xn, N: R22-38, 50/53 (non classifiable comme cancérogène)
US-EPA (2000):	non classifiable en tant que carcinogène humain (Classe D)
OEHHA (Californie)	cancérogène
IARC:	non classé comme cancérogène

TOXICOLOGIE :

Les valeurs présentées ci-après, disponibles dans la littérature, sont issues de l'expérimentation toxicologique animale.

Cancérogénicité : probablement non cancérogène pour l'homme
Cancérogène pour les souris seulement avec NOEL= 7.5 mg/kg/j, car on le considère comme n'étant pas mutagène

Mutagénicité : non mutagène, mais clastogène [14]

Teratogénéité : non tératogène

Toxicité vis à vis de la reproduction : non toxique

Effets locaux irritant pour les yeux et la peau, Sensibilisation

Effets toxiques : effets sur le foie, les reins, la thyroïde, les glandes surrénales chez l'animal, myélotoxicité à prouver chez l'homme.

DONNEES TOXICOLOGIQUES :

TD (faible) subchronique, voie orale : 7,8 mg/kg pc (rat, 90 j) = NOAEL [7, 12]
Effets sur le foie et la thyroïde (Côté, 1988)

TD(faible) aiguë, voie orale : 500 mg/kg pc (rat)

LD_{50} aiguë, voie orale : 600 mg/kg (rat mâle), [7]
550 mg/kg (rat femelle) [7]
756 – 1107 mg/kg (rat) [5, 7]
300 mg/kg (souris) [5]

TD (faible) subchronique, cutanée : NOAEL = 50 mg/kg/j (subchronique) (toxicité systémique)

TD (faible) aiguë, cutanée : 30 mg/souris = LOAEL (~600 mg/kg), Etude de 2 ans [7]

LD_{50} aiguë, cutanée : supérieure à 2000 mg/kg pc (rat) [5]
11 300 mg/kg (rat) [7]

LC_{50} inhalation : supérieure à 418 ppm (4 h) rat (3156 mg/m^3 air) [7]

TD(faible) inhalation: singes, rats, lapins de 26 semaines (0, 186, 371 ou 741 mg/m^3 air), 7h/j, 5j/semaine. Chez les rats, on observe des changements dans le foie pour de hautes doses alors que chez les lapins et les singes, aucun effet n'est observé pour des doses supérieures à 400 mg/m^3 air. NOAEL= 400 mg/m^3 pour les lapins et les singes [1]
Etude des rats de 90 jours, inhalation. LOAEL= 223 mg/m^3 [12]

TD (faible) cancérogénicité : non cancérogène dans l'étude sur les rats de Watanabe [1, 3]
104 semaines (rat), 100, 350, 1200 ppm par voie orale : perte de poids corporel pour 1200 ppm,
non cancérogène ; NOAEL = 350 ppm(=23 mg/kg pc [Hazleton, 1994][7]
Souris de 2 ans (1994): NOEL = 7,5 mg/kg/j.
hépatocarcinomes à 35 & 160 mg/kg/j (50/50 à 160, 27/50 à 35 mg/kg/j chez les mâles)(Moore, 1994) [7, 12]

TD (faible) tératogénéité : 360 mg/kg/j (rat) : non tératogène, mais réduction de la teneur en protéines embryonnaires [7, 10]

Toxicité pour la reproduction:	étude de multi-génération, doses de 0, 25, 100 et 400 ppm dans l'eau. La fertilité, la conception, et le développement des petits ne sont pas affectés. LOAEL = 400 ppm en raison de l'augmentation adrénale dans les animaux de génération Fo et F1. NOAEL = 100 ppm (=14.8 mg/kg/j) (Robinsone et al, 1981) [1,2, 7]
Mutagénicité chez la bactérie :	Test Ames négatif/positif [6, 7, 10]
Mutagénicité / autres microorganismes :	B. substilis : positive [7] DNA-damage ; negative [7] UDS assay : negative [7]
Mutagénicité. Cellules animales :	Test micronucléus positif [7]
Mutagénicité "in vivo" :	En ce qui concerne la clastogénicité :, résultats équivoques (souris). [7]

TOXICOCINETIQUE

Cette molécule est principalement absorbée par voie respiratoire et digestive. L'absorption cutanée est une voie d'absorption secondaire. Le métabolisme du 1,2,4-Trichlorobenzène varie d'une espèce à l'autre. L'excrétion est principalement urinaire [INERIS 1993].

Effets systémiques

Aucune donné concernant l'homme n'est disponible.

Effet cancérogène

Il n'y a pas de données disponibles concernant l'homme. Pour établir sa classification, l'US-EPA a utilisé une étude pratiquée par voie cutanée chez la souris, ce qui est jugé inadéquat pour l'établissement de cette classification [INERIS 2001].

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE

VTR A SEUIL DE DOSE

<u>DJT orale (à seuil): = 0,01 mg/kg/jour</u> (IRIS, US EPA) (1996) [1]
Déterminée à partir d'un NOAEL = 14,8 mg/kg (rat, étude portant sur les effets vis à vis de la reproduction) FS = 1 000 (SF= 10 pour prendre en compte l'extrapolation des études de laboratoire à l'homme, SF= 10 pour tenir compte de la variabilité intra-espèces, SF= 10 pour tenir compte du manque d'étude de toxicité chronique.) [1]

Cette valeur a été établie à partir d'une étude expérimentale de reproduction sur plusieurs générations chez le rat (Robinson et al., 1981). Des mâles et des femelles ont été exposés à des doses de 25, 100 ou 400 ppm de 1,2,4-trichlorobenzène dans l'eau de boisson. L'étude de la fertilité chez les rats de la génération F0 et F1 ne montre pas d'effet. Un LOAEL de 400 ppm (53,6 mg/kg/j) a été établi suite à l'augmentation significative du poids de la glande surrénale chez les mâles et les femelles des générations F0 et F1.[12]

DJT orale = 0.008 mg/kg/d (par RIVM, 2001) [12]
RIVM, Les Pays-Bas (2001) ont aussi établi une DJT orale basée sur la même étude (Robinson, 1981) en appliquant le même facteur de sécurité SF=1000, mais sans ajuster la valeur résultante (0,008 mg/kg/j).

DJT orale = 0.0016 mg/kg/d (par Health Canada, 1992) [12]
HEALTH CANADA (1992) a établi également une DJT orale à seuil = 0,0016 mg/kg/j, en utilisant la même étude que Robinson (1981), mais en appliquant un facteur de sécurité supplémentaire SF= 5 pour le manque d'études à long terme (qui sont maintenant disponibles)

Voie cutanée : il n'y a pas de VTR cutanée à seuil publiée par aucune autorité de normalisation ou organisation reconnue.

DJT inhalation (à seuil) = 0,05 mg/m^3 air (pTCA) (RIVM, provisoire, 2001)
Cette valeur est celle recommandée par l'OMS IPCS pour le 1,2,4-TCB (1991). Elle est basée sur une étude de toxicité subchronique chez le rat, exposé par inhalation au 1,2,4-trichlorobenzène durant trois mois et pour laquelle un NOAEL de 22,3 mg/m^3 a été établi pour des effets urinaires (Watanabe et al., 1977). L'OMS IPCS (1991) a également défini une valeur de 0,2 mg/m^3 pour le 1,3,5-trichlorobenzène à partir de l'étude de Sasmore et co-auteurs 1983, qui a défini un NOAEL de 100 mg/m^3 pour les effets sur les voies nasales chez le rat. Dans les deux cas, un facteur d'incertitude de 500 a été appliqué.

<u>DJT inhalation = 0.007 mg/m3 air</u> (par Health Canada, 1992) [12]
HEALTH CANADA (1992) a établi une VTR (inhalation) à seuil = 0,007 mg/m^3 air. Cette valeur est issue d'une étude de toxicité chez le rat, exposé durant 24 semaines (7 h/j, 5 j/7) au 1,2,4- trichlorobenzène par inhalation (Kociba et al., 1981). Pour cette étude, un NOAEL de 223 mg/m^3 a été établi. Cette valeur a été ajustée pour une exposition continue et pour une exposition chez l'enfant âgé de 5-11 ans. Calcul : 223 mg/m3 x 7/24 h x 5/7 j x (0,11 m3 /j/0,35 kg) / (12 m^3 /j/27 kg)* = 32,8 mg/m^3

*valeurs correspondant à une population d'enfants de 5 à 11 ans. Facteurs d'incertitude : un facteur 10 a été appliqué pour l'extrapolation de l'animal à l'homme, un facteur 10 pour la variabilité au sein de la population humaine, un facteur 10 pour la faible durée de l'étude et un facteur 5 pour le manque de données sur la toxicité chronique et la cancérogénèse.
Watanabe, 1978 : 23 mg/kg NOAEL, rat foie SF=1000 [9]
Robinson, 1981 : 14.8 mg/kg NOAEL, rat adrenal SF=1000 [9]

Le RIVM a choisi d'appliquer la valeur la plus basse de l'OMS IPCS (celle de l'isomère 1,2,4) à tous les isomères du trichlorobenzène.

La VTR orale retenue est celle de l'US-EPA (IRIS) (= 0,01 mg/kg/j), basée sur une étude toxicologique de bonne qualité portant sur le 1,2,4-TCB. La valeur proposée par le RIVM est basée surla même étude que celle de Health Canada, mais les résultats n'ont aps fait l'objet d'un ajustement.

La VTR inhalation retenue est celle de Health Canada (1992) (= 0,007 mg/m3 air), qui est basée sur une étude animale de bonne qualité portent sur le 1,2,4-TCB, alors que la valeur du RIVM est provisoire.

VTR SANS SEUIL DE DOSE

Pour la voie orale
Aucun ERUo n'a été publié par les autorités de normalisation ou les organisations reconnues car 1,2,4-trichlorobenzene n'est pas un cancérogène génotoxique.

Pour la voie cutanée
Aucun ERU_d n'a été publié par les autorités de normalisation et les organisations reconnues, car le 1,2,4-trichlorobenzene n'est pas un cancérogène génotoxique.

Pour la voie inhalation
Aucun ERUi n'a été publié par les autorités de normalisation et les organisations reconnues, car 1,2,4-trichlorobenzene n'est pas un cancérogène génotoxique.

DONNEES ECOTOXICOLOGIQUES:

LC_{50}, Poisson :	3,1 mg/l (48 heures) [7] 4 / 1,22 / 6.72 / 15 mg/l (96 heures) [7]
LC_{50}, Poisson :	1.41 (larves de poisson, 10 jours) [7]
LC (faible), Poisson :	NOEC (28 jours) = 0,45 mg/l

	NOEC= 0,127 mg/l (85 jours, étapes préliminaires de la vie) [7] Poisson Zèbre de 28 jours : NOEC de 0,04 mg/l (basé sur la mortalité) [13]
LC_{50}, Gastéropodes :	10 mg/l (24 heures)
LC_{50}, Daphnies :	4 mg/l (24 heures) [7] 2,1 / 7,7 mg/l (48 heures) [7]
LC (faible), Daphnies :	3,4 mg/l (reproduction, 14 j) = NOEC 0,32 mg/l (16 jours) = NOEC [7]
EC_{50}, Algues :	0,9 mg/l (96 heures). 8,4 / 36,7 mg/l (96 heures) [7]
EC (faible), Algues	5,6 mg/l (7 jours) [7]
EC (faible), Algues	2,2 mg/l (96h) [7]
EC_{50}, Daphnies :	1,452 mg/l (48 heures)
LC_{50} (Eisenia foetida) :	250-500 mg/kg sol [7]
EC_{50}, Bactéries :	500 mg/l (3 heures). [7]
Bio-, Photodegradation :	en soi dégradable t/2=30 j pour la photodégradation dans l'air [7]
Bioaccumlation:	BCF= 51-2800 [7, 8]

Le 1,2,4-trichlorobenzène est présent dans l'environnement presque; il est également présent dans le lait, les légumes et les fruits et à la surface de l'eau (jusqu'au lac de Constance) de l'ordre du nanogramme (<1 – 700 mg/l). [7]

PNEC eau	0,003 mg/l. (NOEC, daphnie, repro. = 3,4 mg/l, SF = 1000,) (on dispose de trois résultats d'essais à long terme sur trois niveaux trophiques différents (algues, daphnies et poissons). Le calcul de la PNECeau se fait donc en considérant la donnée la plus faible affectée d'un facteur de sécurité de 10. La donnée la plus faible a été obtenue sur Daphnia magna (NOEC : 30 µg/l).
PNEC eau (EU):	0,004 mg/l (SF=10, car pertinentes, les autres études à long terme sont disponibles))
PNEC sédiment (EU):	0,09 mg/kg sédiment [13]
Limites de l'eau potable :	US-MCL = 0,07 mg/l

RÉFÉRENCES :

(1) IRIS US-EPA : http://www.epa.gov/iris/subst/0119.htm

(2) Robinson, K.S., R.J. Kavlock, N. Chernoff and E. Gray. 1981. Multi-generation study of 1,2,4-trichlorobenzene in rats. J. Toxicol. Environ. Health. 8: 489-500.

(3) Wantanabe, P.G., H.O. Yankel and R.J. Kociba. 1977. Subchronic Toxicity Study of Inhaled 1,2,4-Trichlorobenzene in Rats. Internal Report. Toxicology Research Laboratory. Dow Chemical Co., Midland, MI.

(4) IPCS data sheet: http://www.inchem.org/documents/icsc/icsc/eics1049.htm

(5) TOXNET CHEMIDPLUS : http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/ProxyServlet?objectHandle=DBMaint&actionHandle=default&next Page=jsp /chemidlite /ResultScreen .jsp&TXTSUPERLISTID=000120821
(6) TOXNET CCRIS : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+ccris :@term+@rn+120-82-1

(7) IUCLID Data Set, No. 258 (1,2,4-Trichlorobenzene). 1995. http://ecb.jrc.it/IUCLID-DataSheets/120821.pdf

(8) TOXNET HSDB : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+hsdb :@term+@rn+@rel+120-82-1

(9) RAIS Information system : http://rais.ornl.gov/cgi-bin/tox/metadata

(10) INRS Fiche Toxicologiques no. 151 : http://www.inrs.fr/

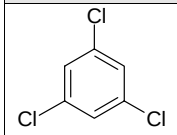
(11) OEHHA (California) 2005 : http://www.oehha.ca.gov/prop65 /hazard_ident/pdf_zip/124Trichlorobenzen.pdf

(12) INERIS: Trichlorobenzenes (2005): http://chimie.ineris.fr /en/LesPDF/MetodExpChron/trichlorobenzene.pdf

(13) European Risk Assessment Report (2003): http://ecb.jrc.it/DOCUMENTS/Existing-Chemicals/RISK_ ASSESSMENT /REPORT /trichlorobenzenereport039.pdf

(14) Mohtashamipur, E. et al. (1987). The Bone Mmarrow Clastogenicity of eight halogenated Benzenes in Male NMRI mice. Mutagenesis 2 (2), 111-113.

6.1.7. 1,3,5-Trichlorobenzène

Formule structurale	N°CAS	Toxicité
 $C_6H_3Cl_3$	108-70-3	Non cancérogène. Toxiquepour le foie, les reins et la thyroïde, irritant, sensibilisation. Toxique pour l'environnement.

SYNONYMES : BENZENE, 1,3,5-TRICHLORO-, S-TRICHLOROBENZENE

LIMITES D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE DISPONIBLES AUPRES D'ORGANISMES RECONNUS

MAK (Germany) (TWA) (2003) : 5 ppm (= 38 mg/m^3 air) [11]

UTILISATION :

Les trichlorobenzènes sont utilisés comme intermédiaires organiques, lubrifiants, solvants, fluides diélectriques. Le 1,3,5-Trichlorobenzène entre aussi dans la composition d'insecticides, de produits de nettoyage pour fosse septique ou égouts et de produits de préservation du bois [INERIS 1993].

GRANDEURS PHYSICO-CHIMIQUES CARACTERISTIQUES ET COMPORTEMENT ENVIRONNEMENTAL

Solubilité	6.01 mg/l [1]
Masse molaire	181,45 [1]
Densité/eau	1.356 [4]
Point de fusion	63,5 °C [1]
Point d'ébullition	208 °C (760 mmHg) [1]
Pression de vapeur	0,24 mmHg (25°C) 0.24 hPa [1]
Coefficient de partition	log Pow = 4,19 [1]
Coefficient d'adsorption	2.8 – 3.2 [4]
Densité Relative	6.26 [4]
Constante de Henry	1.89 x 10^{-3} atm-m^3/mole [1]
SMILES Code	C1=C(C=C(C=C1Cl)Cl)Cl

CLASSIFICATION ET ETIQUETAGE :

EU:	non classifié
US-EPA (2000):	non classifié
OEHHA (California)	non classifié
IARC:	non classifié

TOXICOLOGIE :

Les valeurs présentées ci-après, disponibles dans la littérature, sont issues de l'expérimentation toxicologique animale. L'isomere 1,3,5-trichlorobenzene est moins toxique que l'isomère 1,2,4-TCB (INERIS) [10]

Cancérogénicité :	non cancérogène (QSAR avec 1,2,3-TCB)
Mutagénicité :	non mutagène, but clastogène
Teratogénéité :	non tératogène
Toxicité vis à vis de la reproduction :	non toxique pour la reproduction
Effets locaux	irritant pour les yeux et la peau, Sensibilisation [4]
Effets toxiques :	effets sur le foie, les reins, la thyroïde, les glandes surrénales chez l'animal,

DONNEES TOXICOLOGIQUES :

TD (faible subchronique, Voie orale :	Etude orale de 90 jours chez les rats : NOAEL= 0,67 mg/kg/j [4] 7,6 mg/kg pc (rat, 90 j) = NOAEL [6] Effets sur le foie et la thyroïde (Cote, 1988)
TD (faible aiguë, Voie orale :	
LD_{50} aiguë, Voie orale :	800 mg/kg (rat), [1] 3350 mg/kg (Souris) [1]
TD (faible subchronique, cutanée :	
TD (faible) aiguë, cutanée :	
LD_{50} aiguë, cutanée :	

LC_{50} (inhalation):	supérieure à 9300 mg/m^3 (4 h) rat. (1)
TD (faible) inhalation:	Les rats sont exposés à 0, 10, 100, ou 1000 mg/m^3 de vapeur de 1,3,5-trichlorobenzene pendant 6 h/jour, 5 jour/semaine jusqu'à 13 semaines. NOAEL= 100 mg/m^3 air [4] (Sasmore et al, 1983) [10]
TD (faible) cancérogénicité :	
TD (faible) tératogénéité :	150, 300 & 600 mg/kg oralement appliqué à des rats femelles pendant leur grossesse: non tératogène, mais effets sur le foie dans les fœtus liés à l'induction enzymatique [4, 5]
Toxicité pour la reproduction:	
Mutagénicité chez la bactérie :	Test Ames négatif [1]
Mutagénicité / autres microorganismes :	B. substilis mutations de gènes : équivoque [3]
Mutagénicité. cellules animales :	Analyse d'aberration chromosomique : positive [3]
Mutagénicité in vivo :	Létalité en fonction du sexe chez la drosophile : negative [4]

TOXICOCINETIQUE

Cette molécule est principalement absorbée par voie respiratoire et digestive. L'absorption cutanée est une voie d'absorption secondaire. Le métabolisme du 1,3,5-Trichlorobenzène varie d'une espèce à l'autre. L'excrétion est principalement urinaire comme pour le chlorobenzene ; faible excretion (85% en 24 heures) [4]

Effets systémiques

Aucune donné concernant l'homme n'est disponible.

Effet cancérogène

Il n'y a pas de données disponibles concernant l'homme. Pour établir sa classification, l'US-EPA a utilisé une étude pratiquée par voie cutanée chez la souris, ce qui est jugé inadéquat pour l'établissement de cette classification [INERIS 2001].

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE

VTR A SEUIL DE DOSE

DJT Orale (à seuil): = 0,008 mg/kg/jour (RIVM) (2000) [6]
SF=1000 (*pour tous les isomères*).
Ceci est basé sur la même NOAEL = 7,6 mg/kg que l'étude de Cote et al., 1988 comme ci dessus, mais en utilisant un SF= 1000 (SF=10 pour l'extrapolation du rat à l'homme), SF=10 pour la variabilité intra-espèces, SF=10 pour la durée de l'étude), des effets sont observés pour de hautes doses dans le foie , les reins et la thyroïde.[1] Le RIVM TDI s'applique à tous les isomères de trichlorobenzene.

DJT orale à seuil = 0,0015 mg/kg/j (HEALTH CANADA, 1992). HEALTH CANADA[10, 12] et RIVM ont évalué les données de toxicité orale de non cancer pour le 1,3,5-trichlorobenzène. Les deux, HEALTH CANADA et RIVM, ont utilisé une NOAEL de 7,6 mg/kg-jour provenant de la même étude comme base pour leurs valeurs de risque (étude de 90 jours sur des rats, avec effets sur le foie, les reins et la thyroïde).
HEALTH CANADA applique un facteur d'incertitude de 5000 (chacun 10 pour la variabilité intra-espèces et pour le manque d'études chroniques; 5 pour le manque de données adéquates sur la carcinogenicité) pour en déduireune prise quotidienne tolérable (TDI) de 0,0015 mg/kg-jour.

VTR Cutanée à seuil : il n'y a pas de VTR cutanée publié par les autorités compétentes ou les organisations reconnues.

DJT inhalation (à seuil) = 0,05 mg/m^3 air (TCA) (RIVM, 2000)
Cette valeur est celle recommandée par l'OMS IPCS pour le 1,3,5-TCB (1991). Elle est basée sur une étude de toxicité subchronique chez le rat, exposé par inhalation au 1,3,5-trichlorobenzène durant 3 mois et pour laquelle un NOAEL de 22,3 mg/m^3 a été établi pour des effets urinaires (Watanabe et al., 1977). L'OMS IPCS (1991) a également défini une valeur de 0,2 mg/m^3 pour le 1,3,5-trichlorobenzène, à partir de l'étude de Sasmore et co-auteurs 1983, qui a défini un NOAEL de 100 mg/m^3 pour les effets sur les voies nasales chez le rat.

Dans les deux cas, un facteur d'incertitude de 500 a été appliqué. Aucune donnée n'existe pour le 1,2,3,trichlorobenzène. Le RIVM a choisi d'appliquer la valeur la plus basse de l'OMS IPCS (celle de l'isomère 1,3,5) à tous les isomères du trichlorobenzène.

VTR (inhalation) à seuil = 0,0036 mg/m^3 air. (par Health Canada, 1992) [10, 12]
HEALTH CANADA déduit une concentration tolérable (TC) de 0,0036 mg/cu.m basé sur un NOEL de 100 mg/cu.m dans une étude sur des rats, avec effets sur l'épithélium nasal. Des facteurs de 6/24 et 5/7 sont utilisés pour passer d'une exposition intermittente à une exposition continue, et un facteur d'incertitude de 5000 été appliqué (10 pour la variabilité intra-espèce; 10 pour la variation inter-espèces; 10 pour l'étude sub-chronique ; et 5 pour le manque de données adéquates sur la carcinogénicité).

La VTR retenue est celle de Health Canada (1992) (= 0,0015 mg/kg/j) ; c'est la seule basée sur le 1,3,5-TCB. Les données de base proviennent d'une étude de 90 jours d'assez bonne qualité sur des rats.

La VTR inhalation retenue est celle de Health Canada (1992) (= 0,0036 mg/m3 air), basée sur une étude de toxicité subchronique par inhalation sur des rats, avec effets sur l'épithélium nasal.

VTR SANS SEUIL DE DOSE

Pour la voie orale
Aucune ERU_o n'a été publiée par les autorités compétentes ou organisations reconnues, car 1,3,5-trichlorobenzene n'est pas un cancérogène génotoxique.

Pour la voie cutanée
Aucune ERU_d n'a été publiée par les autorités compétentes ou organisations reconnues, car 1,3,5-trichlorobenzene n'est pas un cancérogène génotoxique.

Pour la voie inhalation
Aucune ERUi n'a été publiée par les autorités compétentes ou organisations reconnues, car 1,3,5-trichlorobenzene n'est pas un cancérogène génotoxique.

DONNEES ECOTOXICOLOGIQUES:

LC_{50}, Poisson :	3,3 mg/l (14 jours d'exposition) [4]
LC (faible), Poisson :	0,41 mg/l (=NOEC) [8]
LC_{50}, Daphnies :	
LC (faible), Daphnies :	Dapnia de 21 jours, NOEC= 0,2 mg/l [8]
EC_{50}, Algues :	EC50 = 2.0 mg/l (72 h) [8]

EC (faible), Algues EC_{50}, Bactéries :	EC10= 2.0 mg/l (72 h) [8]
Bio-Photodegradation :	par nature degradable t/2=28 j pour la photodégradation dans l'air [4]
Bioaccumlation:	BCF= 150 – 1800 (truites) [4]
PNEC	0,003 mg/l (INERIS, pour tous les isomères) [10]

1,3,5-trichlorobenzene a été trouvé dans les eaux de surface, les sédiments, le sol, les poissons, les fruits, le lait et les légumes partout dans le monde à des concentrations variant entre < 1 - >800 ng/l (ou kg). [4]

Limites de l'eau potable (EPA guide): 40 µg/l
UBA (Germany), objectif pour les eaux de surface: 20 µg/l

RÉFÉRENCES :

(1) CHEMIDPLUS : http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/ProxyServlet?objectHandle=DBMaint&actionHandle=default&nextPage=jsp/chemidlite/ResultScreen.jsp&TXTSUPERLISTID=000108703

(2) TOXNET CCRIS : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+ccris:@term+@rn+108-70-3

(3) TOXNET GENETOX : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+genetox:@term+@rn+@rel+"108-70-3"

(4) TOXNET HSDB : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+hsdb:@term+@rn+@rel+108-70-3

(5) Black, W.D. et al. (1988). Assessment of Teratogenic Potential of 1,2,3-, 1,2,4-, and 1,3,5-trichlorobenzenes in rats. Bull. Environ. Contam. Toxicol.41, 719-726.

(6) TOXNET ITER : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/ search/r?dbs+iter:@term+@rn+@rel+"108-70-3"

(7) Sasmore, D.P., C. Mitoma, C.A. Tyson and J.S. Johnson. 1983. Subchronic inhalation toxicity of 1,3,5-trichlorobenzene. Drug Chem. Toxicol. 6: 241-258.

(8) PAN Pesticide Data Base: http://www.pesticideinfo.org/List_AquireAll.jsp?Rec_Id=AQ1261

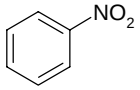
(9)IRS Fiche Toxicologiques, Trichlorobenzenes: http://www.inrs.fr/
(10) INERIS Trichlorobenzenes, fiche toxicologique (2005) : http://chimie.ineris.fr/en/LesPDF/MetodExpChron/trichlorobenzene.pdf

(11) IPCS INCHEM : http://www.inchem.org/documents/icsc/icsc/eics0344.htm

(12) Health Canada: Health based tolerable daily intakes/Concentrations and Tumorigenic Doses/ Concentrations for Priority Substances. (1996): http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/alt_formats/hecs-sesc/pdf/pubs/contaminants/hbct-jact/hbct-jact_e.pdf

6.2. Nitroaromatiques

6.2.1. Nitrobenzène

Formule chimique	N°CAS	Toxicité
 $C_6H_5NO_2$	98-95-3	Carcinogène, méthémoglobinémie, effets hépatiques et rénaux, neurotoxique.

SYNONYMES :

Mono-nitrobenzène
Essence de mirbane

UTILISATION :

Utilisé comme solvant et comme intermédiaire dans la synthèse de divers produits chimiques, principalement l'aniline, mais également dans les adhésifs et les agents de reprographie. [3, 5].

CLASSIFICATION ET ETIQUETAGE :

UE :	Carc. Cat. 3; R40 Repr. Cat. 3; R62 T; R23/24/25-48/23/24 N; R51-53
US EPA (IRIS) :	Groupe D : non classifiable comme carcinogène humain, on peut raisonnablement penser que le composé est un carcinogène humain (2004) [8]
IARC (1996) :	Groupe 2B : preuves suffisantes de carcinogénicité chez l'animal insuffisantes pour la carcinogénicité humaine [4]
ACGIH:	A3 : carcinogénicité confirmée chez l'animal (2005) [4]

LIMITES D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE :

ACGIH TLV (8h-TWA) :	1 ppm (= 5 mg/m^3 air) (1986) [1]
Suisse (SUVA) TWA:	1 ppm (= 5 mg/m^3 air)
UL Normes d'exp. proff.:	1 ppm (= 5 mg/m^3 air)

OSHA PEL :	1 ppm (=5 mg/m^3 air) (1989)
UE : TWA	0,2 ppm (= 1mg/m^3 air (2006)
Allemagne, valeur BAT :	0,1 mg/l urine
Allemagne, classe de dangerosité pour l'eau : 2	
France (VME) :	1 ppm (= 5 mg/m^3 air (1985) [9]

GRANDEURS PHYSICO-CHIMIQUES CARACTERISTIQUES ET COMPORTEMENT ENVIRONNEMENTAL

Solubilité	2090 mg/l (25°C) [1]
Masse moléculaire :	123,109 gm/mole (25°C)
Densité/eau	1,2 gm/cm3 (20°C) [2, 6]
Point de fusion	5,7 °C [1,2]
Point d'ébullition	210,8 °C [1,2]
Pression de vapeur	0,245 mm Hg (25°C) [1], 20 Pa (20°C) [6]
log Pow	1,85 [1]
Constante de Henry :	2,40 E-05 atm m^3/mole (25°C) [1]
pKa Constante de dissoc.	
SMILES code	c1(ccccc1)[N+](=O)[O-]
1ppm	
Densité de vapeur	4,2 [6]
Demi-vie atmosphérique	133 jours [5]
Log Koc	1,56 [5]

TOXICOLOGIE :

Le nitrobenzène est rapidement absorbé par voie gastro-intestinale, par voie dermique et par inhalation. Les effets toxiques sont la formation de méthémoglobine, l'anémie, cyanose, tachycardie, effets hépatiques comprenant jaunisse, corps de Heinz dans les cellules sanguines. Profil toxicologique similaire à celui de l'aniline ; ceci est dû au fait que le nitrobenzène est converti dans le foie, principalement en aniline, suivie d'une hydroxylation pour former l'aminophénol [4, 10].

L'absorption dermique est de 0.2 – 0.7 mg/cm^2/heure [4], la demi-vie d'élimination chez l'homme est de 20 heures. L'excrétion s'effectue principalement par l'urine, de plus petites quantités par les fèces.

La dose létale moyenne pour l'homme est de 1 – 5 gm/personne. [4, 10]

Seuil de perception d'odeur dans l'air : 0.092 mg/m3 air (goût d'amande amère) [5]

Cancérogénicité : carcinogène pour l'animal (IARC) [7]

Mutagénicité : potentiellement mutagène (en raison des métabolites)

Tératogénicité : non tératogène

Toxicité vis à vis de la reproduction : atrophie testiculaire, effet sur la motilité des spermatozoïdes, inhibiteur de la spermatogenèse [4]

Effets locaux : irritant pour la peau et les yeux, non sensibilisant pour la peau [2, 4]

Effets toxiques : méthémoglobine, cyanose, anémie, neuropathie périphérique
urine brun foncé, signe d'une intoxication. [4] Effets sur le système nerveux central et les reins[4, 5]

DONNEES TOXICOLOGIQUES :

TD(faible) Subchronique, orale : étude de 28 jours, gavage, chez le rat (avec période de récupération de 14 j) :
LOAEL = 5 mg/kg,
augmentation du poids du foie, effets sur le sang, la rate et les reins et dégénérescence des tubules séminifères. [2, 10]

TD(faible) Aiguë, orale : 200 mg/kg (femme) [1]
750 mg/g (chien) [1]

LD_{50}, Orale : 349 – 640 mg/kg (rat) [1, 2]
700 mg/kg (lapin) [1]
590 mg/kg (souris) [1]

TD(faible) Aiguë, cutanée : 480 mg/kg (souris) [1]

LD_{50}, Cutanée : 2100 mg/kg (rat) [1]
600 mg/kg (lapin) [1]

LC_{50}, Inhalation : 556 ppm (rat, 4h) (=2780 mg/m3 air) [1]
540-660 mg/m3 air (lapin. 9h) [2]

TC(faible) inhalation : étude de 90 jours par inhalation, souris, LOAEL =25 mg/m^3 air, troubles hématologiques, lésions surrénales, rénales et hépatiques [CIIT, 1984], 6 h/j, 5j/w,
étude d'inhalation sur 73 jours chez le rat : 8 mg/m^3 air
=NOAEL, à une exposition supérieure, des effets sur le système nerveux ont été observés[2, 10]

TD (faible) Cancérogénicité : étude de 107 semaines par inhalation chez le rat (6h/j, 5j/s) : NOAEL= 5 ppm, effets sur la muqueuse nasale, le foie, le sang et les testicules.
Une méthémoglobinémie et une atrophie testiculaire ont également été observées.
Augmentation des adénomes et carcinomes hépatocellulaires. [2, 4, 10, 12]
étude de 107 semaines par inhalation chez la souris (6h/j, 5j/s) :
augmentation des carcinomes alvéolaires et des adénomes folliculaires. [2, 12]

TD(faible) Tératogénicité : étude de non tératogénicité chez le rat (inhal.) jusqu'à 40 ppm. 1 ppm = NOAEL maternel. A 80 ppm, une mortalité a été observée. [2, 4]
tératogénicité chez le lapin (inhal.) : non tératogène, NOAEL maternel = 10 ppm [2]

Toxicité pour la reproduction : étude de fertilité orale chez le rat : effets sur le nombre des spermatozoïdes et leur morphologie [2]
étude de 13 semaines sur la fertilité, voie dermale, chez le rat, effets sur les spermatozoïdes et les testicules. [2]
étude de 13 semaines sur la fertilité, par inhalation, chez le rat :
effets testiculaires, NOAEL= 80 mg/m^3 air [2]
étude de reproduction sur 2 générations chez le rat (inhal) : NOAEL= 10 ppm, effets sur les testicules, sperm., réduction du pc des descendants [2, 4]

Mutagénicité chez les bactéries :	Test de Ames : négatif [2, 4]
Mutagénicité cellules animales :	Mutation gén. dans cellules CHO : positif [2, 12]
	Test SCE : négatif [2]
	Test UDS : négatif [2]
	Test aberration chromos. : équivoque [2, 12]
Mutag. "in vivo" :	Plusieurs test de mut. dans végétaux : positif [2]
	létalité récessive, drosophile : positif [2]
	Micronoyaux, souris : négatif [2]
	Test SCE sur rats: négatif [2]
TD_{50}, rats:	25.5 mg/kg/j (reins, foie, thymus, utérus [15]
TD_{50}, souris :	296 mg/kg/j (poumons, thymus, foie, glandes mammaires [15]

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE :

VTR à seuil de dose

VTR orale à seuil :
<u>DJTorale (à seuil) = 0,0005 mg/kg/j</u> (par IRIS, US-EPA, 1995)
Basé sur une étude de 90 jours par inhalation chez la souris [CIIT, 1984] avec un LOAEL= 25 mg/m^3 air (converti à 4,6 mg/kg/j*) et en appliquant un SF=10000 (10 pour l'extrapolation interespèces, 10 pour les sous-populations humaines sensibles, 10 pour l'extrapolation à l'exposition chronique, 10 pour l'extrapolation de LOAEL à NOAEL)
* Facteur de conversion : 6 heures/24 heures, 5 jours/7 jours, 0,039 cu.m/jour/0,03 kg (fréquence de respiration chez la souris/poids corporel) et facteur d'absorption de 0,8 ; donc, 25 mg/cu.m x 6 heures/24 heures x 5 jours/7 jours x 0,039 cu.m/jour / 0,03 kg x 0,8 = 4.6 mg/kg/j

VTR dermale à seuil :
<u>RfD dermale (à seuil) = 0,000485 mg/kg/j</u> (par RAIS, 2006)
Aucune référence n'est indiquée par le RAIS pour cette valeur. [13]

VTR inhalation à seuil :
<u>RfD inhalation (à seuil) = 0,002 mg/m3 air</u> (par RAIS, 2006)
Basé sur une étude de 90 jours par inhalation chez la souris [CIIT, 1984] avec un LOAEL= 25 mg/m^3 air (converti à 4,6 mg/kg/j*) et en appliquant un SF=10000 (10 pour l'extrapolation interespèces, 10 pour les sous-populations humaines sensibles, 10 pour l'extrapolation à l'exposition chronique, 10 pour l'extrapolation de LOAEL à NOAEL) [13, 14]

La VTR orale de l'US-EPA (IRIS) a été retenue en raison de données de base adaptées.

La VTR dermale du RAIS (US-EPA) a été retenue, bien qu'aucune reference aux données de base ne soit mentionnée.

La VTR inhalation de l'US-EPA (IRIS) a été retenue en raison de données de base adaptées.

VTR SANS SEUIL DE DOSE

Le risque particulier de cancer a été calculé sur la base de la TD50 chez le rat (TD50 inférieure à celle de la souris) de 25,5 mg/kg/j.

Risque particulier de cancer à	10^{-4}	0,005 mg/kg/j
Risque particulier de cancer à	10^{-5}	0,0005 mg/kg/j
Risque particulier de cancer à	10^{-6}	0,00005 mg/kg/j [15]

Aucun ERU n'a été établi par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.

Aucun ERU n'a été publié pour cette substance ; en conséquence elle n'est pas intégrée dans les calculs d'ERI.

DONNEES ECOTOXICOLOGIQUES :

LC_{50}, Poisson :	20 – 112,5 mg/l (96h) [2, 3]
LC(faible), Poisson :	50 - 60 mg/l (96h) [2]
	5 mg/l (14j, poisson) [3]
	0,002 mg/l (éclosivité 28 j) [3]
LC_{50}, Daphnie :	11,2 - 33 mg/l (48h) [2, 3]
LC(faible), Daphnie :	13 mg/l (=NOEC) reproduction, 21 jours [2]
	1,9 mg/l (NOAEC) reprod. 21 j. [3]
EC_{50}, Algues :	18 – 44,1 mg/l (96 h) [2]
EC_{50}, Bactéries :	34 mg/l (16h) [2]
	300 mg/l (30 min) [2]
	100 mg/l (3 h) [2]
Animaux terrestres (EC50) :	319 mg/kg sol (Eisenia) 14-jours [2]

Bio-, Photodégradation :	biodégrad. 86% en 10 jours [2] Intrinsèquement biodégradable selon EU RA Demi-vie atmos. = 66 – 115 jours [3, 4]
Bioaccumulation :	BCF= 1,6 – 7,7 (poisson) [2, 4]
Demi-vie dans l'eau :	> 90 jours [3]
Demi-vie dans le sol :	56 jours [4]
PNECeau	0,038 mg/l (NOAEC Daphnie = 1,9 mg/l, en utilisant un SF= 50) EU RA [3]
PNECsed.	0,127 mg/kg p. humide (en utilisant des calculs appropriés basés sur PNEC eau)
PNEC sol:	0,226 mg/kg p. sec (en utilisant des calculs appropriés basés sur PNEC eau)
Directives eau potable (Arizone) :	0,0035 mg/l [4]
Directives eau potable (Floride) :	0,0095 mg/l [4]
Concen. accept. air ambiant (New York) :	0,017 mg/m^3 air (pendant 1 an) [5]

RÉFÉRENCES :

(1) CHEMIDPLUS: http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/ProxyServlet?objectHandle=DBMaint&actionHandle=default&nextPage=jsp/chemidlite/ResultScreen.jsp&TXTSUPERLISTID=000098953

(2) IUCLID Data Set: http://ecb.jrc.it/esis/index.php?GENRE=CASNO&ENTREE=98-95-3. http://ecb.jrc.it/IUCLID-DataSheets/98953.pdf

(3) EU Risk Assessment (Draft): http://ecb.jrc.it/DOCUMENTS/Existing-Chemicals/RISK_ASSESSMENT/DRAFT/R305_0504_env.pdf

(4) TOXNET HSDB: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+hsdb:@term+@rn+@rel+98-95-3

(5) ATDSR Toxicological Profile: http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp140.pdf

(6) IPCS International chemical Safety Card: http://www.cdc.gov/niosh/ipcsneng/neng0065.html

(7) IARC Monographs vol. 65 (1997): http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol65/volume65.pdf

(8) EPA Substance profile: http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/eleventh/profiles/s121zntb.pdf

(9) INRS Nitrobenzene: http://www.inrs.fr/

(10) WHO Environmental Health Criteria no. 230: http://www.who.int/ipcs/publications/ehc/230_part_I.pdf

(11) IRIS, Nitrobenzene: http://www.epa.gov/iris/subst/0079.htm

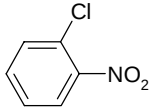
(12) TOXNET CCRIS: : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+ccris:@term+@rn+98-95-3

(13) RAIS: http://rais.ornl.gov/cgi-bin/tox/TOX_9801

(14) RAIS. TOXICITY SUMMARY FOR NITROBENZENE. March 1993.

(15) Carcinogen Potency Database: http://potency.berkeley.edu/chempages/NITROBENZENE.html

6.2.2. 1-Chloro-2-nitrobenzène

Formule chimique	N°CAS	Toxicité
 $C_6H_4ClNO_2$	88-73-3	Faiblement clastogène, carcinogène chez les rongeurs. Méthémoglobine, effets sur le foie, les reins et la rate.

SYNONYMES :

2-chloronitrobenzène, 1-chloro-2-nitrobenzène, 1-nitro-2-chlorobenzène
O-chloronitrobenzène
Chlorure de 2-nitrophényle

UTILISATION :

Utilisé comme matériau brut et comme intermédiaire pour la production de produits agrochimiques, pharmaceutiques et de colorants. [2]

CLASSIFICATION ET ETIQUETAGE :

UE : T; R22/24, R52/53 (?) [4]
IARC : Preuves inadéquates de carcinogénicité chez l'animal et l'être humain
Carcinogénicité : classe 3 (1997)

LIMITES D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE :

Pas de limites d'exposition professionnelle [8]

GRANDEURS PHYSICO-CHIMIQUES CARACTERISTIQUES ET COMPORTEMENT ENVIRONNEMENTAL

Solubilité	441 mg/l (25°C) [1]
Masse moléculaire :	157,554 gm/cm^3 (20°C) [2]
Densité/eau	1,368 gm/cm^3 (20°C) [2]
Point de fusion	32,5 °C [1, 2]
Point d'ébullition	245,5 °C [1, 2]
Pression de vapeur	0,0575 hPa (20°C) [2, 5]
log Pow	2,24 [1]
Constante de Henry :	9,30 E-06 atm-m^3/mole (25°C) [1]
pKa Dissoc. Constant	
Formule brute	ClC1=C(C=CC=C1)[N+](=O)[O-]
1ppm	= 6,54 mg/m^3 air [2]
Densité de vapeur	5,4 [8]
Demi-vie atmosphérique	187 jours [6]

TOXICOLOGIE :

Le o-nitrobenzène est bien absorbé par toutes les voies d'exposition : peau, inhalation, voie orale [2].

La voie métabolique principale est la réduction du groupe nitro en groupe amino respectif formant la o-chloroaniline, qui est glucuroné et excrété par l'urine. En 72 heures, >95% du matériau radio-marqué ont été excrétés. [2]

L'absorption dermale était de 40 % de la dose alors que l'absorption orale était de >80%. [5]

Des adduits de Hb ont été mesurés chez l'être humain exposé au composé. [9]
Le o-CNB semble être plus toxique pour le foie que les p- et m-CNB [11]

Cancérogénicité : carcinogène chez la souris [16]

Mutagénécité : clastogène

Tératogénicité : non tératogène [5]

Toxicité vis à vis de la reproduction : non toxique pour la reproduction dans des conditions d'absence de toxicité systémique [5]

Effets locaux : Sensibilisation cutanée, légère irritation cutanée et oculaire[5]

Effets toxiques : Méthémoglobine, cyanose, effets sur les reins, le foie et la rate, effets sur le SNC [6]

DONNEES TOXICOLOGIQUES :

TD(faible) Subchronique, Orale : étude de 28 jours chez la souris (orale, gavage) : LOAEL= 16 mg/kg/j. augmentation de la taille de la rate à des doses supérieures [2, 5, 13]
étude de 28 jours par inhalation (rats), 6h/j, 5j/s, et concentrations de 10, 30, 60 mg/m^3 air : LOAEL= 30 mg/m^3; effets sur la rate [2]
étude de toxicité par inhalation sur 13 semaines chez le rat (6h/j 5j/s): LOAEL égal à 7 mg/m^3 air (étude NTP [2, 5, 15]
étude sur 13 semaines par inhal. chez la souris Etude : NOAEL= 28,8 mg/m^3 air (NTP); effets sur la rate et le foie [2, 5,15]

TD(faible) Aiguë, orale :

LD_{50}, Orale : 144-560 mg/kg (rat) [1, 2, 5]
280 mg/kg (lapin) [1]
135 – 440 mg/7kg (souris) [2]

TD(faible) Aiguë, cutanée : 400 mg/kg (lapin) [1]

LD_{50}, Cutanée : 655-1796 mg/kg (rat) [2, 5]
355- 465 mg/kg (lapin) [2]

LC_{50}, Inhalation : 3200 mg/m^3 air (rat, 4 heures) [2, 5]

TD (faible) Cancérogénicité : rats mâles : 500, 1000 mg/kg nourriture (50, 100 mg/kg pc): augmentation des tumeurs à 50 mg/kg [2]
Souris mâles et femelles : 1500, 3000 mg/kg nourriture
(150, 300mg/kg pc) : augmentation des tumeurs chez la souris femelle [2, 4 ,5, 12, 16]

TD(faible) Tératogénicité : Etude orale chez le rat (gavage) : NOAEL général de 25 mg/kg, NOAEL développement = 25 mg/kg (absorption précoce, par d'embryo- ou foeto- toxicité même à 100 mg/kg [2, 5]

Toxicité pour la reproduction : Toxicité testiculaire observée chez le rat mâle à une dose simple de 150 mg/kg [2]
Toxicité 2 génér. (souris): NOAEL de 80 mg/kg/j, pas d'effet sur le développement reproducteur [2, 5, 14]

Mutagénécité chez les bactéries : Test de Ames : certains positifs (TA 100) [2, 16]

Mutagénécité cellules animales : Aberration chrom. : équivoquel[2, 5]
Test de mutation gén. : négatif [2, 5]
Test UDS : négatif [2]

Mutag. "in vivo" : non mutagène chez la drosophile [2]
Test d'élution ADN : positif [2]

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE :

VTR à seuil de dose

VTR orale à seuil : aucune VTR orale n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu. Par conséquent, le GIDRB a calculé cette valeur.
DJTorale provisoire= 0,016 mg/kg/j (par GIDRB, 2007)
Basé sur une étude de toxicité de 28 jours par voie orale chez la souris, avec un NOAEL=16 mg/kg/j, et en appliquant un SF=1000 (10 pour l'extrapolation inter-espèces, 10 pour les sous-populations humaines sensibles, 10 pour l'ajustement temporel) ; l'effet critique était une augmentation pondérale de la rate.

VTR dermale à seuil : aucune VTRdermale n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.

DJT inhalation à seuil : aucune VTR inhalation n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu. Par conséquent, le GIDRB a calculé cette valeur.
DJT inhalation (à seuil) provisoire=0,0047 mg/m^3 air (par GIDRB, 2007)
Basé sur une étude de 13 semaines par inhalation chez le rat, avec un LOAEL=7 mg/m3 air , et en appliquant un SF= 1500 (10 pour l'extrapolation interespèces, 10 pour les sous-populations humaines sensibles, 3 pour l'extrapolation temporelle et 5 pour l'extrapolation de LOAEL à NOAEL). L'effet critique était une augmentation pondérale de la rate

En l'absence de VTR provenant d'organismes reconnus, la RfD orale développée par le GIDRB est retenue. Elle est basée sur une étude de toxicité orale de 28 jours de bonne qualité, et des facteurs de sécurités adaptés ont été utilisés.

En l'absence de VTR provenant d'organismes reconnus, la RfD inhalation développée par le GIDRB est retenue. Elle est basée sur une étude de bonne qualité de 13 jours sur la toxicité par inhalation sur des rats.

VTR sans seuil de dose

TD50 oral, souris :	157 mg/kg/j [3]	principalement, tumeurs hépatiques.
Risque particulier de cancer de 10-4	0.031 mg/kg/j	
Risque particulier de cancer de 10-5	0.0031 mg/kg/j	
Risque particulier de cancer de 10-6	0.00031 mg/kg/j [3]	

Aucune VTR sans seuil n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu

Aucun ERU n'est utilisé pour les calculs de risques. Le potentiel carcinogène de la substance est faible et n'a pas d'influence sur le risque global.

DONNEES ECOTOXICOLOGIQUES :

LC_{50}, Poisson :	25,5 mg/l (96 h) [5]
LC(faible), Poisson :	NOEC = 0,264 mg/l (33 jours, stade de vie précoce) [5]
LC_{50}, Daphnie :	23,9 mg/l (48 h) [5]
LC(faible), Daphnie :	NOEC (21 jours reprod.) = 3,0 mg/l [5, 17]

EC_{50}, Algues :	6,9 – 75 mg/l (96 h) [5] EC10 = 19 mg/l [5]
EC_{50}, Bactéries :	
Plantes terrestres (EC50):	3,2 mg/kg sol (lactuca sativa) (14 jours)[5]
Bio-, photodégradation :	non facilement biodégradable (8,2% en 14 j) [5] Demi-vie de photodégrad. dans l'eau égale à 187 jours [5] Demi-vie de photodegrad. dans l'air de 1,97 jours [17]
Bioaccumulation :	BCF = 7-22 [5]
Demi-vie dans l'eau :	
PNECeau	= 0,026 mg/l (SF= 10) [5]
PNECsol	=0,0032 mg/kg (js) [5] (SF=1000, pour l'absence d'études sur d'autres espèces et à long terme)

REFERENCES :

(1) CHEMIDPLUS: http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/ProxyServlet?objectHandle=DBMaint&actionHandle=default&nextPage=jsp/chemidlite/ResultScreen.jsp&TXTSUPERLISTID=000088733

(2) BG CHEMIE Nr. 73: http://www.bgchemie.de/files/95/ToxBew73-E.pdf

(3) Carcinogenic Potency Database (Berkeley) : http://potency.berkeley.edu/chempages /1-CHLORO-2-NITROBENZENE.html

(4) CHEMBLINK: http://www.chemblink.com/products/88-73-3.htm

(5) OECD SIDS Dossier on o-chrononitrobenzene (UNEP Publications) for SIAM 13 (Bern, Switzerland, Nov. 2001)

(6) GIFTE.DE: http://www.gifte.de/Chemikalien/2-chlor-1-nitrobenzol.htm

(7) IARC Monograph No. 65: http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol65/volume65.pdf

(8) ICSC NIOSH: http://www.cdc.gov/niosh/ipcsneng/neng0028.html

(9) JONES: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed &cmd =Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=16433376&itool=iconabstr&query_hl= 14&itool=pubmed_docsum

(10) Kompendium Stoffdatenblätter: http://www.xfaweb.baden-wuerttemberg .de/alfaweb/berichte/tba14-94/ksb0058.html

(11) Matsumoto, M:et al.(2006). J. Toxicol. Sci. 31(1), 9-22. http://www.ncbi .nlm.nih. gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt =AbstractPlus &list_uids=16538040&itool=iconfft&query_hl=8&itool=pubmed_docsum

(12) Matsumoto, M. et al. (2006). J. Toxicol. Sci. 31(3)9, 247-264 : http://www. ncbi.nlm.nih.gov /entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt =Abstract Plus &list _uids =16960435&itool=iconfft&query hl=8&itool= pubmed_ docsum

(13) NAIR, RS. Et al. (1986). Fundam. Appl. Toxicol. 7(4), 609-14.: http://www. ncbi.nlm.nih.gov/entrez /query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt =Abstract Plus&list uids=3803755&itool=iconabstr&query hl=14&itool=pubmed_ docsum

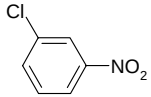
(14) NTP Repro Reproductive Toxicity of 2-Chloronitrobenzene (CAS No. 88-73-3) in CD-1 Swiss Mice NTP Report # RACB90011: http://ntp-apps.niehs.nih.gov/ntp_tox/index.cfm?fUTILISATIONaction=abstracts.abstract& abstract_url=071D2891-E6EB-B23F-95FEBCE954281440&detail flag= N& chemical name=2-Chloronitrobenzene

(15) NTP TOX33: http://ntp-apps.niehs.nih.gov/ntp_tox/index.cfm ?fUTILISATION action=abstracts.abstract&chemical_name=2-Chloro nitrobenzene &cas no=88-73-3&study_no=C62248&test_type=Short-Term&study_length=13%20Weeks&abstract_url=072D21AE-C630-66C8-D8042556050443E0 &next=shorttermbioassaydata.datasearch

(16) TOXNET CCRIS: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+ccris :@term+@rn+88-73-3

(17) TOXNET HSDB: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search /r?dbs+hsdb :@term+@rn+@rel+88-73-3

6.2.3. 1-Chloro-3-nitrobenzène

Formule chimique	N°CAS	Toxicité
 $C_6H_4ClNO_2$	121-73-3	Faiblement mutagène in vitro, Méthémoglobine, effets sur la rate.

SYNONYMES :

3-chloronitrobenzène, 1-chloro-3-nitrobenzène, 1-nitro-3-chlorobenzène m-chloronitrobenzène,Chlorure de 3-nitrophényle

UTILISATION :

Utilisé comme matériau brut dans l'industrie chimique, agrochimique et pharmaceutique [6]. Utilisation majeure pour la production de chloroaniline.[7]

CLASSIFICATION ET ETIQUETAGE :

Allemagne :	Carc. Cat 3B (2003)
Allemagne :	WGK 2 (classe de dangerosité pour l'eau)
IARC:	Group 3 (preuves inadéquates de carcinogénicité chez l'homme. Non classifiable [9]

LIMITES D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE :

Allemagne : Pas de limite d'exposition due à une carcinogénicité
Aucune autre autorité de réglementation ou organisme reconnu n'a établi de limites d'exposition.

GRANDEURS PHYSICO-CHIMIQUES CARACTERISTIQUES ET COMPORTEMENT ENVIRONNEMENTAL

Solubilité	273 mg/l (20°C) [1, 3]
Masse moléculaire :	157,554 gm/cm^3 (20°C) [2, 4]
Densité/eau	1.34 gm/cm^3 (at 20°C) [3, 4]
Point de fusion	44,4 °C [1, 3]
Point d'ébullition	235,5 °C (at 1000 hPa) [1, 3]
Pression de vapeur	0,097 mm Hg (25°C) [1] / 0,011 hPa (20°C) [3]
log Pow	2,5 [2, 3, 4]
Constante de Henry :	1,35 E-05 atm-m^3/mole (25°C) [1]
pKa Constante de dissoc.	
Formule brute	C1=CC(=CC(=C1)Cl)[N+](=O)[O-] [2]
1 ppm	= 6,54 mg/m^3 air [7]
Densité de vapeur	
Demi-vie atmosphérique	130 jours [9]

TOXICOLOGIE :

Le m-chloronitrobenzène est rapidement absorbé par les voies gastro-intestinales, la peau et par inhalation et est rapidement métabolisé (t/2 = 90 min) et excrété dans les 48 heures, principalement dans l'urine [3, 7] Les phénylhydroxalamines et nitrosobenzènes ont été identifiés comme métabolites sensés être responsables de la formation de méthémoglobine. [3]

Cancérogénicité : non classifiable en raison du manque de données

Mutagénécité : clastogène chez les rongeurs

Tératogénicité : non tératogène

Toxicité vis à vis de la reproduction : peut entraîner une atrophie testiculaire chez les sujets mâles

Effets locaux : légère irritation de la peau et des yeux [3, 7]
Non sensibilisant pour la peau [7]

Effets toxiques : Méthémoglobinémie, cyanose, effets sur le foie et la rate, atrophie testiculaire, effets sur le SNC [3,7]
Effets cardiaques chez l'homme.

DONNEES TOXICOLOGIQUES :

TD(faible) Subchronique, orale : Inhalation, 20 jours (rat): effets sur le SNC, méthémoglobinémie
NOAEL= 0,004 mg/m^3 air [3]
inhalation, 100 jours (rat) : LOAEL de 0,008 mg/m^3 air [7]
7 mois (rat, orale): NOAEL de 0,005 mg/kg/j.
méthémoglobine, corps de Heinz, effets sur le SNC [3,7]
étude sur 28 jours, orale, chez le rat : LOAEL= 1mg/kg/j [7]
méthémoglobine, cyanose, effets sanguins, et effets sur la rate et le fois observés

TD(faible) Aiguë, orale :

LD_{50}, Orale : 420 mg/kg (rat) [1, 3, 7]
380 mg/kg (souris) [1, 3]

TD(faible) Aiguë, cutanée :

LD_{50}, Cutanée : 890 – 1700 mg/kg (rat) [3, 7]
LC_{50}, Inhalation : > 2.24 mg/m^3 air (4.5h, rat) [3, 7]

TD (faible) Cancérogénicité : aucune donnée disponible
TD(faible) Tératogénicité : étude de tératogénicité chez le rat (gavage): pas d'effets tératogènes aux doses qui n'entraînent pas de toxicité sévère pour les mères : NOAEL= 5 mg/kg/j[3,7]

Toxicité pour la reproduction : toxicité testiculaire après une seule utilisation orale de 200 mg/kg aux rats [3,7]

Mutagénécité chez les bactéries : Test de Ames : négatif [3, 7]
Mutagénécité cellules animales : Aberration chrom. : positif [3,8]
Test SCE : négatif[7]
Test HGPRT : négatif [3,7]
Mutag. "in vivo" : Souris, cytogénétique : négatif [3,7]
Souris, micro-noyaux : positif (faible) [3,7]

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE :

VTR à seuil de dose

VTR orale à seuil : aucune VTRorale n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu. Le GIDRB a calculé une valeur :

DJTorale provisoire= 0,0002 mg/kg/j (par GIDRB, 2007)

Basé sur une étude de toxicité orale de 28 jours chez le rat avec un LOAEL de 1 mg/kg/j et en appliquant un SF=5000 (10 pour l'extrapolation inter-espèces, 10 pour les sous-populations humaines sensibles, 10 pour l'ajustement temporel et 5 pour l'extrapolation de LOAEL à NOAEL). Une méthemoglobinémie et des effets sur le foie et le sang sont les effets toxicologiques critiques.

VTR dermale à seuil : aucune VTRdermale n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.

DJT inhalation à seuil : aucune n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu. Par conséquent, le GIDRB a calculé cette valeur.

DJTinhalation provisoire= 0,000026 mg/m^3 air (par GIDRB, 2007)

Basé sur une étude d'inhalation de 100 jours chez le rat avec un LOAEL=0.008 mg/m3 air, et en appliquant un SF= 300 (10 pour l'extrapolation interespèces, 10 pour les sous-populations humaines sensibles, 3 pour l'extrapolation temporelle). Les effets critiques étaient une méthémoglobinémie et des effets sur le foie.

En l'absence de VTR provenant d'organismes reconnus, la VTR orale et la VTR inhalation calculées par le GIDRB ont été retenues dans les calculs.

VTR sans seuil de dose

Aucune VTR sans seuil n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.

Le faible potentiel mutagène ne justifie pas la mise en œuvre de l'hypothèse retenue pour le 1-chloro-4-nitrobenzène

DONNEES ECOTOXICOLOGIQUES :

LC_{50}, Poisson :	18 mg/l (96h) [3] 25 mg/l (96h)
LC(faible), Poisson :	LCo = 18 mg/l (96h) [3]
LC_{50}, Daphnie :	40 mg/l (24 h) [3]
LC(faible), Daphnie :	15 mg/l (24h) =ECo [3] NOEC= 0,13 mg/l (21 jours) [3]

EC_{50}, Algues :	5,2 mg/l (48h) [3] EC10 = 1,8 mg/l (48h) [3]
EC_{50}, Bactéries :	> 100 mg/l (3h) [3]
Bio-, photodégradation :	10 j : 95% dégradation (rapidement biodégrad.) [3] Pas de dégradation anaérobie
Bioaccumulation :	BCF = 27-307 (calculé) [5,9]
Demi-vie dans l'eau :	> 1 an [9]
PNECeau	0,0013 mg/l (basé sur daphnies, 21 jours NOEC, et en appliquant un SF=100 (10 pour l'absence d'études à long terme chez d'autres espèces, 10 pour la faiblesse de la base de données)
Conc. dans le Rhin :	0,003 mg(l sur différents sites en Allemagne [9]
Consignes pour l'eau potable, Floride :	0,250 mg/l (1993) [9]

REFERENCES :

(1) CHEMIDPLUS: http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/ProxyServlet?objectHandle=DBMaint&actionHandle=default&nextPage=jsp/chemidlite/ResultScreen.jsp&TXTSUPERLISTID=000121733

(2) PUBCHEM: http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?sid=592921

(3) IUCLID ; http://ecb.jrc.it/esis/index.php?GENRE=CASNO&ENTREE=121-73-3 http://ecb.jrc.it/IUCLID-DataSheets/121733.pdf

(4) CHEMBLINK: http://www.chemblink.com/products/121-73-3.htm

(5) Kompendium Stoffdatenblätter, 3-chlornitrobenzol: http://www.xfaweb.baden-wuerttemberg.de/alfaweb/berichte/tba14-94/ksb0060.html

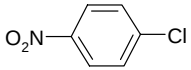
(6) Safety Data Sheet: http://ptcl.chem.ox.ac.uk/MSDS/CH/1-chloro-3-nitrobenzene.html

(7) Stoffbewertung: m-Chloronitrobenzol: http://www.bgchemie .de/files/95/ToxBew74-L.pdf

(8) TOXNET CCRIS: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+ccris:@term+@rn+121-73-3

(9) TOXNET HSDB: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+hsdb:@term+@rn+@rel+121-73-3

6.2.4. 1-Chloro-4-nitrobenzène

Formule chimique	N°CAS	Toxicité
 $C_6H_4ClNO_2$	100-00-5	Mutagène, carcinogène chez l'animal. Méthémoglobine, effets sur la rate.

SYNONYMES :

4-chloronitrobenzène, 4-nitro-1-chlorobenzène, Chlorure de p-nitrophényle, PCNB

UTILISATION :

Utilisé comme matériau brut dans l'industrie chimique, agrochimique et pharmaceutique. [6]

LIMITES D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE :

Allemagne :	Valeur TRK : 0.5 mg/m3 air, carcinogène cat. 3B (2003)
ACGIH (2001)	TWA= 0,1 ppm (=0,67 mg/m^3 air) A3 carcinogène [8]
Normes d'exp. profess. RU:	TWA (8h) = 1 mg/m^3 air
OSHA PEL:	1 mg/m^3 air (TWA) (1989)

CLASSIFICATION ET ETIQUETAGE :

US EPA :	Carcinogène groupe C (carcinogénicité confirmée chez l'animal avec pertinence inconnue pour l'être humain)
ACGIH :	Carcinogène A3 chez l'animal (2005)
UE :	Carc. Cat. 3 ; Muta. Cat. 3 ; R68 T; R23/24/25 Xn; R48/20/21/22 N; R51-53
IARC	Groupe 3 (carcinogène pour l'animal) (1996), carcinogénicité non démontrée chez l'homme [11]

GRANDEURS PHYSICO-CHIMIQUES CARACTERISTIQUES ET COMPORTEMENT ENVIRONNEMENTAL

Solubilité	225 mg/l (20°C) [1, 6]
Masse molaire	157,55 [7]
Densité/eau	1,515 gm/cm3 (at 20°C) [6]
Point de fusion	83,5 °C [1, 6]
Point d'ébullition	242 °C at 1013 hPa [1, 6]
Pression de vapeur	0,085 hPa (20°C) [6]
log Pow	2,39 [1]
Constante de Henry :	4,89 E-06 atm m^3/mole (25°C) [1]
Formule brute	C1=CC(=CC=C1[N+](=O)[O-])Cl
1ppm	6,67 mg/m^3
Densité de vapeur	5,44 [7]

TOXICOLOGIE :

Le métabolite majeur est le p-chloroacétanilide, la conjugaison du p-chloro-nitrobenzène avec le glutathion est une voie d'élimination majeure [6]. La demi-vie biologique est de 5-9 heures.

Chez l'homme, les métabolites urinaires suivants ont été observés : très grandes quantités de N-acétyl-S-(4-nitrophényl)-cystéine, quantités relativement importantes de p-chloroaniline, 2-chloro-5-nitrophénol et p-chloroformanilide et petites quantités de 2-amino-5-chlorophénol et de 2,4-dichloroaniline et traces de p-chloroacétanilide et de 4-chloro-2-hydroxyacétanilide [7] Une élimination complète (>95.5%) a été observée après 72 h. Il est bien absorbé par la peau et les voies pulmonaires. Les effets cancérigènes du 1-chloro-4-nitrobenzène sont probablement générés par son métabolite la p-chloroaniline [14].

Cancérogénicité : carcinogène chez les rongeurs

Mutagénécité : mutagène

Tératogénicité : non tératogène

Toxicité vis à vis de la reproduction : peut réduire la fertilité chez les mâles et les femelles

Effets locaux : irritant cutané et oculaire [6, 7]
Non sensibilisant pour la peau [6]

Effets toxiques : Cyanose, méthémoglobinémie, anémie, effets sur le foie et la rate, oedèmes pulmonaires

DONNEES TOXICOLOGIQUES :

TD(faible) Subchronique, orale : toxicité orale, 13 semaines chez le rat : effets sur le foie et le sang,
LOAEL=0,177 mg/kg/j
toxicité orale, 13 semaines chez la souris : effets sur le foie et le sang,
NOAEL=10,5 mg/kg/j [3, 6]
Inhalation 13 semaines, rat, (6h/j, 5j/semaine),
méthémoglobinémie, effets sur le foie et la rate,
LOAEL=1,5 ppm (= 10 mg/kg/j) [7]
inhalation 13 semaines, souris (6h/j, 5j/semaine),
méthémoglobinémie, effets sur le foie et la rate,
NOAEL=3 ppm (= 19,5 mg/m^3 air)[4]
inhalation 13 semaines (rat) 153.6 mg/me air (haute dose), signes de toxicité hépatique et effets indésirables sur la spermatogenèse. [10]

TD(faible) Aiguë, orale :

LD_{50}, Orale : 420 mg/kg (rat) [1, 6]
440 mg/kg (souris) [1, 6]
520 mg/kg (lapin) [6]

TD(faible) Aiguë, cutanée :

LD_{50}, Cutanée : 750 - 16000 mg/kg (rat) [1, 6]
3040 mg/kg (lapin) [1]

LC_{50}, Inhalation : 16100 mg/m^3 (rat, 4 heures, LC faible) [1]
Homme : sévère intoxication après inhalation de 66 mg/m^3 air pendant 1 min. [6]

8,6 – 22 mg/m^3 peuvent entraîner une cyanose et une augmentation des corps de Heinz chez les sujets exposés pendant 8 h [6]
Valeur ajustée en fonction du temps, pendant 8 heures : 39 mg/m^3 air [13], basée sur la LC50 chez le chat

TD (faible) Cancérogénicité : Etude de 2 ans chez le rat, dans la nourriture, apport de 40, 200, 1000 ppm : mortalité élevée, effets sur la rate, fibromes, fibrosarcomes, ostéosarcomes, sarcomes dans le groupe traité à haute dose ; tous niveaux de doses. [14]
Etude de 2 ans chez la souris, apport de 125, 500, 2000 ppm dans la nourriture : hémangiosarcomes à haute dose, femelles uniquement, pas d'autres tumeurs.[2, 7, 14]
Etude de toxicité orale de 24 mois (rats) avec 0.1, 0.7, 5.0 mg/kg/j: augmentation de la méthémoglobine à 5 mg/kg anémie et effets sur la rate.LOAEL = 0,1 mg/kg/j [6] (pas de tumeur à ces doses)

TD(faible) Tératogénicité : NOEL=2 mg/kg/j : pas d'effet tératogène mais fertilité et survie des petits réduites. [6]

Toxicité pour la reproduction : Etude sur 2 génération (rat, gavage) 5 mg/kg légère réduction des taux de gestation et de fertilité chez le mâle, pas d'effet à 0,1 & 0,7 mg/kg [6]
Etude de 2 générations chez la souris : pas d'effet sur la reproduction à 62,5 mg/kg, mais effets indésirables à 125 et 250 mg/kg [6, 8]

Mutagénécité chez les bactéries : Test de Ames : négatif et positif [5, 6]
Mutagénécité cellules animales : Aberration Chrom. : positif [5, 6]
Test de réparation ADN : positif [6]
Test de mutations gén. HGPRT : négatif [6]
Test du lymphome chez la souris (muté. gén.) : positif [6]

Mutag. "in vivo" : Mut. gén. drosophile : négatif [6]
Test micro-noyau souris : positif [6]

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE :

VTR à seuil de dose

VTR orale à seuil :
DJTorale = 0,001 mg/kg/j, chronique (EPA RAIS, 2006)
Cette RfDorale est basée sur une étude de toxicité orale de 13 semaines chez la souris : effets hépatiques et sanguins, NOAEL=10.5 mg/kg/j [3, 6], et en appliquant un SF= 10000 (10 pour l'extrapolation interespèces, 10 pour les sous-populations humaines sensibles, 10 pour l'extrapolation temporelle, 10 pour le fait que la substance est carcinogène et mutagène) [12]

VTR dermale à seuil :
DJTdermale = 0,0008 mg/kg/j, chronique (EPA RAIS, 2006)
Basé sur l'étude utilisée pour la RfD orale mais en utilisant un facteur d'ajustement pour la voie dermale. [12]

DJTinhalation = 0,0006 mg/m^3 air, chronique (EPA RAIS, 2006)
Basé sur une étude d'inhalation de 13 semaines chez la souris avec un NOAEL= 19.5 mg/m3 air, avec un facteur d'ajustement temporel et en appliquant un SF= 10000 (10 pour l'extrapolation interespèces, 10 pour les sous-populations humaines sensibles, 10 pour l'extrapolation temporelle, 10 pour le fait que la substance est carcinogène et mutagène) [12]

Les 3 RfD de RAIS ont été retenus dans les calcusl de risques malgré le fait que les données de base de la VTR dermale se semblent pas très fiables.

VTR sans seuil de dose

RAIS a établi des valeurs de slope factor pour les voies orale et dermale :

ERUo = 6,7E-03 (mg/kg/j)$^{-1}$ (par RAIS, 2006) [12]
Risque oral unitaire : 5,1E-04 (mg/L)$^{-1}$ [12]

ERUdermal = 8,38E-03 (mg/kg/j)$^{-1}$ (par RAIS, 2006) [12]
Valeur calculée.

Voie inhalation: Aucune ERU inhal sans seuil n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.

L'ERU oral et l'ERU dermal de RAIS sont retenus pour les calculs bien que les données de base ne soit pas fournies.

DONNEES ECOTOXICOLOGIQUES :

LC_{50}, Poisson :	16 mg/l (96 h) / LCo = 10 mg/l [6]
LC(faible), Poisson :	14 jour, poisson : NOEC = 1,53 mg/l [6]
LC_{50}, Daphnie :	6 mg/l (24 h) [6]
LC(faible), Daphnie :	21 j. NOEC = 0,32 mg/l (cycle de vie) [6,7]
EC_{50}, Algues :	2,2 mg/l (48 h) [6] 7 jours, algues : EC3 = 10 mm/l [6]
EC_{50}, Bactéries :	70 mg/l (24 h) = seuil de toxicité [6]
Bio-, photodégradation :	rapidement biodégradable (supérieur à 50% en 20 jours) [6] Demi-vie photochimique dans l'air = 2 j [7]
Bioaccumulation :	BCF=5.8 – 20.9 (directives MITI) [6, 7, 12]
Demi-vie dans l'eau :	3 j dans les rivières / 30 j dans les eaux souterraines [7]
PNEC	21 jours, daphnies, NOEC= 0,32 mg/l, et SF= 100 (10 pour l'absence de données chroniques d'autres espèces, 10 pour les propriétés mutagènes et carcinogènes) PNEC = 0.0032 mg/l

REFERENCES :

(1) CHEMIDPLUS: http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/ProxyServlet?objectHandle=DBMaint&actionHandle=default&nextPage=jsp/chemidlite/ResultScreen.jsp&TXTSUPERLISTID=000100005

(2) Matsumoto, M. et al. (2006). Carcinogenicity and chronic toxicity of para-chloro nitrobenzene in rats and mice by two-year feeding. J Environ Pathol Toxicol Oncol. 2006;25(3):571-84. http://www.ncbi.nlm .nih.gov/entrez/query.fcgi ?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus &list_uids =17073560 &itool=iconabstr&query_hl=1&itool=pubmed_docsum

(3) Matsumoto, M. et a., (2006). Thirteen week oral toxicity of p- and o-chloronitrobenzene in rats and mice. J. Toxicol. Sci 31 (1), 9-22. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=16538040&itool=iconfft&query_hl=1&itool=pubmed_docsum

(4) Travlos, GS., et al., (1996). Thirteen-week inhalation toxicity of 2- and 4-chloronitrobenzene in F344/N rats and B6C3F1 mice. Fundam. Appl.Toxicol. 30 (1), 75-92. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi ?db=pubmed &cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=8812232&itool=iconabstr&query _hl=1&itool=pubmed_docsum

(5) TOXNET CCRIS: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs +ccris:@term+@rn+100-00-5

(6) IUCLID Data Set (2000): http://ecb.jrc.it/esis/index.php ?GENRE=CASNO&ENTREE=100-00-5

(7) TOXNET HSDB: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search /r?dbs+hsdb:@term+@rn+@rel+100-00-5

(8) NIOSH ICSC: http://www.cdc.gov/niosh/ipcsneng/neng0846.html

(9) NTP Reproductive Toxicity of 4-Chloronitrobenzene (CAS No. 100-00-5) in CD-1 Swiss Mice NTP Report # RACB19077. http://ntp-apps.niehs.nih.gov/ntp_tox/index.cfm?fUTILISATIONaction=abstracts.abstract&abstract_url=071BFDCD-A111-B4C3-A4AB126D7E2AEC08&detail_flag=N&chemical_name=4-Chloronitrobenzene

(10) NTP_ TOX-33Toxicity Studies of 2-Chloronitrobenzene (CAS No. 88-73-3) and 4- Chloronitrobenzene (CAS No. 100-00-5) Administered by Inhalation to F344/N Rats and B6C3F$_1$ Mice. http://ntp-apps.niehs.nih.gov /ntp_tox/index.cfm ?fUTILISATIONaction=abstracts.abstract&abstract_url=072D21AE-C630-66C8-D8042556050443E0&detail_flag=N&chemical_name=4-Chloronitrobenzene

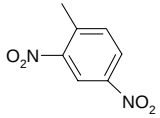
(11) IARC Monograph no. 65: http://monographs.iarc.fr/ENG /Monographs/vol65/volume65.pdf

(12) RAIS information System: http://rais.ornl.gov/cgi-bin/tox/TOX_9801

(13) CDC : p-nitrochlorobenzene: http://www.cdc.gov/niosh/idlh/100005.html

(14) OEHHA, 1-Chloro-4-Nitrobenzene (1999): http://www.oehha.ca.gov/prop65/pdf/ChlrNitf.pdf. http://search.ca.gov/search?q=1-chloro-4-nitrobenzene&btnG=Search+OEHHA&entqr=0&output=xml_no_dtd&sort=date%3AD%3AL%3Ad1&ud=1&client=ca_oehha&oe=UTF-8&ie=UTF-8&proxystylesheet=ca_oehha&site=ca_oehha

6.2.5. 2,4-Dinitrotoluène

Formule structurale	N°CAS	Toxicité
 $C_7H_6N_2O_4$	121-14-2	Cancérogène, mutagène, toxique pour la reproduction, méthémoglobinémie, cyanose, effets sur le système nerveux central

SYNOMYMES :

Dinitrotoluène (2,4 et 2,6 mélange d'isomères)
Toluène, 2,4/-dinitro-,
2,4-DNT,
1-Methyl-2,4-Dinitrobenzène,
2,4-Dinitrotoluol,
DNT.

UTILISATION

Matière première pour la production de teintures, de colorants, d'explosifs et d'autres produits chimiques[(1)]

LIMITES D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE DISPONIBLES AUPRES D'ORGANISMES RECONNUS :

ACGIH (2003) TLV (TWA):	0,2 mg/m^3 air
MAK (2005)	-- (Carc. Cat IIIA2)

GRANDEURS PHYSICO-CHIMIQUES CARACTERISTIQUES ET COMPORTEMENT ENVIRONNEMENTAL

Solubilité	270 mg /l à 22 °C [8]
Masse molaire	182,14
Densité/eau	1,3208 g/Ml (70°C) / 1,521 g/cm^3 (15°C) [9]
Point de fusion	70 – 71 °C [8]
Point d'ébullition	250 - 300°C [8, 9]
Pression de vapeur	0,0000147 - 0,00215 mmHg [8] 0,000079 hPa (20°C) [9]
Coefficient de partition	log Pow = 1,98 - 2,18 [9]
Constante de Henry	5,4 x 10^{-8} atm-m^3/mole [8]
SMILES Code	CC1=C(C=C(C=C1)[N+](=O)[O-])[N+](=O)[O-]

CLASSIFICATION ET ETIQUETAGE :

EU:	Cancérogène de Cat.2, Mut. Cat.3, Repro. Cat. 3, T, N; 45-68-62-23/24/25-48/22, R51-53
US EPA:	probablement cancérogène pour les humains (Groupe B2) (1995) [1] (valide pour le mélange)
IARC (1996):	Cancérogène pour les animaux et probablement cancérogène pour les humains, groupe 2B [12]

TOXICOLOGIE

Le 2,4- et le 2,6-dinitrotoluene ont une toxicité similaire ; les deux sont cancérogènes et sont toxiques pour la reprodruction. Comme les deux isomères sont associés en raison de leur mode de synthèse, les deux isomères sont traités de la même façon. Les deux isomères sont aisément absorbés par inhalation, contact cutané et par le contact gastro-intestinal.

2,4-DNT : Les métabolites sont principalement l'acide 2,4-dinitrobenzoic , l'acide 2-amino-4-nitrobenzoic et 2,4-dinitrobenzyl alcohol glucuronide.[1] la demi vie d'excrétion est de 2-5 heures, mais des traces sont toujours détéctables dans l'urine après 3 (élimination biphasique) [1] .

Cancérogénicité : cancérogène pour l'homme,hépatocellulaire, carcinomes [1]

Mutagénicité : mutagène -

Tératogénicité : non tératogène

Toxicité vis à vis de la reproduction : toxique pour la reproduction (fertilité, organes sexuels)

Effets locaux : irritant pour la peau, mais pas pour les yeux [1]. Pas de sensibilisation

Effets toxiques : méthémoglobinéemie, cyanose, effets sur le système nerveux central, hépatotoxicité et effets neuromusculaires [1]

DONNEES TOXICOLOGIQUES

TD (faible) subchronique, orale : LOAEL= 35 mg/kg/j, rats (90-jours, oral. En lien avec la dose, réduction du poids corporel. Augmentation du foie, des reins et diminution du poids du cerveau, diminution de la spermatogenèse, splenique, hemosidérose, dysfonctionnement neuro musculaire.[1]
LOAEL= 25 mg/kg/j pour des chiens (90 jours, voie orale), effet majeur : neurotoxicité [1]
90 j rat (oral): 700, 2000 & 7000 ppm dans l'alimentation : LOAEL = 700 ppm (~36 mg/kg/j) [9, 10]

TD (faible) aiguë, orale :

LD_{50} aiguë, orale : 268 – 893 mg/kg (rat), [1, 9]
790 – 1954 mg/kg (souris) [1, 9]

TD (faible) subchronique, cutanée :

TD (faible) aiguë, cutanée : inférieure à 5000 mg/chat (~2000 mg/kg)

LD_{50} aiguë, cutanée : supérieur à 2000 mg/kg (rat) [9]
LC_{50} (inhalation):

TD (faible) inhalation: même symptomes que par voie orale
Pas de données disponibles [1]

TD (faible) cancérogénicité : NOAEL= 0,5 mg/kg/j (rats, 2 ans, oral)
LOAEL= 3,5 mg/kg/j: foyers Hyperplastique dans le foie, atrophie de tubes séminifaires, diminution de la spermatigénèse (CIIT, 1982).
Etude de chiens de 2 ans (oral) : 0,20 mg/kg/j = NOAEL, 1,5 mg/kg/j = LOAEL (effets sur le système nerveux central) [1,3,5, 9, 10, 11]
Incidence élevée de carcinomas, Hépatocellulaire dans la glande masculine et mammaire chez les rats femelles[3]
Pas d'augmentation de tumeurs chez les souris à des doses de 80 & 400 ppm dans l'alimentation [3, 7, 10]

Valeur TD50 la plus faible provenant de la base de données de la puissance carcinogène:
Souris mâles: (reins): 0/24 (cont), 6/22 (12 mg/kg/j), 16/19 (84 mg/kg/j)
Rat mâle (foie): 0/8 (con), 1/8 (0.6 mg/kg/j), 0/8 (4 mg/kg/j), 6/8 (28 mg/kg/j) [13]

TD (faible) tératogénéité : non tératogène, mais foeto-toxique à 150 mg/kg/j, avec une toxicité maternelle [1, 9]

Toxicité pour la reproduction: atrophie testiculaire, aspermatogenèse, absence de corps lutéal chez les rats femelles, manque de données de 3ème génération dans l'étude de la reproduction chez les rats.(Ells, 1979) [1]

Mutagénicité chez la bactérie : Analyse d'Ames : positive dans plusieurs souches [7,9]
Mutagénicité / autres microorganismes : E.coli : négative [7]
Mutagénicité. Cellules animales : Aberrations chromosomiques in vitro : positive [7]
Lymphocytes humains : positive pour aberrations chromosomiques.
Analyse de lymphome de souris : positive[9]
Analyse SCE : positive, mais analyse UDS négative[9]

Mutagénicité "in vivo" : 93 mg/kg/j, 19 semaines: augmentation de ruptures chromosomiques[9]
Étude de rats de 104 semaines, pas d'aberrations chromosomiques à la fin de l'étude [9]
Analyse de la létalité : équivoque [9]
Drosophile: augmentation du nombre de mutations mortelles [9]
UDS: augmentation de la synthèse de réparation (dose-dépendante) [9]

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE

VTR A SEUIL DE DOSE

Pour la voie orale à seuil
<u>VTR orale à seuil = 0,002 mg/kg/j</u> (MRL, US ATSDR, 1997)
ATDRS (US, 1998) : niveau de risque minimal (MRL) : 0,002 mg/kg/j (NOAEL=0,2 mg/kg/j (chien, 90 jours) SF=100, (10 pour l'extrapolation du chien à l'homme, 10 pour la variabilité intra-espèces)[6] Idem pour US-EPA (1992)

DJT orale à seuil = 0,002 mg/kg/j (RfD US EPA, 1993)
A été calculé pour une exposition chronique (EPA 1995a) et sous-chronique de 2,4-DNT (EPA 1994), basé sur un NOAEL de 0,2 mg/kg/jour déduit d'une étude orale chronique avec des chiens conduit par by Ellis et al. (1985).[1] NOAEL: 0.2 mg/kg/jour. Facteur d'incertitude: 100; (10 pour l'extrapolation du rat à l'homme, 10 pour la variabilité intra-espèce). Principale étude: Ellis et al. 1985 [2]

Pour la voie cutanée : Aucune VTR cutanée n'a été publiée par les autorités compétentes ou les organisations reconnues.

Pour la voie inhalation : Aucune VTR n'a été publiée par les autorités compétentes ou les organisations reconnues. GIDRB n'a pas établi de VTR.

La VTR orale retenue est celle de l'ATDSR (qui est égale à celle de l'US-EPA (IRIS).

Il n'y a pas de VTR dermale ni de VTR inhalation publiées. La substance est peu volatile.

VTR SANS SEUIL DE DOSE

Pour la voie orale

ERUo = 3,1 x 10^{-1} (mg/kg/j)$^{-1}$ (OEHHA, 2005) (pour le 2,4-DNT)

Basé sur un facteur potentiel (US) et sur une étude chez les rats par Lee et al. (1978) [14,15], dans laquelle les rats étaient tous exposés à des doses journalières de 0, 0.71, 3.9, et 34 mg/kg/j pendant 104 semaines. L'incidence de la tumeur était 17/23 (dose élevée) vs 1/37 (commande), glande mammaire chez les rats femelles.

Une procédure linéaire multiples a été appliquée aux données d'incidence combinées des tumeurs des glandes mammaires et du foie présentées dans le tableau 1 pour calculer une valeur cancer potentiel pour l'animal (q_animal). La valeur calculée q_animal était 0.058 (mg/kg-jour)$^{-1}$. La valeur q_animal a été convertie à une valeur de cancer potentiel pour les hommes (q_humain) basée sur les relations suivantes, avec pc_animal le poids corporel des espèces d'essais (Lee et al., 1978; pc_animal = 0,464 kg) et pc_humain le poids d'un homme (70 kg): q_human = q_animal (p_ch / p_ca)1/3
Le résultat pour l'homme est de 0,31 (mg/kg-jour)$^{-1}$

facteur de pente oral = 6.8 x 10^{-1} (mg/kg/j)$^{-1}$ (IRIS US-EPA / RAIS) (pour le mélange 2,4- /2,6-DNT)

US-EPA Risque unitaire pour l'eau de boisson: = 1,9.10^{-5} (µg/L)$^{-1}$ (1989)
Les valeurs sont basées sur l'étude de o Ellis, 1979. 2,4-DNT: le coefficient directeur de 6.8E-1 (mg/kg/jour)$^{-1}$ a été calculé pour une exposition orale à un mélange de dinitrotoluène . Le risque pour l'eau potable est v1.9E-5 (µg/L)$^{-1}$ (EPA 1995b, Ellis, 1979) [3].

Niveau de risque pour l'eau potable:

10^{-4}	5 ug/l
10^{-5}	5 . 10^{-1} ug/l
10^{-6}	5 . 10^{-2} ug/l [2]

Pour la voie cutanée
Basée sur le facteur de pente EPA pour la voie orale, une valeur cutanée peut être calculée : **ERU cutanée (provisoire) = 0,8 (mg/kg/j)$^{-1}$ (RAIS)**
Le calcul fait intervenir le facteur d'absorption gastro-intestinal, mais aucune source documentaire n'est citée.

Pour la voie inhalation
ERU inhalation = 8,9 x 10^{-5} (µg/m^3)$^{-1}$ air (OEHHA (2005)
Le risque par l'inhalation est 0,000089 (µg/mètre cube)$^{-1}$
Facteur de pente inhalation : 0,2 (mg/kg-jour)$^{-1}$
Facteur de pente voie orale : 0,31 (mg/kg-jour)$^{-1}$

L'ERU oral retenu est celui de l'OEHHA (2005) soit 0,31 (mg/kg/j)$^{-1}$; c'est la seule concernant le 2,4-DNT et non un mélange 2,4 / 2,6-DNT.

Le seul ERU dermal disponible est celui du RAIS, transposé par calcul.

L'ERU inhalation n'est pas exploité, la substance étant peu volatile et non prise en compte dans cette voie d'exposition.

DONNEES ECOTOXICOLOGIQUES:

LC_{50}, Poisson :	16 - 32 mg/ (96 h) [9]
LC (faible), Poisson :	NOEC = 1.0 (96h) [9]
	NOEC croissance = 0,77 mg/l [9]
LC_{50}, Daphnies :	30,4 - 38 mg/l (48 h) [9]
LC (faible), Daphnies :	NOEC= 10 mg/l (48 h) [9]
	NOEC = 0,04 mg/l (21-jours) [9]
EC_{50}, Algues :	EbC_{50}= 3 mg/l; EbC_{10} 0 1.3 mg/l (48h) [9]
EC (faible), Algues	
LC_{50} , Lumbriculus:	99,5 mg/l [9]
EC_{50}, Bactéries :	57 mg/l (16 h) [9]
LC_{50}, Eisenia foetida:	536 mg/kg sol (14-jours) [9]
	43 mg/kg (24 h) Colembola [9]
Bio-, photodégradation :	dégradable prêt (50% in 2 j) [9]
Bioaccumlation:	BCF= 4 – 78 [9]

2,4-DNT a été trouvé dans la rivière Rhin (1984 à 0,2 µg/l, fleuve principal à 0,1 - 2 µg/l [9]

Limites de l'eau potable (NH guide):	0,11 µg/l
Eau potable Wisconsin:	0,05 µg/l [10]
PNEC	0,0004 mg/l Plus petit NOEC= 0,04 mg/l (Daphnia, 21 j), SF = 100 (10 pour prendre en compte plusieurs espèces sensibles, 10 pour son potentiel cancérogène)

REFERENCES :

(1) RAIS Informatio System (2,4-dinitrotoluene)(1995) : http://rais.ornl.gov /tox/profiles /2_4_dinitrotoluene_f_V1.shtml

(2) RAIS Metadata for 121-14-2: http://rais.ornl.gov/cgi-bin/tox/metadata

(3) Ellis, H. V., J. H. Hagensen, J. R. Hogdson, et al. 1979. *Mammalian Toxicity of Munitions Compounds. Phase III: Effects of Lifetime Exposure. Part I: 2,4-Dinitrotoluene*. Midwest Research Institute, Kansas City. DAMD17-74-C-4073. U.S. Army Medical Bioengineering Research and Development Laboratory. Report AD AO77 692.

(4) IRIS EPA: http://cfpub.epa.gov/iris/quickview.cfm?substance_nmbr=0397

(5) TOXNET ITER 2,4-DNT: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./ temp/~qHkonh:1

(6) ATDSR Minimal risk level for 2,4- & 2,6-Dinitrotoluene: http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp109-a.pdf

(7) TOXNET CCRIS: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search

(8) TOXNET CHEMIDPLUS : http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus /ProxyServlet?objectHandle=DBMaint&actionHandle=default&nextPage=jsp/che midlite/ResultScreen.jsp&TXTSUPERLISTID=000121142

(9) IUCLID Data Set : http://ecb.jrc.it/IUCLID-DataSheets/121142.pdf

(10) TOXNET HSDB: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search /r?dbs+hsdb:@term+@rn+@rel+121-14-2

(11) NTP TR-54(2,4-dinitrotoluene) http://ntp-apps.niehs.nih.gov/ntp_tox/index .cfm?fuseaction=abstracts.abstract&chemical_name=2%2C4-Dinitrotoluene&cas _no=121-14-2&study_no=C01865&test_type=Long-Term&study_length=2%20 Years&abstract_url=0703629B-0639-17E8-59D9331AA9F25730 &next= longterm bioassaydata .datasearch:

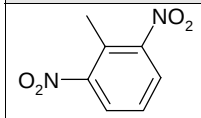
(12) IARC Monograph 65: http://monographs.iarc.fr/ENG /Monographs/vol65/volume65.pdf

(13) Carcinogenic Potency Database (Berkeley) for 2,4-DNT: http://potency.berkeley.edu/chempages/2%2C4-DINITROTOLUENE %20 (CONTAINING%201.0 -1.5%25%202%2C6-DINITR.html

(14) Lee CC, Ellis HV, Kowalski JJ, Hodgson JR, Short RD, Jagdis BC, Reddig TW and Minor JL. 1978. Mammalian toxicity of munition compounds. Phase II. Effects of multiple doses and Phase III. Effects of lifetime exposure. Part II. 2,4-Dinitrotoluene. US Army Medical Bioengineering Research and Development Laboratory. Contract No. DAMD-17-74-C-4073. Midwest Research Institute, Kansas City, MO. NTIS ADA 061715.

(15) Lee CC, Hong CB, Ellis HV, Dacre JC and Glennon JP. 1985. Subchronic and chronic toxicity studies of 2,4-dinitrotoluene. Part II. CD rats. J Amer Coll Toxicol 4:243-256.

6.2.6. 2,6-Dinitrotoluène

Formule structurale	N°CAS	Toxicité
 $C_7H_6N_2O_4$	606-20-2	Carcinogène, mutagène, toxique pour la reproduction, méthémoglobinémie, cyanose, effets sur le système nerveux central

SYNOMYMES :

Dinitrotoluène (2,4 et 2,6 mélange d'isomères)
Toluène, 2,6-dinitro-,
2,6-DNT,
1-méthyl-2,6-dinitrobenzène,
2,6-dinitrotoluol,
DNT.

UTILISATION

Matériau brut pour la production de colorants, pigments, explosives et autres produits chimiques [1].

LIMITES D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE :

ACGIH (2004) TLV (TWA):	0,2 mg/m^3 air A3 confirmé carcinogène chez l'animal [8]
NIOSH recommandé OEL (10h)1997	1,5 mg/m^3 air [12]
MAK Allemagne (2005)	TRK value= 0.05 mg/m^3 air (2004) (Cat. carc.IIIA2)
Suisse, SUVA:	0,05 mg/m^3 air

GRANDEURS PHYSICO-CHIMIQUES CARACTERISTIQUES ET COMPORTEMENT ENVIRONNEMENTAL

Solubilité	145 mg /l à 25 °C [5, 10]
Masse molaire	182,14 [8]
Densité/eau	1,283 g/cm3 (20°C) [8]
Point de fusion	66 °C [8]
Point d'ébullition	285°C [8]
Pression de vapeur	0,024 hPa (20°C) [8] /1,486 x 10^{-4} hPa (20°C) [5]
Coefficient de partition	log Pow = 2,05 [8]
Constante de Henry	7.4 x 10^{-7} atm-m^3/mole [10]
SMILES Code	CC1=C(C=CC=C1[N+](=O)[O-])[N+](=O)[O-]

CLASSIFICATION ET ETIQUETAGE :

EU:	Carcinogène cat. 2, mut. cat.3, repro. cat. 3, T, N; 45-68-62-23/24/25-48/22, R52-53 [8]
US EPA:	probablement carcinogène pour l'être humain (Groupe B2) (1995) [1](valable pour le mélange)
IARC (1996):	Carcinogène pour l'animal, éventuellement carcinogène pour l'être humain Groupe 2B [6]

TOXICOLOGIE

Les 2,4- et 2,6-dinitrotoluènes présentent une toxicité similaire, les deux sont carcinogènes et les deux sont toxiques pour la reproduction. Comme les deux isomères sont souvent associés en raison de leurs propriétés de synthèse, ils sont traités de la même façon. Les deux isomères sont facilement absorbés par inhalation, contact cutané et par voie gastro-intestinale.

Les métabolites sont principalement l'acide 2,6-dinitrobenzoïque, 2-amino-6-nitrobenzoïque et le glucuronide d'alcool 2,6-dinitrobenzyle.[1] La demi-vie d'excrétion est de 12-15 heures mais des traces sont toujours détectables dans l'urine après 3 jours (élimination biphasique)[1].

Le 2,6-dinitrobenzaldéhyde semble être l'intermédiaire actif car il s'est avéré un mutagène agissant directement [5]

Cancérogénicité : cancérogène pour l'homme
Hépatocellulaire, carcinomes [1, 5]

Mutagénicité : mutagène in vivo et in vitro [5]

Tératogénicité : non tératogène [5]

Toxicité vis à vis de la reproduction : toxique pour la reproduction [5] (fertilité, organes sexuels)

Effets locaux : irritant pour la peau mais non pour les yeux [12]
Non sensibilisant [5, 14]

Effets toxiques : méthémoglobinémie, cyanose, effets sur le système nerveux central, hépatotoxicité, néphrotoxicité et effets neuromusculaires [5,12]

DONNEES TOXICOLOGIQUES

TD (faible) subchronique, orale : NOAEL= 7 mg/kg/j, rat (90 jours, oral. Gain de poids réduit de façon dose-dépendante,
7 mg/kg/j (rat, voie orale, 26 semaines (=NOAEL) [13]
Hyperplasie biliaire, hématopoïèse extramédullaire atrophie testiculaire, diminution de la spermatogenèse, hémosidérose splénique, dysfonction nement neuro musculaire[1, 5]
NOAEL=11 mg/kg/j (souris, 13 semaines, voie orale) application: mêmes effets que pour le rat [1]
LOAEL= 4 mg/kg/j chez le chien (90 jours, voie orale), effet majeur: neurotoxicité, effets sur le système sanguin [1]
4 mg/kg/j = NOAEL (chien, voie orale 13 semaines) [13]

TD (faible) aiguë, orale : 4 mg/kg (chien, voie orale) [12]
~120 mg7kg (rat, aiguë) [13]

LD_{50} aiguë, orale : 177 – 795 mg/kg (rat), [1]
621 – 1000 mg/kg (souris) [1]

TD (faible) aiguë, cutanée :

LD_{50} aiguë, cutanée : supérieure à 2000 mg/kg (rat) [9] (pour 2,4-DNT)

LC_{50} (inhalation): 240 mg/m^3 air (rat, 6 h) [10, 12]

TD(faible) Inhalation: mêmes symptômes que pour la voie orale.
Pas de donnée disponible [1]

TD (faible) cancérogénicité : LOAEL = 3,5 mg/kg/j: fouers hyperplasiques dans le foie, atrophie des tubules séminifères, diminution de la spermatogenèse (CIIT, 1982) : 100 % carcinomes hépatocellulaires à 35 mg/7kg/j chez le rat mâle [1,3, 4].
Etude de deux ans chez le chien (voie orale) : 0,20 mg/kg/j = NOAEL, 1,5 mg/kg/j = LOAEL (effets sur le système nerveux central) [1,3]

TD_{50} le plus faible Souris mâle : (foie) : 0/20 (cont), 17/20 (7 mg/kg/j), 19/19 (14 mg/kg/j).
TD_{50}= 0,574 mf/kg/j
rat mâle (foie) : 0/10 (con), 3/10 (0,66 mg/kg/j), 10/10 (3,25 mg/kg/j)
TD_{50}= 0,196 mg/kg/j
TD50 mixte=0,292 mg/kg/j [4]

TD (faible) Tératogénicité : non tératogène mais foeto-toxique à 150 mg/kg/j, avec toxicité maternelle [1, 12]

Toxicité pour la reproduction: atrophie testiculaire, aspermatogenèse chez le rat et la souris[1, 12]

Mutagénicité chez la bactérie :	Test de Ames : positif dans plusieurs souches [5, 11]
Mutagénicité / autres microorganismes :	E.coli : négative [7]
Mutagénicité. Cellules animales :	Aberrations chromosomiques in vitro : positive [12] Lymphocytes humains : positive pour aberrations chromosomiques.[5] Test de lymphome sur la souris : positive [12] Test SCE : positive et test UDS positive[5, 12]
Mutagénicité "in vivo" :	93 mg/kg/j, 19 semaines: ruptures chromosomiques accrues. [13, 9] Etude de 104 semaines chez le rat, pas d'aberrations chromosomiques à la fin de l'étude [5, 9] UDS: augmentation de la synthèse de réparation (dose dépendante) [5, 12]

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE

VTR A SEUIL DE DOSE

Pour la voie orale à seuil

DJT orale à seuil = 0,002 mg/kg/j (MRLchronique, US ATSDR, 1997)
ATDRS (US, 1998): niveau de risque minimal (MRL): 0,002 mg/kg/j (NOAEL=0,2 mg/kg/j (chien, 90 jours) SF=100, (10 pour l'extrapolation du chien à l'être humain, 10 pour les sous-populations humaines sensibles) [6] Idem pour US-EPA (1992)

MRL (niveau de risque minimal, intermédiaire): 0,05mg/kg/j (US EPA): étude de 13 semaines chez le chien avec NOAEL=5 mg/kg/j + SF=100
MRL (chronique) : 0,002 mg/kg/j (US EPA): étude de 2 ans chez le chien avec 2,4-DNT, NOAEL=0,2 mg/kg/j +SF=100 [13]

MRL Intermédiaire, 0,004 mg/kg/j (US EPA) (tous 1997): chien, 13 semaines, LOAEL=4 mg/kg/j, SF= 1000. (10 pour extrapolation de l'animal à l'être humain, 10 pour les sous-populations sensibles, 10 pour extrapolation de LOAEL à NOAEL) ([13]

DJT orale à seuil = 0,001 mg/kg/j (RfD US EPA, 1998) (2,6-DNT) [13]
calculée pour l'exposition chronique (EPA 1995a) et subchronique à /2,6-DNT (EPA 1994), basée sur un NOAEL de 0.2 mg/kg/jour, à partir d'une étude chronique orale chez le chien, réalisée par Ellis et al. (1985).[1] NOAEL : 0,2 mg/kg/jour. Facteur d'incertitude : 200 (10 pour l'extrapolation du rat à l'être humain, 10 pour les sous-populations sensibles, 2 pour la qualité du travail). Etude principale : Ellis et al. 1985 [3]
Directives US EPA pour l'eau: RfD = 0,001 mg/kg/j, limite supérieure pour l'eau de boisson: 0,04 mg/l [13]

Pour la voie dermale : Aucune VTR n'a été publiée par les autorités de réglementation ou un organisme reconnu.

Pour la voie inhalation :
Régulation niveau de l'air, Louisiane: 35,7 µg/m^3 air [13]
Aucune VTR n'a été publiée par les autorités de réglementation ou un organisme reconnu. En raison de la faible volatilité de cette substance et du manque de données sur l'inhalation, le GIDRB n'a pas proposé de VTR.

La VTR orale retenue est celle de l'US-EPA (IRIS), soit 0,001 mg/kg/j. Elle est basée sur une étude chronique sur des chiens, avec effets critiques sur le SNC.

Il n'y a pas de VTR dermale ni de VTR inhalation publiées. La substance est peu volatile.

VTR SANS SEUIL DE DOSE

Pour la voie orale
ERUo = 3,1 x 10^{-1} (mg/kg/j)$^{-1}$ (OEHHA, 2005) facteur de pente
Basé sur un facteur de puissance US et sur une étude sur le rat réalisée par Lee et al. (1978) [14,15], dans laquelle des rats ont été exposés à des doses quotidiennes de 0, 0.71, 3.9 et 34 mg/kg/j pendant 104 semaines. L'incidence de tumeur était de 17/23 (dose élevée) vs 1/37 (témoin), glandes mammaires chez le rat femelle.

Un processus à étapes multiples linéarisé a été appliqué aux données d'incidence de tumeurs des glandes mammaires et de tumeurs du foie présentées dans le tableau 1 afin de calculer une valeur de puissance de cancer chez l'animal (q.animal).
La valeur q.animale caclulée était de 0,058 $(mg/kg\text{-}jour)^{-1}$ .La valeur q.animal a été convertie en puissance de cancer pour l'être humain (q.humain) basée sur la relation suivante dans laquelle pc.animal est le poids corporel supposé pour les espèces du test (Lee et al., 1978; pc.animal = 0,464 kg) et pc.humain est le poids corporel de l'être humain (70 kg) : q.humain = q.animal $(pch/pca)^{1/3}$. La valeur q.humain obtenue est de 0,31 (mg/kg-jour)-1

Valeur de risque voie orale (foie, glandes mammaires chez le rat)
1,0 x 10^{-5} mg/kg/j (US EPA, 1990) Ellis, 1979[9]
Une étude CIIT (1982) a traité 344 rats (130 par sexe et par dose) avec du DNT de qualité technique (76 % 2,4-DNT et 19 % 2,6-DNT) à des concentrations alimentaires de 0, 3.5, 10.0 et 35.0 mg/kg/jour. Tous les rats mâles et femelles dans le groupe à doses élevées ont été sacrifiés à 55 semaines en raison d'un taux de survie significativement réduit. Des études histopathologiques ont été réalisées sur les animaux sacrifiés (20 rats par sexe) avec une incidence de 100 % de carcinomes hépatocellulaaires chez les rats mâles (20/20) et une incidence de 55 % incidence chez les rats femelles (11/20). Les animaux ayant reçu des doses moyennes et faibles ont été gardés pour le test pendant 104 semaines.
L'incidence de carcinomes hépatiques chez les mâles à 104 semaines était de 1/61 pour le groupe témoin, de 9/70 pour le groupe recevant une dose faible, de 22/23 pour le groupe recevant une dose moyenne et de 20/20 (à 55 semaines) pour le groupe recevant une dose élevée.
L'incidence chez les femelles à 104 semaines était de 0/57 pour le groupe témoin, de 0/61 pour le groupe recevant une dose faible, de 40/68 pour le groupe recevant une dose moyenne et de 11/20 (à 55 semaines) pour le groupe recevant une dose élevée.
L'incidence de nodules néoplasiques chez les mâles était de 9/61, 11/70, 16/23 et de 5/20, et l'incidence chez les femelles était de 5/57, 12/61, 53/68 et 12/20, à 104 semaines pour le groupe témoin, les groupes recevant des doses faibles, moyennes et élevées (à 55 semaines), respectivement. Des cholangiocarcinomes, vraisemblablement dérivés de l'épithélium des voies biliaires, ont également été observés chez trois mâles recevant une dose élevée à 55 semaines et deux mâles recevant une dose moyenne à 104 semaines [9].

facteur de pente oral = 6,8 x 10^{-1} $(mg/kg/j)^{-1}$ (EPA RAIS)
(pour le mélange 2,4/2,6-DNT)

Les deux valeurs sont basées sur l'étude de Ellis, 1979. Le facteur de pente de 6.8E-1 $(mg/kg/jour)^{-1}$ a été calculé pour l'exposition orale au mélange de dinitrotoluène mixture. Le risque unitaire pour l'eau de boisson est de 1.9E-5 $(\mu g/L)^{-1}$ (EPA 1995b, Ellis, 1979) [3].

Niveaux de risque pour l'eau de boisson:

10^{-4}	5 ug/l
10^{-5}	5 . 10^{-1} ug/l
10^{-6}	5 . 10^{-2} ug/l

Pour la voie dermale

ERU dermal (provisoire) = 0,8 $(mg/kg/j)^{-1}$ (RAIS)
Le calcul fait intervenir le facteur d'absorption gastro-intestinal sur la base du facteur de pente oral de l'US-EPA, mais aucune source documentaire n'est citée.

Pour l'inhalation

ERU inhalation = 0,089 $(mg/m3\ air)^{-1}$ (OEHHA (2005)
Facteur de pente inhalation : 0,2 $(mg/kg\text{-}jour)^{-1}$
Origine des données non connue

L'ERU oral retenu est celui de l'OEHHA (2005) soit 0,31 $(mg/kg/j)^{-1}$, qui a été déterminé sur la base d'études sur le 2,6-DNT, et non sur un mélange d'isomères.

Le seul ERU dermal disponible est celui du RAIS, transposé par calcul.

L'ERU inhalation n'est pas exploité, la substance étant peu volatile et non prise en compte dans cette voie d'exposition.

DONNEES ECOTOXICOLOGIQUES :

LC_{50}, Poisson :	17 mg/ (96 h) [5]
LC(faible), Poisson :	NOEC = 0,27 (90 jours) [5]
LC_{50}, Daphnies :	23 mg/l (48 h) [5]
LC(faible), Daphnies :	NOEC = 0,02 mg/l (21 jours) [5]
EC_{50}, Algues :	EbC50 = 2,6-16,4 mg/l; [5, 14]
TC (faible), Algues :	EC13.5 = 0.9 mg/l (14 jours) [5]
EC_{50}, Bactéries :	supérieure à 100 mg/l (3h) EC3= 26 mg/l [5]
LC_{50}, Eisenia foetida:	668 mg/kg sol (14 jours) [5]
Bio-, photodégradation :	par nature dégradable (50 % en 2 j) [12, 5] Demi vie de photolyse dans l'eau = 2-43 h [12] Demi-vie photol. dans l'air= 84 jours [5]
Bio-accumlation:	BCF (poisson) = 11 – 87 [5, 12]

Le 2,4-DNT a été trouvé dans le Rhin (1984 à raison de 0,2 µg/l, dans le Main, à raison de 0,1 - 2 µg/l [9]

Limites pour l'eau de boisson (guide Maine) : 0,5 µg/l [12]
Eau de boisson Wisconsin: 0,05 µg/l [12]

PNEC $_{eau}$ (OECD SIDS): 2 µg/l [5]
PNEC 0,0004 mg/l
NOEC la plus faible= 0,04 mg/l (Daphnie, 21-d),
SF = 100 (10 pour couvrir les espèces plus sensibles, 10 pour son potentiel carcinogène)

REFERENCES :

(1) RAIS Information System 2,6-dinitrotoluene, 1995): http://rais.ornl.gov/tox/profiles/2_6_dinitrotoluene_f_V1.shtml

(2) RAIS Metadata for 606-20-2: http://rais.ornl.gov/cgi-bin/tox/metadata

(3) Ellis, H. V., J. H. Hagensen, J. R. Hogdson, et al. 1979. *Mammalian Toxicity of Munitions Compounds. Phase III: Effects of Lifetime Exposure. Part I: 2,4-Dinitrotoluene*. Midwest Research Institute, Kansas City. DAMD17-74-C-4073. U.S. Army Medical Bioengineering Research and Development Laboratory. Report AD AO77 692.

(4) Carcinogenic Potency Database (Berkeley) for 2,6-DNT :http://potency berkeley.edu/chempages/2%2C6-DINITROTOLUENE.html

(5) OECD SIDS Program, SIAR report (25321-14-6): http://cs3-hq.oecd.org/scripts/hpv/

(6) IARC Monograph 65: http://monographs.iarc.fr/ENG /Monographs/vol65/volume65.pdf

(7) IRIS EPA: http://cfpub.epa.gov/iris/quickview.cfm?substance_nmbr=0397

(8) IPCS INCHEM: http://www.inchem.org/documents/icsc/icsc/eics0728.htm

(9) TOXNET ITER 2,4/2,6-DNT (mixture): http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~zjU81Y:1

(10) TOXNET CHEMIDPLUS : http://chem.sis.nlm.nih.gov /chemidplus/ProxyServlet?objectHandle=DBMaint&actionHandle=default&nextPage=jsp/chemidlite/ResultScreen.jsp&TXTSUPERLISTID=000606202

(11) TOXNET CCRIS: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search /r?dbs+ccris:@term+@rn+606-20-2
(12) TOXNET HSDB: (10) TOXNET HSDB: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+hsdb:@term+@rn+@rel+606-20-2

(13) ATDSR Minimal risk level for 2,4- & 2,6-Dinitrotoluene (1998): http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp109.html

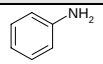
(14) IUCLID Data Set : http://ecb.jrc.it/IUCLID-DataSheets/25321146.pdf

(15) Lee CC, Ellis HV, Kowalski JJ, Hodgson JR, Short RD, Jagdis BC, Reddig TW and Minor JL. 1978. Mammalian toxicity of munition compounds. Phase II. Effects of multiple doses and Phase III. Effects of lifetime exposure. Part II. 2,4-Dinitrotoluene. US Army Medical Bioengineering Research and Development Laboratory. Contract No. DAMD-17-74-C-4073. Midwest Research Institute, Kansas City, MO. NTIS ADA 061715.

(16) Lee CC, Hong CB, Ellis HV, Dacre JC and Glennon JP. 1985. Subchronic and chronic toxicity studies of 2,4-dinitrotoluene. Part II. CD rats. J Amer Coll Toxicol 4:243-256.

7. Amines aromatiques

7.1. Aniline

Formule structurale	N°CAS	Toxicité
 **C_6H_7N**	**62-53-3**	Toxique pour le sang (méthémoglobinémie, cyanose), mutagène, cancérogène

SYNONYMES

Benzenamine, Aminobenzène, Phénylamine, Aminophène.

UTILISATION

L'aniline est utilisée pour la fabrication de divers colorants, substances pharmaceutiques, pesticides et matières plastiques.

VALEURS D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE DISPONIBLES AUPRES D'ORGANISATION RECONNUES

MAK : 8 mg/m^3 air (1985) [12]
VME : 2 ppm, soit 7.6 mg/m^3 ACGIH TLV (2001)

GRANDEURS PHYSICO-CHIMIQUES CARACTERISTIQUES ET COMPORTEMENT ENVIRONNEMENTAL

Solubilité	35 g/l en volume à 25 °C [16]
Masse molaire	93,13
Densité/eau	1,022 (20 °C)
Point de fusion	- 6,2 °C
Point d'ébullition	184,2 °C (pression atmosphérique)
Coefficient de partition	log Kow = 0,9 (expérimentale)

Facteur de conversion	1 ppm = 3,87 mg/m^3 air
Pression de vapeur	0,49 mm Hg (20°C) (0,5 hPa à 20°C)
Constante de Henry	2,02 x 10^{-6} atm-m^3/mole [16]
SMILES Code	C1=CC=C(C=C1)N

Etant liposoluble, l'aniline est facilement absorbée à travers la peau, par inhalation ou par ingestion. La voie cutanée est donc une voie d'exposition à privilégier. Cette absorption est favorisée par temps chaud et humide et en présence de solvants.

CLASSIFICATION & ETIQUETAGE :

Carc. Chat. 3; R40 - Muta. Chat. 3
R68 - T; R23/24/25-48/23/24/25
Xi; R41 - R43 - N; R50
US-EPA : B2 (cancérogène probable pour l'homme) (1994) [2]
IARC classe 3,
(non classifiable, 1987)[3, 5]
Inadaptée pour l'homme) (1982, 1987)

TOXICOLOGIE

Cancérogénicité :	Cancérogène pour les animaux. Effets cancérogènes suspectés pour l'homme.
Mutagénicité :	Mutagène
Tératogénéité :	Tératogène
Toxicité pour la reproduction :	aucune donnée disponible
Effets locaux :	Irritant pour les yeux, sensibilisation de la peau.

Les expositions chroniques par voie orale chez l'animal se manifestent par un ralentissement de la croissance accompagné de lésions inflammatoires des organes du système endocrinien (rein, rate, vésicule biliaire).

Chez l'homme, elles se manifestent par des céphalées, des vertiges, ainsi que par une cyanose discrète.

Les effets après une exposition aiguë correspondent à des atteintes hématologiques (oxydation de l'hémoglobine : hémolyse et méthémoglobinémie). Chez l'homme, l'exposition aiguë se traduit par une cyanose bleue ardoisée précoce et s'accompagne de signes fonctionnels en cas de prolongement de l'exposition : tachycardie, céphalées, troubles de la conscience.

DONNEES TOXICOLOGIQUES

Les valeurs présentées ci-après, disponibles dans la littérature, sont issues de l'expérimentation toxicologique animale.

TD (faible) subchronique, orale :	LOAEL : 10 mg/kg, rat, 28-d (BASF, 2001) [16] Corps de Heinz, congestion vasculaire 100 mg/kg (rat, 56 jours) 30 jours, rat, LOAEL de 30 mg/kg poids corporel [16] 90-jours, rat, LOAEL : 43 mg/kg [16] 40 mg/kg (rat, effets hépatiques CIIT, 1982) : NOAEL
TD (faible) aiguë, orale :	20 mg/kg (rat) [16] cyanose 0,36 mg /kg (homme) méthémoglobinémie [16] 2,6 mg/kg (chat) [16] cyanose
LD_{50}, orale :	250 / 442 mg/kg (rat) [1, 9, 16] 195 mg/kg (chien) 1 150 mg/kg (cobaye) 100 mg/kg (chat) [16]
TD (faible) subchronique, cutané :	-
TD (faible) aiguë, cutané :	1 520 mg/kg (chien)
LD_{50}, cutané :	1 400 mg/kg (rat) [9, 16]
LC_{50} (inhalation) :	3,27 mg/l (4-heures) [16] (Dupont de Nemours, 1982) avec opacification de la cornée
TD (faible) inhalation:	26-semaine, rat (6h/j, 5j/semaine) LOAEC = 19 mg/m^3 air, cyanose (Oberst et al. 1965) [2, 16]
TD (faible) cancérogénicité :	1,23 mg/kg (équivalent humain) (IRIS) =NOEL [18] 3,69 mg/kg (équivalent humain) (IRIS) : LOAEL [18, 16] 7 mg/kg de poids corporel (2 ans, rat, CIIT-1982)

	Études alimentaires = NOAEL (tumeurs et toxicité pour les organes) 100 mg/kg poids corporel sarcomes spléniques. Apparition de tumeurs dans les cavités et parois du corps [2]
TD (faible) tératogénicité : subcutanée	inférieure à 260 mg/kg poids corporel (rat) (palatoschisis) NOAEL = 100 mg/kg poids corporel) [2]
TD (faible) reproduction :	pas d'effet adverse observé sur des études animal à long terme [16]
Mutagénicité bactéries :	négatif (NTP) [18]
et autres microorganismes :	négatif
Mutagénicité cellules animales :	Souris, lymphome positif (NTP) [9] SCE positif (NTP) [18]
Mutagénicité in-vivo :	Mutagène : supérieure à 47 mg/kg poids corporel (NTP) Non mutagène chez la drosophile (NTP) Evaluation globale EU : Mutagène in-vivo [16]

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE

VTR à seuil de dose

VTR orale (à seuil) :

<u>TDI oral = 0,0014 mg/kg/j</u> (par Health Canada, 1993) [20]
Basé sur une étude du CIIT (1982) de 90 jours sur des rats : LOAEL = 7.2 mg/kg/j (augmentation de l'hemosiderine dans la rate, et hematopoièse extramedullaire). Le SF=5000 était considéré comme adapté. Cette valeur est proche de celle que l'on peut obtenir à partir d'études cliniques humaines qui conduisent à un TDI = 0,0042 mg/kg/j.

Le GIDRB a calculé une valeur sur la base de données sur la toxicité subchronique :
RfD oral (Provisoire) = 0,0043 mg/kg/j (par IG DRB, 2008)
Basé sur une étude du CIIT (1982) de 90 jours sur des rats : LOAEL= 43 mg/kg/j, (effets critiques sur le foie). Application d'un SF= 10000 (10 pour la transposition interespèces, 10 pour les sous-populations humaines sensibles, 10 pour utilisation d'un LOAEL plutôt qu'un NOAEL, 10 pour l'extrapolation temporelle et la prise en compte des preuves de cancérogénicité) [20]

VTR pour la voie cutanée

RfD cutanée = 0,0035 mg/kg/d (par RAIS, 2005) [19]
La valeur est calculée à partir de la VTR orale en integrant le facteur d'absorption gastro-intestinal et des calculs adaptés

VTR pour l'inhalation :
RfC = 0,001 mg/m^3 (US EPA / IRIS, 1993) [1]
Etude clé : Oberts *et al*., 1956. Etude menée chez les rats, les souris et les cobayes exposés entre 20 et 26 semaines à de l'aniline.
Dose critique : NOAEL = 19 mg/m^3
NOAEL(ADJ) = 3,4 mg/m^3
NOAEL(HEC) = 3,4 mg/m^3
Facteur de sécurité : 3000 (10 pour la variation intra-espèces, 10 pour la transposition animale/homme, 10 pour le passage des données sub chroniques aux données chroniques et 3 pour le manque d'études sur la reproduction).
Sur la base d'Oberst F.W., E. Hackley, C. Comstock. – 1956 : Toxicité chronique de la vapeur d'aniline (5 ppm) par inhalation. Arch. Ind. Health. 13: 379-384.

La VTR orale retenue est celle de Health Canada (0,0014 mg/kg/j). Elle est basée sur une étude de bonne qualité de 90 jours sur des rat, en appliquant un SF suffisamment élevé SF=5000.

La VTR dermale publiée par le RAIS (2005) est transposée par le calcul à partir d'une VTR orale provisoire. Elle est néanmoins retenue pour les calculs.

La VTR inhalation de l'US-EPA est basée sur des etudes adaptées sur des rats, des souris et des singes.

VTR sans seuil de dose

Pour la voie orale
ERUo = 5,7.10^{-3} (mg/kg /jour)$^{-1}$ (US EPA / IRIS, 1994)] [18]
Risque unitaire dans l'eau de boisson = 60µg/l eau pour un risque de 10^{-5} (US EPA / IRIS, 1994)
Etude clé : CIIT (Chemical Industry Institute of Toxicology), 1982. Etude de toxicité chronique (104 semaines) chez le rat CD-F. Les rats ont été exposés, par l'alimentation, à de l'hydrochlorure d'aniline. Des sarcomes de la rate, combinés aux fibrosarcomes de la rate, aux sarcomes stromales et capsulaires et aux hémangiosarcomes de la rate ont été observés chez les rats CD-F mâles.

Niveau de risque :
1/10^4 - 0,6 mg/l eau (0,02 mg/kg poids corporel - [2 l consommés/60 kg pcl])
1/10^5 - 0,06 mg/l
1/10^6 - 0,006 mg/l [18]

Voie dermale : Il est reconnu que l'exposition par voie dermale n'induit pas d'effet cancérogène

Pour l'inhalation
ERU inhalation = 0,0016 (mg/m^3)$^{-1}$ (OEHHA, 2004)
La source documentaire n'est pas connue

L'ERU oral de l'US-EPA(IRIS) est retenu pour les calculs. Il est basé sur une étude sur la vie entière sur des rats, avec calculs adaptés.

L'ERU inhalation de l'OEHHA est retenu pour les calculs, bien que les données de base ne soient pas connues.

DONNEES ECOTOXICOLOGIQUES

LC (faible), Poisson :	3,5 mg/l 20 mg/l
LC_{50} Poisson	32 mg/l (Brachydanio rerio) 10,6 mg/l (Ochrynchus mykiss) [16] 28-jours, études sur le poisson (alevins): NOEC = 0,39 mg/l (Russom & Broderius, 1991) [16]
LC_{50}, Daphnies :	0,5 mg/l 0,3 mg/l 21-jours, reproduction de la Daphnie: NOEC = 0,016 mg/l [16]
LC (faible), Daphnies :	0,01 mg/l = NOEC
EC_{50}, Algues :	19 mg/l (96 h) [16] 22 mg/. (48 h)
EC (faible)	2 mg/l 96 h, NOEC [16]
EC_{50}, Bactérie :	supérieure à 130 mg/l 100 mg/l.
TC faible Chironomus	250 mg/kg sed. [16]

EC_{10}, Chironomus	113 mg/kg sed. [16]
Bio Photodégradation : sous	Demi-vie inférieure à 3.2 h, dégradable [16] conditions aérobies
Bioaccumulation :	Non bioaccumulable. Bioconcentration (Poisson) : BCF = 2.6, Brachydanio rerio [16]
PNEC (Concentration prévisible sans effet) eau	: 0,0015 mg/l (EU Risk Assessment) [16] Sur la base de NOEC moyen et de l'application d'un SF égal à 10
PNEC sédiment	0,153 mg/kg sédiment [16] EU Risk Assessment

RÉFÉRENCES :

(1)IRIS US-EPA: Aniline (CAS 62-53-3) Inhalation RfC assessment (1993) and Carcinogenicity assessment (1994) : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search /r?dbs+iris:@term+@rn+62-53-3

(2)NTP EPA data base on Aniline: http://ntp-apps.niehs.nih.gov/ntp_tox/index.cfm?fUtilisationaction=ntpsearch.searchresults&searchterm=62-53-3

(3)IPCS INCHEM: IARC Summary (Supplement 7, 1987, page 99) : http://www.inchem.org/documents/iarc/suppl7/aniline.html

(4)http ://hazard.com/msds/tox/tf/q11/q651.html

(5)IARC Monographs vol 27, page 39 ff (1982) : http://monographs.iarc.fr /ENG/Monographs/vol27/volume27.pdf

(6)http ://www.epa.gov/iris/subst/0350.htm

(7)http ://ntp-server.niehs.nih.gov/cgi/iH_Indexes/ALL_SRCH/iH_ALL_ SRCH_ Frame s.html

(8)ACGIH TLVs and BEIs (2001), Cincinnatti Ohio, USA (http://www.acgih.org

(9)INRS : fiche toxicologique n°19 www.inrs.fr

(10) http ://esc.syrres.com/interkow/interkow.exe?CAS=62-53-3

(11) IUCLID document on ANILINE (no 672 (1995). http://ecb.jrc.it/esis/index.php ?GENRE=CASNO&ENTREE=62-53-3

(12) MAK-Evaluation (1985). Anilin (62-53-3). Deutsche Forschungsgemeinschaft. Gesundheitschädliche Arbeitsstoffe : Toxikologisch – medizinische Begründungen von MAK-Werten. VCI, Weinheim,D.

(13) ATSDR Data Base: http://www.atsdr.cdc.gov/MHMI/mmg171.html

(14) Matsumoto, K. Et al. (1998). **Cleft palate induced by aniline hydrochloride in rat fetUtilisations**. Teratology 1998 Mar ;57(3):33A-34A. http://toxnet .nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~szjsYC:6

(15) European Union: Risk Assessment Report. 1st priority list, volume 50 (2004). http://ecb.jrc.it/DOCUMENTS/Existing-Chemicals/RISK_ASSESSMENT/ REPORT/anilinereport049.pdf

(16) ESIS, European Chemical Substance Information System: http://ecb.jrc.it/esis/index.php?GENRE=CASNO&ENTREE=62-53-3

(17) Russom CL, Broderius SJ (1991). A Chronic Aquatic Toxicity Database for Development of Predictive Toxicology. Models for Industrial Organics Chemicals. Deliverable No. 8477, PPA: L104/G/2013. US EPA Environ. Res. Laboratory-Duluth, Duluth, Minnesota 55804.

(18) EPA IRIS: http://www.epa.gov/iris/subst/0350.htm

(19) RAIS : Anilien, http://rais.ornl.gov/cgi-bin/tox/TOX_9801

(20) Canadian Environmental Protection Act: Aniline: http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/alt_formats/hecs-sesc/pdf/pubs/contaminants/psl1-lsp1/aniline/aniline_e.pdf

7.2. Amines aromatiques chlorées

Certaines molécules n'ont pas fait l'objet d'études toxicologiques suffisamment pertinentes pour en déduire des Valeurs Toxicologiques de Référence. On peut être alors amené à appliquer à une famille de composés, les valeurs de référence d'un seul composé, qui sera le plus représentatif de sa famille.

Le choix de ce composé dépend de divers paramètres : sa toxicité, sa persistance dans l'environnement, son degré d'analogie structurale avec les autres composés de sa famille…

Par rapport à l'aniline, les monochloroanilines et les dichloroanilines sont plus persistantes.

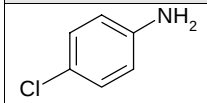
De plus, les dérivés chlorés possédant une substitution chlorée en para (position 4), présentent une activité hépatotoxique et hématotoxique plus importante que l'aniline et les dérivés chlorés substitués en ortho ou méta (position 2 ou 3).

En l'absence de données de toxicité appropriées, la m-chloroaniline et la o-chloroaniline sont traitées comme la p-chloroaniline. De plus, pour des calculs de sécurité, les trois isomères seront combinés car les trois composés entraînent la même toxicité organique chez les rongeurs et probablement chez l'homme. Toutefois, des PNEC indépendantes sont calculées car leur toxicité envers les organismes aquatique semble être différente.

De ce fait, la 4-Chloroaniline est la plus toxique des monochloroanilines et la 3,4-Dichloroaniline la plus toxique parmi les dichloroanilines.

C'est pourquoi, dans une approche conservatrice et lorsqu'il y a un manque de données pour certains dérivés, les valeurs de toxicité retenues seront issues des Valeurs Toxicologiques de Référence de la 3,4-Dichloroaniline ou de la 4-Chloroaniline.

7.2.1. p-Chloro-aniline

Formule structurale	N°CAS	Toxicité
 C_6-H_9-Cl-N	106-47-8	Toxique Méthémoglobinémie, cyanose, mutagène, cancérogène possible. Dangereux et nocif pour l'environnement.

SYNONYMES

4-Chloraniline, 4-Chlorobenzenamine, p-aminochlorobenzène
4-CA, PCA.

VALEURS D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE DISPONIBLES AUPRES D'ORGANISATION RECONNUES

TRK allemande : 0,2 mg/m^3 air
Valeur guide pour la consommation de l'eau (Floride) : 28 µg/l.

Eau de boisson : une concentration moyenne approximative de 0,007 µg/l en 4-chloroaniline a été observée dans l'eau de boisson allemande de septembre 1973 à septembre 1974[(10)] (eau traitée du Rhin). La concentration en 4-Chloroaniline dans le Rhin et ses affluents est de l'ordre de 0,1 à 1 µg/l.

La 4-Chloroaniline est facilement biodégradable dans les sols après acylation et diverse oxydation. Elle est difficilement adsorbable sur les particules du sol.

La 4-Chloroaniline n'est pas persistante dans les eaux superficielles bien oxygénées (demi-vie de 6,4 heures dans une rivière). De plus, ce composé est sensible à la photooxydation (demi-vie de 2 à 7 heures).

Dans les eaux stagnantes, les données disponibles indiquent 1 % de volatilisation par heure et 4 % d'adsorption dans l'humus par heure.

La 4-Chloroaniline est liposoluble et rapidement adsorbée par l'organisme par la voie gastro-intestinale.

Estimation de l'exposition humaine (à travers les vêtements) : 2,7 µg/kg poids corporel par jour [(10)]

UTILISATION : Intermédiaire dans l'industrie chimique, pharmaceutique et cosmétique [10]

GRANDEURS PHYSICO-CHIMIQUES CARACTERISTIQUES ET COMPORTEMENT ENVIRONNEMENTAL

Solubilité	2,62 g/l à 20 °C
Masse molaire	127,58 g/mol
Densité	1,0217 g/cm^3.
Point de fusion	72,5 °C
Point d'ébullition	232 °C
Coefficients de partage	Koc = 50 à 250
Coefficient de partition	Log Kow = 1,8 [7]
Constante de la loi de Henry	1,16 x 10^{-6} atm-m3/mole
Pression de vapeur	0,027 mm Hg / Pa (25°C) [7]
Densité dans l'air	4,4 (7)
1 ppm	5,3 mg/m^3 air [10]

Il s'agit d'un toxique modéré dont les effets hépatotoxiques et hématoxiques sont analogues à ceux de l'aniline (méthémoglobine, hémolyses), mais se manifestant à plus faibles concentrations que pour l'aniline. La 4-Chloroaniline est rapidement métabolisé et évacué de l'organisme. Les effets néfastes de ce composé sont induits par des expositions subchroniques à chroniques.

Les effets sur la reproduction ne peuvent être estimés du fait du manque de données.

CLASSIFICATION & ETIQUETAGE :

MAK :	chat. 2 cancérogène
US-EPA :	B2 animal cancérogène (1989)
EU :	Carc. Chat. 2, T,N, R-23/24/25-33-43-45, R 50/53,
IARC :	2B, cancérogène pour l'animal, cancérogène possible pour l'homme)
WHO/OMS :	cancérogène

TOXICOLOGIE

Deux études de NTP-cancérogénicité sur le rat et la souris donnent des preuves de cancérogénicité sur la souris (male et femelle) et sur le rat male.

L'incidence du sarcome et du fibrosarcome sur la rate n'est pas statistiquement significatif, mais coïncide avec les tumeurs induit par l'aniline.

Cependant, le chlorhydrate de p-chloroaniline (N° CAS 20265-96-7) a été également testé par un laboratoire sous contrat sous contrôle de pairs par NTP. Ce composé plus hydrosoluble induits clairement des effets cancérogènes chez le rat mâle et la souris male.

Cancérogénicité : Cancérogène pour les animaux

Mutagénicité : mutagène "in-vitro"

Tératogénicité : pas de données disponibles

Toxicité vis à vis de la reproduction : pas de données disponibles

Irritant : Irritant pour les yeux,
Sensibilisation de la peau [10]

Toxicité : Formation de méthémoglobine, néphrotoxique.

DONNEES TOXICOLOGIQUES :

Les valeurs présentées ci-après, disponibles dans la littérature, sont issues de l'expérimentation toxicologique animale.

TD (faible) subchronique, orale : 12,5 mg/kg poids corporel, rat deux ans
Etude NCI- = LOAEL, utilisée par IRIS (2005) pour la RfD (orale).
Effets : capsules non-neoplastiques sur la rate (rat)
Étude de 13 semaines chez le rat (NTP, 1989) [2]
NOAEL : 5mg/kg [10]
Étude de 13 semaines chez la souris (NTP, 1989) [2]
NOAEL : 7,5 mg/kg [2, 10]

TD (faible) orale, subchronique rat	90-jours : 37.4 mg/kg (calculée à partir de la dose totale de 3367 mg/kg) [8] 90-jour rat (oral) LOAEL= 5 mg/kg [10] Splénomégalie, hémosidérose
TD (faible) aiguë, orale :	20 mg/kg (rat)
LD_{50}, orale :	256 (300-420) mg/kg (rat) [10] 228 – 500 mg/kg (souris) [10] 350 mg/kg (cochon de guinée) [10]
TD (faible) subchronique, cutanée : TD (faible) aiguë, cutanée :	--
LD_{50}, cutanée :	455 / 3200 mg/kg (rat) [8] 239 mg/kg (chat)
LC_{50} (inhalation): LC_{12} (inhalation):	2340 mg/m^3 air (male rats) [8] 250 mg/m^3 air /6 h (souris) [8]
TD (faible) inhalation:	21,4 mg/m^3 air (aiguë): augmentation de du corps de Heinz, 17-semaines/4h/jour LOAEL = 1 mg/m^3 [8] rat, méthémoglobinémie
LOAEL orale : LOAEL orale :	5 mg/kg (13 semaines) (rat) 2 mg/kg (23-78 semaines)(souris)
TD (faible) cancérogénicité :	LOAEL : 12.5 mg/kg (calculée à partir d'une prise orale) - (Étude NTP de 2 ans, rat) [1, 2, 8] à 18 mg/kg (76 % tumeurs, male, rats, rate et os (hémangiosarcome, fibro-sarcome et osteosarcome) à 6 mg/kg= 6% (male rat, tumeurs identiques) à 2 mg/kg/jour = LOAEL (male rats) [10] Risque (10^{-4}) : 0,0024 mg/kg/j Risque (10^{-6}) : 0,000024 mg/kg/j

	(Données sur le chlorhydrate de p-Chloroaniline-hydrochloride, Étude par NTP, 1988) [2, 8]
TD (faible) tératogénicité :	-
Mutagénicité pour les bactéries	mutagène dans le test AMES [2, 10]
Mutagénicité chez les autres micro-organismes :	mutagène [5]
Mutagénicité cellules animales :	mutagène (souris lyphome essai, aberration chromosomique essai [2, 5, 10] SCE) [2]
Mutagénicité in-vivo :	essai micronoyaux (souris) : augmentation des micronoyaux 300 mg/kg de poids corporel [10]
Bioaccumulation (mammifères) :	non bioaccumulable. [10]

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE

VTR à seuil de dose

<u>DJT orale à seuil : 0,004 mg/kg/jour</u> (US-EPA, IRIS) (2-années, rat, orale) [1]
Déterminée à partir d'un LOAEL de 12,5 mg/kg (calculée de 250 ppm orale, étude NTP - 1988). Hemosiderine augmentée, effets sur le foie.
FS égal à 3000 (FS=10, passage de LOAEL à la NOAEL extrapolation, 10 - extrapolation du rat à l'homme, 10 pour protéger les populations sensibles, 3 pour compenser le manque de données sur la reproduction).
(VTR orale (CICAD) = 0,002 mg/kg/j basée sur LOAEL = 2 mg/kg rat male (2 ans) et SF=10 une extrapolation d'espèce à espèce, SF=10 pour populations sensibles, SF=10 passage de LOAEL à la NOAEL [10]

Il n'existe **pas de DJT cutanée** établie par les Organisations reconnues.

Il n'existe pas de **VTR inhalation** établie par les Organisations reconnues. IG DRB en a calculé une :

DJT inhalation provisoire = 0,032 µg/m^3 air (par IG DRB, 2007)
Basée sur une étude par inhalation de 17 semaines/4h par jour sur le rat (LOAEL égal à 1 mg/m^3 [8]), méthémoglobinémie.
DJT calculée pour 12 h/j pour 6 ans, avec SF= 600 (SF=10 pour extrapolation rat-homme, SF=10 pour une population sensible et SF= 6 pour compenser le manque de données sur la reproduction).
1 mg x 4 x 119 / 12 x 2112 = 0,019 mg/m^{3}SF= 600 → soit 0,000032 mg/m^3

La VTR orale de l'US-EPA (IRIS), retenue dans les calculs, est basée sur une étude de 2 ans de qualité suffisante, portant sur des rats. Les effets critiques indiqués étaient très sensibles.

Aucune VTR dermale n'a été établie par une autorité compétente, et l'on ne dispose pas de données toxicologiques adaptées pour établir une telle valeur.

La VTR inhalation retenue est la valeur calculée par le GIDRB, en l'absence de VTR publiée par une autorité reconnue. Elle est basée sur une étude d'exposition par inhalation de 17 semaines sur des rats, avec une = 1 mg/m3 , un SF=600 et des calculs adaptés.

VTR sans seuil de dose

Pour voie orale

ERU oral (provisoire)= 5.4E-02 (mg/kg/j)$^{-1}$ (par US-EPA, IRIS) (2000) [11]
Les sources documentaires ne sont pas connues.

ERUoral provisoire = 0,04 (mg/kg/jour)$^{-1}$ (par IG DRB, 2007)
10^{-4} : 0,0024 mg/kg/j
10^{-6} : 0,000024 mg/kg/j
Calculée à partir de la fréquence des tumeurs observées dans l'étude du NTP (1988) avec 76% de tumeurs chez le rat male de 18 mg/kg poids corporel/j (étude la plus sensible comparée aux rats femelle et aux souris). Une extrapolation linéaire est ici réalisée [10].

Il n'existe **pas d'ERU cutané** établi par les Organisations reconnues.

Il n'existe **pas d'ERU inhalation** établi par les Organisations reconnues. Il n'est pas établi si la p-chloroaniline est cancérogène par inhalation.

L'ERU oral retenu est celui de l'US-EPA (5.4E-02 (mg/kg/j)$^{-1}$), bien qu'il ne soit que provisoire ; il coincide bien avec la valeur calculée par le GIDRB ce qui permet de lui accorder une certain confiance.

Aucun ERU dermal n'a été établi par une autorité compétente, et l'on ne dispose pas de données toxicologiques adaptées pour établir une telle valeur.

Aucun ERU inhalation n'a été publié, et le GIDRB n'a pas calculé de valeur en l'absence de données adaptées et compte tenu de la volatilité limitée de la substance.

DONNEES ECOTOXICOLOGIQUES

LC_{50}, Poisson	2,4 mg/l crapet [10]
LC (faible), Poisson	NOEC = 1,8 mg/l (21-j poisson zèbre [10] (Adolphi et al. (1984) 28-j Medacca TC faible inférieure ou égal à 2,25 mg/l [10]
LC_{50}, Daphnies	0,31 mg/l
LC (faible), Daphnies	0,015 mg/l (21-j étude sur la reproduction = NOEC)
EC_{50}, Algues	2,2 mg/l
EC (faible), Algues	0,013 mg/l [10]
EC_{50}, Bactéries	620 mg/l. Ver de terre (28-j, LC_{50}) : 540 mg/kg sol sec (Eisenia fetida)
Bio-, photodégradation	Sensible à la photooxydation. Biodégradable dans les sols sous conditions aérobies. Légèrement volatil. Non persistant. Bien qu'intrinsèquement biodégradable dans l'eau (supérieur à 90 % au test de Zahn-Wellens), semble moins facilement dégradable [10] dans les rivières (demi-vie de 2 à 3 jours).

Bioaccumulation	Non bioaccumulable car rapidement métabolisé (élimination avec une demi-vie de 3-4 heures). Accumulable dans les sols et les sédiments organiques. BCF (golden Orfe = 3 -13(HSDB, Korte F et al; Chemosphere 1: 79-102 (1978)) [10]
PNEC eau Concentration prévisible sans effet	LC (faible, Daphnie, 0,015 mg/l), SF = 10, PNEC = 0,0015 mg/l. Plus faible NOEC/LOEC disponible (selon IPCS-INCHEM CICAD 48) [10]

REFERENCES :

(1) IRIS-DATA-BASE, 4-chloroaniline, 2005, http ://www.epa.gov/iris /subst/0320.htm

(2) NTP (1989) Toxicology and carcinogenesis studies of para-chloroaniline hydrochloride (CAS No. 20265-96-7) in F344/N rats and B6C3F1 souris (gavage studies). Research Triangle Park, NC, National Toxicology Program (NTP TR 351; NIH Publichation No. 89-2806). http://ntp.niehs.nih.gov/index. cfm?objectid=0708739B-CA09-276E-7BOCD2249A83E12A

(3) NTP TR-189 Bioassay of p-Chloroaniline for Possible Carcinogenicity (CAS No. 106-47-8), 1979. Bioassay of p-chloroaniline for possible carcinogenicity. NCI Carcinogenesis Tech. Rep. Ser. No. 189. NTIS PB 295896. http://ntp-apps.niehs. nih.gov/ntp_tox/index.cfm?fUtilisationaction =abstracts.abstract &abstract_ url=0705AC7C-0258-7634-8F7153586AC254AF &detail flag =N&chemical name=%3CI%3EP%3C/I% 3E-Chloroaniline

(4) NTP : p-Chloroaniline, testing status : http://ntp.niehs.nih.gov/index. cfm?objectid=07114C41-D777-882F-87757D3B8A9DBBF3

(5) Dunkel V. et al (1984) Environm. Mutagen, 6 (supplement 2), 1-251.

(6) IARC : http ://www-cie.iarc.fr/htdocs/monographs/vol57/16-chan.htm (Monograph p-chloroaniline)

(7) IPCS INCHEM : http://www.cdc.gov/niosh/ipcsnfrn/nfrn0026.html

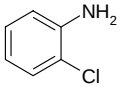
(8) HAZARD COMM : http ://hazard.com/msds/tox/tf/q11/q742.html

(9) TOXNET HSDB, Natl. Library of Medicine : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+hsdb:@term+@rn+@rel+106-47-8

(10) IPCS INCHEM: Concise International Chemical Assessment (CICAD) Document 48 (4-Chloroaniline), 2003 : http://www.inchem.org/documents /cicads/cicads/ cicad48.htm

(11) RAIS : http://rais.ornl.gov/cgi-bin/tox/TOX_9801

7.2.2. o-Chloro-aniline

Formule développée	N°CAS	Toxicité
 C_6-H_9-Cl-N	95-51-2	Toxique, mutagène, cancérogène possible, induction méthémoglobine Toxique pour l'environnement.

SYNONYMES

2-Chloraniline, 2-Chlorobenzenamine, o-aminochlorobenzène.

VALEURS D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE DISPONIBLES AUPRES D'ORGANISATIONS RECONNUES

0,05 mg/m^3 air (Limite d'Exposition Interne à la Société Bayer) [8]

Aucune limite n'a été publiée par les différentes instances.

o-chloroaniline es considérée aussi toxique que la p-chloroailine.

UTILISATION : utilisée comme intermédiaire dans la production des herbicides, des teintures et des produits cosmétiques.

GRANDEURS PHYSICO-CHIMIQUES CARACTERISTIQUES ET COMPORTEMENT ENVIRONNEMENTAL

Solubilité (2)	5 g/l à 20 °C (2)
Masse molaire (2)	127,58
Densité (2)	1,213 g/cm^3
Pression de vapeur (2)	50 Pa (20 °C)
Point de fusion (2)	- 2 °C
Point d'ébullition (2)	209 °C
Log Kow	1,9-2
Tension de vapeur	0,5 hPa (20°C)
Constant de Henry	5,39 x 10^{-6} atmosphère.m^3/mole (25°C) [12]

CLASSIFICATION — EU: T, N; R23/24/25-33-50/53
Pas d'autre classification

TOXICOLOGIE

Cancérogénicité : cancérogène possible (en analogie avec la 4-chloroaniline)

Mutagénicité : Mutagène in-vitro
Clastogène in-vivo

Tératogénicité : Non tératogène

Toxicité vis à vis de la reproduction : Embryotoxicité à 250 mg/kg (mère)
Augmentation du la résorption tardive [8]

Effets locaux : Irritant pour les yeux et la peau, absence de sensibilisation

Toxicité : Formation de méthémoglobine, Néphrotoxicié, formation des corps Heinz
Métabolisé en forme p-hydroxy-chloroaniline, qui est excrété rapidement

DONNEES TOXICOLOGIQUES

Les valeurs présentées ci-après, disponibles dans la littérature, sont issues de l'expérimentation toxicologique animale.

TD (faible) subchronique, Orale : 10 mg/kg poids corporel (rat) = LOAEL (étude de 13 semaines) augmentation des corps de Heinz, Pigmentation du cortex rénal, méthémoglobine [4, 5]

TD (faible) aiguë, Orale : 26 mg/kg poids corporel (étude de 13 semaines [5]

LD_{50}, Orale : 256 mg/kg poids corporel (souris)[12, 4, 9
310 mg/kg (rat))/ 1016 mg/kg [8]

TD (faible) subchronique, cutanée : -
TD (faible) aiguë, cutanée : -

LD_{50}, cutanée :	1 000 mg/kg poids corporel (rat) [8] cyanose 222 mg/kg (chat) [1]
LC_{50}, rat inhalation: LC_{50}, rat inhalation:	797 ppm /4 h (rat) (=4100 mg/m^3) [8] supérieur à 4.406 mg/l (OECD 403, GLP) [8] Légère irritation du tractus respiratoire
TD (faible) inhalation:	étude de 4-semaines rat (6h/j, 5j/s), NOEL=1 ppm (=5,6 mg/m^3) extrapolée. Augmentation du poids de la rate) [4, 8] TD (faible) = 39 mg/m^3 air [4, 5]
TD (faible) Cancérogénicité :	pas de données, mais analogie avec la 4-chloroaniline
TD (faible) Teratogénéité :	250 mg/kg (rat), NOAEL = 50 mg/kg, Augmentation de la résorption chez le rat, Non tératogène [5,8]
Mutagénicité chez la bactérie :	non mutagène (test d'Ames) [2, 3]
Mutagénicité / autres microorganismes :	non mutagène (levure) [3] mutagène chez E.coli & *Aspergillus* à 200 mg/l [4]
Mutagénicité cellules animales :	mutagène dans plus d'un test [2,3] (300 mg/l)
Mutagénicité "in-vivo" :	Absence d'anomalies spermatiques induites à 400 mg/kg chez la souris. [3] Clastogène à 1000 mg/kg poids corporel [5, 8]

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE

Du fait du manque de données disponibles et de l'assimilation de la toxicité à la p-CA (les deux sont mutagènes), des VTR identiques seront utilisées.

Les deux isomères o-CA et m-CA ont été comparés dans une étude subchronique par Hejtmancik et al (2002), qui a montré des effets similaires. Les effets induits et leur importance étaient comparables pour les deux isomères.
La p-CA montre les mêmes effets toxiques que la m-CA et l'o-CA, et les valeurs orales subchroniques des NOAELs (2,5 -10 mg/kg/j) et LOAELs (5-10 mg/kg/j) sont également comparables. [13]. En consequence, les VTRs et ERUs de la p-CA seront utilises pour l'o-CA et la m-CA, sur la base des QSAR.

VTR à seuil de dose

DJT orale à seuil : = 0,004 mg/kg/jour (US-EPA, IRIS) (2-an, rat, oral) [1]
Déterminée à partir d'un LOAEL = 12,5 mg/kg (calculée à partir de 250 ppm en diète, étude NTP de 1988), hemosiderine accrue, effets sur le foie.
FS = 3000 (FS=10, passage de la LOAEL à la NOAEL, 10, extrapolation du rat à l'homme, 10, pour protection des populations sensibles, 3, afin de compenser les manques d'informations sur les effets sur la reproduction)
(VTR orale (CICAD) =0,002 mg/kg/j basée sur la LOAEL = 2 mg/kg chez le rat male (2-ans) et SF=10 pour l'extrapolation par espèces, SF=10 pour protection des populations sensibles, SF=10 passage de la LOAEL à la NOAEL) [11]

Il n'existe pas **de VTR par voie cutanée** et les données disponibles ne permettent pas d'en estimer une.

Il n'existe **pas de VTR pour l'inhalation**. IG DRB en a calculée une.

DJT inhalation provisoire = 0,032 µg/m^3
Basée sur une étude par inhalation sur 17-semaines/4h/j chez le rat avec une LOAEL = 1 mg/m^3 [10], méthémoglobinémie. La DJT est calculée pour 12 h/j pendant 6 ans, avec SF de 600 (SF=10 extrapolation du rat à l'homme, SF=10 pour protection des populations sensibles, SF= 6 afin de compenser les manques d'informations sur les effets sur la reproduction).
1mg x 4 x 119 / 12 x 2112 = 0.019 mg/m^{3}SF= 600 → 0,000032 mg/m^3

La DJT orale retenue est celle de l'US-EPA, basée sur une étude de qualité suffisante de 2 ans sur des rats. Les effets critques listés étaient très sensibles.

Aucune DJT dermale n'a été établie par une autorité compétente, et l'on ne dispose pas de données toxicologiques adaptées pour établir une telle valeur.

La DJT inhalation générée par le GI DRB en l'absence d'autres VTR publiées par les organismes reconnus est retenue pour les calculs. Elle est basée sur une étude de 17 semaines sur des rats, avec LOAEL = 1 mg/m^3, SF=600 et des calculs adaptés.

VTR sans seuil de dose

Pour voie orale

ERU oral (provisoire)= 5.4E-02 (mg/kg/j)$^{-1}$ (par US-EPA, IRIS) (2000) [11]
Les sources documentaires ne sont pas connues.

ERUoral provisoire = 0,04 (mg/kg /jour) $^{-1}$ (par IG DRB, 2007)
Calculée à partir de la fréquence des tumeurs observes dans l'étude du NTP (1988) avec 76% de tumeurs chez le rat male à 18 mg/kg poids corporel/j (étude la plus sensible comparée aux rats femelle et aux souris). Une extrapolation linéaire a été réalisée [10]

10^{-4} : 0,0024 mg/kg/j
10^{-6} : 0,000024 mg/kg/j

Il n'existe **pas d'ERU cutané** établi par les Organisations reconnues.

Il n'existe pas d'**ERU inhalation** établi par les Organisations reconnues. Il n'est pas établi si l'o-chloroaniline est cancérogène par inhalation

L'ERU oral retenu est celui de l'US-EPA (5.4E-02 (mg/kg/j)$^{-1}$), bien qu'il ne soit que provisoire ; il coincide bien avec la valeur calculée par le GIDRB ce qui permet de lui accorder une certain confiance.

Aucun ERU dermal n'a été établi par une autorité compétente, et l'on ne dispose pas de données toxicologiques adaptées pour établir une telle valeur.

Aucun ERU inhalation n'a été publié, et le GIDRB n'a pas calculé de valeur en l'absence de données adaptées et compte tenu de la volatilité limitée de la substance.

DONNEES ECOTOXICOLOGIQUES

LC_{50}, Poisson : 5,68 mg/l[5]/41 mg/l [8]
LCo, Poisson : 2 mg/l [8]
LC_{50} (14 jours poisson) : 6,25 mg/l [8]

LC_{50} (Daphnia) : 1,8 mg/l, 48 h [4, 8]
LC_{50}, Daphnies : 1,5 mg/l (EC_{50} égal 0,46 mg/l) 48 h

LC (faible), Daphnies (21jours) : NOEC = 0,032 mg/l
(21,jours étude, semi-statique) [6]

EC_{50}, Algues : 32 mg/l, 150 mg/l 72 h [8]

EC(faible), Algues 6 mg/l (= EC10)

EC_{50}, Bactéries : 1 000 mg/l.

Bio-, photodégradation	Demi-vie inférieure à 8 heures, dégradable sous conditions aérobies. Intrinsèquement biodégradable (94 % en 28 jours) [8]
Bioaccumulation	Légère dans les organismes aquatiques. Sur les poissons : log Pow = 2,0. Bioconcentration (Poisson) : BCF = 5,4 – 32 [8]
PNEC	NOEC, Daphnie (21 jours)[6] = 0,032mg/l, SF de 10, (deux études à long terme sont disponibles, poisson et daphnie) PNEC = 0,0032 mg/l.

RÉFÉRENCES :

(1) IRIS-DATA-BASE, 4-chloroaniline, 2005 : http ://www.epa.gov/iris/subst/0320.htm

(2) http ://www.cdc.gov/niosh/ipcsnfrn/nfrn0129.html http://ntp-apps.niehs.nih.gov/ntp_tox/index.cfm?fUtilisationaction=ntpsearch.searchresults&searchterm=o-chloroaniline

(3) Chemical Carcinogenesis Research Information System (NIH) o-Chloroaniline: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+ccris :@term+@rn+95-51-2

(4) TOXNET HSDB : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search /f?./temp/~qAogfP:1

(5) European Chemicals Bureau; IUCLID Dataset, 2-Chloroaniline (95-51-2) (2000 CD-ROM edition). Available from the database query page: http://ecb.jrc.it/esis/esis.php?PGM=ein&DEPUIS=autre as of February 18, 2005.

(6) Kuhn R et al; Water Res 23 (4): 501-10 (1989)

(7) NTP Data ase: TOX-43Comparative Toxicity Studies of ***o-***, ***m-***, and ***p-*** Chloroanilines (CAS Nos. 95-51-2; 108-42-9; and 106-47-8*) Administered by Gavage to F344/N Rats and B6C3F$_1$ Souris

(8) IUCLID 2-chloroaniline [95-51-2] (1995):

(9) MAK-documentation on o-chloroanilin (1990)

(10) HAZARD COMM. http ://hazard.com/msds/tox/tf/q11/q742.html

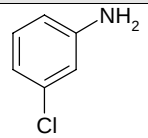
(11) IPCS INCHEM: Concise International Chemical Assessment (CICAD) Document 48 (4-Chloroaniline) 2003: http://www.inchem.org/documents /cicads/cicads/cicad48.htm

(12)HAZARD COMM: http://hazard.com/msds/tox/tf/q11/q741.html

(13) M. R. Hejtmancik et al. (2002). Comparative Gavage Subchronic Toxicity Studies of *o*-Chloroaniline and *m*-Chloroaniline in F344 Rats and B6C3F1 Mice. Toxicological Sciences **69**, 234-243. http://toxsci.oxfordjournals.org/cgi/content/abstract/69/1/234

(14) RAIS : http://rais.ornl.gov/cgi-bin/tox/TOX_9801

7.2.3. m-Chloroaniline

Formule structurale	N°CAS	Toxicité
 C_6-H_9-Cl-N	108-42-9	Toxique, mutagène, cancérogène possible, méthémoglobine induction Toxique et nocif pour l'environnement.

SYNONYMES

3-Chloraniline, 3-Chlorobenzenamine, m-aminochlorobenzène, 3-CA, m-CA, Orange GC base.

UTILISATION

m-CA est utilisé comme intermédiaire dans la synthèse des herbicides, des cosmétiques et produits pharmaceutiques.

VALEURS D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE DISPONIBLES AUPRES D'ORGANISATION RECONNUES

Aucune limite n'a été publiée.

CLASSIFICATION : EU: T,N; R23/24/25-33-50/53 [(2)]

GENERAL

m-chloroaniline est considérée comme aussi toxique que la p-chloroaniline. Ainsi, le calcul des VTR et des ERU est basé sur les mêmes données que pour la p-CA.

GRANDEURS PHYSICO-CHIMIQUES CARACTERISTIQUES ET COMPORTEMENT ENVIRONNEMENTAL

Solubilité	6 g/l à 20 °C [2]
Masse molaire	127,58 [2]
Densité [2]	1,216 g/cm^3 [2]
Pression de vapeur [2]	9 Pa (20 °C) / 0.054 mmHg [5]
Point de fusion [2]	-10 °C [2]
Point d'ébullition [2]	230 °C [2]
Coefficient de partition	Log Kow = 2 [2]
Constante de Henry	1,31 x 10^{-6} atm- m^3/mole [5]
SMILES Code	C1=CC(=CC(=C1)Cl)N

TOXICOLOGIE

Cancérogénicité : probablement cancérogène

Mutagénicité : mutagène

Teratogénéité : - pas de données disponibles

Toxicité vis à vis de la reproduction : pas de données disponibles

Irritant : Irritant pour les yeux et la peau,

Toxicité : Formation de méthémoglobine
Néphropathie, toxicité de sang.

Métabolisme : Hydroxydation opposée au site Cl,
conjugaison et excrétion, rapide.

Les valeurs présentées ci-après, disponibles dans la littérature, sont issues de l'expérimentation toxicologique animale.

DONNEES TOXICOLOGIQUES

Les valeurs présentées ci-après, disponibles dans la littérature, sont issues de l'expérimentation toxicologique animale.

TD (faible) subchronique, Orale : 2,5 mg/kg poids corporel (rat, 8 mois) = NOAEL.
Changement dans le sang, le foie les reins et la rate[3]

TD (faible) subchronic, orale : étude 93 jours, orale (rats & souris),
Niveau de dose de 0, 10, 20, 40, 80, 160 mg/kg de poids corporel; effets sur moelle osseuse, rate, reins, pas NOAEL rapportée, mais les trois ont des toxicités similaires [4]

TD (faible) aiguë, orale : 32 mg/kg (Chat, formation de Méthémoglobine)

LD_{50}, orale : 1 100 mg/kg (rat)[3]
334 mg/kg /1104 mg/kg (souris) [1,3]
750 mg/kg poids corporel (lapin) [3]

TD (faible) subchronique, cutané : -

LD_{50}, cutané : 223 mg/kg (chat) [1,3]
250 mg/kg (rat) [1]

LC_{50}, inhalation , rat: 500-800 mg/m^3 air (4h) [6]

TC (faible) inhalation (4 h): 130 mg/m^3 air (basée sur les corps de Heinz, rat [3]
ppm (4h, rat) (= 660 mg/m^3 air)
densité de vapeur = 4,4

TD (faible) Cancérogénicité : pas de données
TD (faible) Tératogénicité : pas de données

Mutagène chez la bactérie : Non mutagène, Strain TA 98 positive [3,5]

Mutagénicité autres microorganismes : Aspergillus : mutagène à 200 mg/l [1]

Mutagénicité cellules animales : Non mutagène (UDS, mutations gène) [3,5] Aberrations chromosomiques et des micronucleus Essai in-vitro : positive [5]

Mutagénicité in-vivo : Non mutagène 100-400 mg/kg (souris) [3].

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE

Du fait du manque de données disonibles et de l'asimilation de la toxicité à la p-CA (les deux sont mutagènes), des VTR identiques seront utilisées
Les deux isomères o-CA et m-CA ont été comparés dans une étude subchronique par Hejtmancik et al (2002), qui a montré des effets similaires. Les effets induits et leur importance étaient comparables pour les deux isomères.
La p-CA montre les mêmes effets toxiques que la m-CA et l'o-CA, et les valeurs orales subchroniques des NOAELs (2,5 -10 mg/kg/j) et LOAELs (5-10 mg/kg/j) sont également comparables. [13]. En consequence, les VTRs et ERUs de la p-CA seront utilises pour l'o-CA et la m-CA, sur la base des QSAR.

VTR à seuil de dose

DJT orale à seuil : = 0,004 mg/kg/jour (US-EPA, IRIS) (2-an, rat, oral) [1]
Déterminée à partir d'un LOAEL = 12,5 mg/kg (calculée à partir de 250 ppm en diet, NTP-étude 1988), hemosiderine accrue, effets sur le foie.
FS = 3000 (FS=10, passage de la LOAEL à la NOAEL, 10, extrapolation du rat à l'homme, 10, pour protection des populations sensibles, 3, afin de compenser les manques d'informations sur les effets sur la reproduction)
(VTR orale (CICAD) =0.002 mg/kg/j basée sur la LOAEL = 2 mg/kg chez le rat male (2-ans) et SF=10 pour l'extrapolation par espèces, SF=10 pour protection des populations sensibles, SF=10 passage de la LOAEL à la NOAEL) [11]

Il n'existe **pas de VTR par voie cutanée**.

Il n'existe **pas de VTR pour l'inhalation**. IG DRB en a calculée une :

DJT inhalation provisoire = 0,032 µg/m^3 air
Basée sur une étude par inhalation sur 17-semaines/4h/j chez le rat avec une LOAEL = 1 mg/m^3 [10], methémoglobinémie. La DJT est calculé pour 12 h/j pendant 6 ans, avec SF= 600 (SF=10 extrapolation du rat à l'homme, SF=10 pour protection des populations sensibles SF= 6 afin de compenser les manques d'informations sur les effets sur la reproduction).
1 mg x 4 x 119 / 12 x 2112 = 0,019 mg/m^{3}SF= 600 → 0,000032 mg/m^3

La DJT orale retenue est celle de l'US-EPA, basée sur une étude de qualité suffisante de 2 ans sur des rats. Les effets critiques listés étaient très sensibles.

Aucune DJT dermale n'a été établie par une autorité compétente, et l'on ne dispose pas de données toxicologiques adaptées pour établir une telle valeur.

La DJT inhalation générée par le GI DRB en l'absence d'autres VTR publiées par les organismes reconnus est retenue pour les calculs. Elle est basée sur une étude de 17 semaines sur des rats, avec LOAEL = 1 mg/m^3, SF=600 et des calculs adaptés.

VTR sans seuil de dose

Pour voie orale

ERU oral (provisoire)= 5.4E-02 (mg/kg/j)$^{-1}$ (par US-EPA, IRIS) (2000) [11]
Les sources documentaires ne sont pas connues.

ERUoral provisoire = 0,04 (mg/kg /jour) $^{-1}$ (par IG DRB, 2007)
Calculée à partir de la fréquence des tumeurs observes dans l'étude du NTP (1988) avec 76% de tumeurs chez le rat male à 18 mg/kg poids corporel/j (étude la plus sensible comparée aux rats femelle et aux souris). Une extrapolation linéaire a été réalisée [10]
10^{-4} : 0,0024 mg/kg/j
10^{-6} : 0,000024 mg/kg/j

Il n'existe **pas d'ERU cutané** établi par les Organisations reconnues.

Il n'existe pas d'**ERU inhalation** établi par les Organisations reconnues. Il n'est pas établi si l'o-chloroaniline est cancérogène par inhalation

L'ERU oral retenu est celui de l'US-EPA (5.4E-02 (mg/kg/j)$^{-1}$), bien qu'il ne soit que provisoire ; il coincide bien avec la valeur calculée par le GIDRB ce qui permet de lui accorder une certain confiance.

Aucun ERU dermal n'a été établi par une autorité compétente, et l'on ne dispose pas de données toxicologiques adaptées pour établir une telle valeur.

Aucun ERU inhalation n'a été publié, et le GIDRB n'a pas calculé de valeur en l'absence de données adaptées et compte tenu de la volatilité limitée de la substance.

DONNEES ECOTOXICOLOGIQUES

LC_{50}, Poisson :	13,4 mg/l
LC (faible), Poisson :	début de vie : LC_{50} (28 d, Brachydanio rerio) = 6.8 mg/l
LC_{50}, Daphnies :	0,35 mg/l, 1,8 mg/l (24 h) [6]
LC (faible), Daphnies :	21-jour reproduction, ECo for parent mortalité = 0,4 mg/l, mortalité = 0,4 mg/l, NOEC (reprod)= 0,013 mg/l [6] NOEC (reprod)= 0,013 mg/l [6]
EC_{50}, Algues :	26 mg/l (48 h, Scendedesmus subsp.) [6]
EC (faible), Algues	-
EC_{50}, Bactérie :	-
LC_{50}, ver de terre :	0.568 – 0.725 mg/l (14 jours de traitement) [6]
Bio-, photodégradation	demi vie de photodégradation dans l'air : 5 h[6] 97.2% bio-degradation est atténuée chez le sewage sludge [6]
Bioaccumulation	BC = 0,8 – 11,5[6]
PNECeau:	L'étude sur la reproduction des Daphnies était la plus pertinent, ainsi utilisation pour les calculs de NOEC = 0,013 mg/l, SF = 10, PNEC = 0,0013 mg/l

REFERENCES

(1) IRIS-DATA-BASE, 4-chloroaniline , 2005:, http ://www.epa.gov/iris/subst/0320.htm

(2) http://www.cdc.gov/niosh/ipcsnfrn/nfrn0130.html

(3) MAK- documentation on m-Chloranilin (1990)

(4) Hejtmancik, M.R. et al (2002), NTP-studies Comparative Gavage Subchronic Toxicity Studies of *o*-Chloroaniline and *m*-Chloroaniline in F344 Rats and B6C3F1 Souris. Toxicological Sciences **69,** 234-243; http://toxsci. oxfordjournals.org /cgi/content/abstract/69/1/234

(5) ChemIDPlus: m-chloroaniline: http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus /ProxyServlet?objectHandle=DBMaint&actionHandle=default&nextPage=jsp/chemidlite/ResultScreen.jsp&TXTSUPERLISTID=000108429

(6) CCRIS/HSDB (m-chloroaniline): http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+ccris:@term+@rn+108-42-9

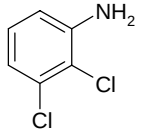
(7) HAZARD COMM. http ://hazard.com/msds/tox/tf/q11/q742.html

(9) IPCS INCHEM: Concise International Chemical Assessment (CICAD) Document 48 (4-Chloroaniline) 2003 : http://www.inchem.org/documents /cicads/cicads/cicad48.htm

(9) M. R. Hejtmancik et al. (2002). Comparative Gavage Subchronic Toxicity Studies of *o*-Chloroaniline and *m*-Chloroaniline in F344 Rats and B6C3F1 Mice. Toxicological Sciences **69**, 234-243. http://toxsci.oxfordjournals.org/cgi/content/abstract/69/1/234

(10) RAIS : http://rais.ornl.gov/cgi-bin/tox/TOX_9801

7.2.4. 2,3-Dichloroaniline

Formule structurale	N°CAS	Toxicité
	608-27-5	Toxique pour le sang (methémoglobinémie et cyanose), non cancérogène. Toxique pour l'environnement.

SYNONYMES :

2,3-Dichloraniline, 2,3-Dichlorobenzenamine, 2,3-DCA.
Benzeneamine, 2,3-dichloro

UTILISATION :

Intermédiaire dans la synthèse de fongicides, de colorants et de produits pharmaceutiques.

VALEURS D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE DISPONIBLES AUPRES D'ORGANISATION RECONNUES

Aucune donnée disponible

CLASSIFICATION ET ETIQUETAGE

Aucune classification auprès des Autorités compétentes.

Classification et étiquetage de ILO: N, T, R23/24/25, R33 50/53[3]

GRANDEURS PHYSICO-CHIMIQUES CARACTERISTIQUES ET COMPORTEMENT ENVIRONNEMENTAL

Solubilité	< 1 mg/l (20 °C) / 262 mg/l (20°C) [2]
Masse molaire	162,02 [1]
Densité/eau [2]	1,38 [1]
Point de fusion [2]	24 °C [1]
Point d'ébullition [2]	252 °C [1]

Pression de vapeur	0,021 mmHg (20°C) [1],
Coefficient de partition [2]	log Pow = 2,82 [2,4]
Constante de Henry	1,05 x 10^{-6} atm-m^3/mole [2]
SMILES Code	C1=CC(=C(C(=C1)Cl)Cl)N

TOXICITE

2,3-Dichloroaniline présente une toxicité similaire à celle de la 2,5-dichloroaniline, de la 2,3-dichloroaniline et de la 3,4-dichloroaniline. Par manque d'information pour tous les isomères, nous avons compilé et utilisé les données de la 3,4-DCA pour tous les isomères.

La présence d'une substitution en position 4 augmente l'activité hépatotoxique et hématotoxique par rapport à l'aniline. Les dichloroanilines sont plus persistantes que l'aniline et les monochloroanilines.

21 anilines halo-substituées ont été comparées pour leur capacité à stimuler la formation de méthémoglobine chez le rat. Les positions 4 augmente l'activité de l'aniline, alors que les positions 2 et 3 ne changent, ni ne réduisent l'activité. Les polyhalosubstitus réduisent l'activité [5](MCLEAN S ET AL; J PHARM PHARMACOL 21 (7): 441-50 (1969)).

La 2,3-DCA est moins toxique que l'aniline et les amines chlorosubstituées en position 4. Comme toutes les DCA, la 2,3-DCA est plus persistante que l'aniline et les MCA.

Aucune étude comparative n'a été produite sur les différents isomers de la DCA (di-chloro-aniline). Néanmoins une comparaison rapide montre que les 6 isomères induisent les mêmes effets, sur la base des données disponibles.

Le tableau page suivante montre que la 3,4-DCA possède le NOAEL le plus bas pour les études subchroniques et la LD50 la plus faible. Comme il n'y a que peu de données disponibles sur les isomers de la DCA, il est raisonnable d'utiliser les VTR de la 3,4-DCA pour tous les autres isomères, en particulier parce que tous les isomètres génèrent des effets identiques ou similaires sur les organs cibles.

	3,4-DCA	2,5-DCA	3,5-DCA	2,6-DCA	2,3-DCA	2,4-DCA
90d-oral	N = 2	-	25.6	-	-	113
90d inhal	N=0.015	-	-	-	-	-
28d-oral	-	N= 30	-	-	-	-
LD50 (o)	545	>1600	800	-	1850	1600
Mutagen	(-)	(-)	(-)	-	-	(-)
Teratog	(-) -	-	-	-	-	-
Effets	M,H,F,SNC	H,F,SNC	M,H,R,F	-	-	M,H,F,R

N= NOAEL (en mg/kg/j ou mg/m3 air), L=LOAEL (en mg/kg/j), M= methemoglobinémie, H= Hémosidérose, L= Effets sur le Foie, R = effets sur les reins, SNC = Effets sur le Système nerveux central
- = non testé, (+) = positif, (-) = négatif, (o) = oral

DONNEES TOXICOLOGIQUES

LC_{50} (rat, inhalation) : supérieure à 8 047 mg/m^3 air/4 heures [1, 2]
Calcul orale LD50 (rat) : 1 850 mg/kg/jour (pour le rat : taux respiratoire de 0,24 l/min et masse de 0,24 kg)

LD_{50} orale 250 mg/kg/j.(rat) [1]

TD (faible) subchronique, orale : pas de données disponibles
TD (faible) aiguë, orale : pas de données disponibles

LC_{50}, aiguë, cutanée: 820 mg/kg (lapin) [1]
TD (faible) subchronique, cutanée : pas de données disponibles

LC_{50}, inhalation: pas de données disponibles
LC faible , inhalation 4h, rat: pas de données disponibles

TDfaible, carcinogénicité : pas de données disponibles
TD faible, tératogénicité: pas de données disponibles

TD faible, toxicité pour la reproduction : pas de données disponibles

Mutagénicité chez les bactéries : pas de données disponibles
Mutagénicité dans les cellules de mammifères : pas de données disponibles
Mutagénicité in vivo : pas de données disponibles)

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE (3,4-DCA)

VTR à seuil de dose

Voie orale : aucune valeur de référence n'est disponible. GIDRB produit sa propre valeur de référence provisoire :

DJT orale à seuil : provisoire= 0,00022 mg/kg/jour (par IG DRB, 2007)
Déterminée à partir d'un NOEL = 0,2 mg/kg (subchronique de six mois)
Orale, rat [8]) FS = 900 (FS=10 pour l'extrapolation interespèces, FS=10 pour la variabilité intra individuelle, FS=3 pour l'extrapolation vie entière, FS= 3 pour la qualité médiocre de l'étude. Les effets critiques portaient sur le foie, le SNC, et la formation de méthémoglobine. La qualité des données est adaptée pour calculer une VTR orale.

DJT orale provisoire = 0,002 mg/kg poids corporel
Dans une étude de toxicité par ingestion chez le rat, une NOEL= 30 mg/kg poids corporel a été observée avec la 2,5-DCA. En utilisant un SF = 15000 (SF=10 pour l'extrapolation inter espèces, SF=10 pour la variabilité intra-individuelle, SF=10 pour l'extrapolation vie entière, SF=3 pour la qualité médiocre de l'étude, SF=5 pour l'utilisation d'une étude sur la 2,4-DCA):

La valeur la plus faible (0,00022 mg/kg/jour) sera utilisée dans les calculs de risque.

Voie dermale :
Aucune VTR dermale n'a été établie par une autorité compétente, et l'on ne dispose pas de données toxicologiques adaptées pour établir une telle valeur.

Inhalation : aucune valeur de référence n'est disponible. IG DRB a produit sa propre valeur de référence provisoire :

DJT inhalation à seuil provisoire =0,00005 mg/m^3 (par IG DRB, 2008)

Basée sur une étude de toxicité par inhalation de 100 jours sur des rats (groupes de 15-18 rats, 24h/j, 7j/sem), avec des doses de 0,015 ; 0,03 ; 0,08 mg/m^3 air. NOAEL = 0,015 mg/m3 air. Les effets critiques étaient une neurotoxicité (effets sur le SNC), augmentation de la sulfhémoglobinémie, réduction de l'hémoglobine. Application d'un SF= 300 (10 pour l'extrapolation interespèces, 10 pour la prise en compte des sous-populations humaines sensible, 3 pour l'extrapolation sur la durée. La fiabilité de l'étude est moyenne (4)

La DJT orale retenue est celle de l'US-EPA, basée sur une étude de qualité suffisante de 2 ans sur des rats. Les effets critques listés étaient très sensibles.

Aucune DJT dermale n'a été établie par une autorité compétente, et l'on ne dispose pas de données toxicologiques adaptées pour établir une telle valeur.

La DJT inhalation générée par le GI DRB en l'absence d'autres VTR publiées par les organismes reconnus est retenue pour les calculs. Elle est basée sur une étude de 17 semaines sur des rats, avec LOAEL = 1 mg/m^3, SF=600 et des calculs adaptés.

VTR sans seuil de dose

Pour la voie orale :
Aucune ERUo n'est disponible dans la littérature. GIDRB n'a pas calculé d'ERUo car aucune donnée sur la cancérogénicité orale n'est disponible et qu'aucun effet mutagène n'est observé.

Pour la voie dermale:
Aucune ERUc n'est disponible dans la littérature. GIDRB n'a pas calculé d'ERUo car aucune donnée sur la cancérogénicité cutané n'est disponible et qu'aucun effet mutagène n'est observé.

Pour la voie inhalation:
Aucune ERUi n'est disponible dans la littérature. GIDRB n'a pas calculé d'ERUo car aucune donnée sur la cancérogénicité cutané n'est disponible et qu'aucun effet mutagène n'est observé.

DONNEES ECOTOXICOLOGIQUES

Dégradation dans l'air : -

Bioaccumulation : -
Biodégradation :

LC_{50}, poisson (Poecilia reticulata, 14 j) :
EC_{50}, Daphnie : pas de données disponibles
EC_{50}, Algue : pas de données disponibles
EC_{50}, Bactéries: pas de données disponibles

Bioconcentration : BCF (Poisson)= 76 (calculé) [4]

Limite allemande de qualité pour les eaux de surface : 1 µg/l [5]

Peu de données sur l'écotoxicité de la 2,3-DCA sont disponibles. La 3,4-DCA est plus toxique pour les organismes aquatiques que la 2,6-DCA. Ainsi, la PNEC de la 3,4-DCA peut être retenue pour la 2,6-DCA.

$PNEC_{eau}$	0,2 µg/l (poisson NOEC = 2 µg/l, SF=10) [4] selon l'INERIS
$PNEC_{sédiment}$	0,05 mg/kg (Chironomus , SF=10) [4] selon l'INERIS
$PNEC_{sol}$	10 mg/kg [3, 4] selon l'INERIS (microorganisms)

RÉFÉRENCES :

(1) MSDS 2,3-DCA : https://fscimage.fishersci.com/msds/17671.htm

(2) HAZARD Comm : http://hazard.com/msds/tox/tf/q20/q103.html

(3) TOXNET CHEMIDPLUS (2,3-Dichloroaniline) : http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/ProxyServlet?objectHandle=DBMaint&actionHandle=default&nextPage=jsp/chemidlite/ResultScreen.jsp&TXTSUPERLISTID=000608275

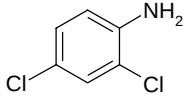
(1) ICSC Fiche de Securité : http://www.cdc.gov/niosh/ipcsnfrn /nfrn0140.html

(2) TOXNET HSDB (2,3-Dichloroaniline) : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+hsdb:@term+@rn+@rel+608-27-5

(3) UmweltBundesAmt, Deutschland : Qualitätsanforderungen (2006) : http://www.umweltbundesamt.de/wasser/themen/ow_s2_2.htm

(4) European Risk Assessment (final, 2006) http://ecb.jrc.it/esis/ http://ecb.jrc.it/DOCUMENTS/Existing-Chemicals/RISK_ASSESSMENT/REPORT/34dichloroaniline_DCAreport048.pdf

7.2.5. 2,4-Dichloroaniline

Formule structurale	N°CAS	Toxicité
	554-00-7	Toxique pour le sang et non cancérogène. Nocif et dangereux pour l'environnement.

SYNONYMES :

2,4-Dichloraniline, 2,4-Dichlorobenzenamine, 2,4-DCA.

UTILISATION :

Intermédiaire dans la synthèse de fongicides, de colorants et de produits pharmaceutiques.

VALEURS D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE DISPONIBLES AUPRES D'ORGANISATION RECONNUES

Pas de valeur disponible.

CLASSIFICATION ET ETIQUETAGE :

Pas de classification disponible

Classification et étiquetage volontaire du ILO : N, T, R23/24/25, R33, 50/53

La 2,4-Dichloroaniline présente une toxicité similaire à celle de la 2,5-dichloroaniline, de la 2,3-dichloroaniline et de la 3,4-dichloroaniline. Par manque d'information pour tous les isomères, nous avons compilé et utilisé les données de la 3,4-DCA pour tous les isomères.

GRANDEURS PHYSICO-CHIMIQUES CARACTERISTIQUES ET COMPORTEMENT ENVIRONNEMENTAL

Solubilité	620 mg/l à 20 °C [3]
Masse molaire	162,02
Densité/eau	1,57

Point de fusion [2]	63-64 °C
Point d'ébullition [2]	245 °C [5]
Coefficient de partition [2]	log Pow = 2,78 [3]
Constante de Henry	1,58 x 10^{-6} atm-m^3/mole [3]
Pression de vapeur	0,015 mm Hg (25°C) [3]
SMILES Code	C1=CC(=C(C=C1Cl)Cl)N

La présence d'une substitution en position 4 augmente l'activité hépatotoxique et hématotoxique par rapport à l'aniline. Les dichloroanilines sont plus persistants que l'aniline et les monochloroanilines.

21 anilines halo-substituées ont été comparées pour leur capacité à stimuler la formation de méthémoglobine chez le rat. Les position 4 augmente l'activité de l'aniline, alors que les position 2 et 3 ni ne changent ni ne réduisent l'activité. Les polyhalosubstitus réduisent l'activité [5] (MCLEAN S ET AL; J PHARM PHARMACOL 21 (7): 441-50 (1969))

Aucune étude comparative n'a été produite sur les différents isomers de la DCA (di-chloro-aniline). Néanmoins une comparaison rapide montre que les 6 isomères induisent les mêmes effets, sur la base des données disponibles :

	3,4-DCA	2,5-DCA	3,5-DCA	2,6-DCA	2,3-DCA	2,4-DCA
90d-oral	N = 2	-	25.6	-	-	113
90d inhal	N=0.015	-	-	-	-	-
28d-oral	-	N= 30	-	-	-	-
LD50 (o)	545	>1600	800	-	1850	1600
Mutagen	(-)	(-)	(-)	-	-	(-)
Teratog	(-) -	-	-	-	-	-
Effets	M,H,F,SNC	H,F,SNC	M,H,R,F	-	-	M,H,F,R

N= NOAEL (en mg/kg/j ou mg/m3 air), L=LOAEL (en mg/kg/j), M= methemoglobinémie, H= Hémosidérose, L= Effets sur le Foie, R = effets sur les reins, SNC = Effets sur le Système nerveux central
- = non testé, (+) = positif, (-) = négatif, (o) = oral

Ce tableau montre que la 3,4-DCA possède le NOAEL le plus bas pour les études subchroniques et la LD50 la plus faible. Comme il n'y a que peu de données disponibles sur les isomers de la DCA, il est raisonnable d'utiliser les VTR de la 3,4-DCA pour tous les autres isomères, en particulier parce que tous les isomètres génèrent des effets identiques ou similaires sur les organs cibles.

Cancérogénicité : Probablement non cancérogène

Mutagénicité : non mutagène,

Tératogénéité : Non tératogène chez le rat

Toxicité vis à vis de la reproduction : données disponibles, mais non fiables

Irritant : Irritant pour les yeux et la peau
Sensibilisation de la peau chez le Cobaye

Toxicité : Effets sur les reins et le sang (méthémoglobinémie, cyanose) (5)

DONNEES TOXICOLOGIE :

Les effets toxiques du 2,4-DCA sont analogues à ceux du 3,4-DCA.

Les effets aigus se manifestent par des troubles respiratoires, des lésions pulmonaires et une fébrilité comportementale et musculaire généralisée.

LD_{50}, aiguë, orale	1 600 mg/kg poids corporel (rat) (1,3, 5)
LD_{50}, aiguë, orale	400 mg/kg/poids corporel (souris) (1, 3, 5)
TD (faible), aiguë, orale	113 mg/kg poids corporel (chat) (1, 3).
TD (faible) subchronique, orale :	pas de données disponibles
TD (faible) aiguë, orale :	pas de données disponibles
LC_{50}, aiguë, cutanée:	pas de données disponibles
TD (faible) subchronique, cutanée :	pas de données disponibles
LC_{50}, inhalation:	pas de données disponibles
LC faible, inhalation 4h, rat:	pas de données disponibles
TD faible, cancérogénicité :	pas de données disponibles
TD faible, Tératogénicité:	pas de données disponibles
TD faible Toxicité pour la reproduction:	pas de données disponibles
Mutagénicité chez les bactéries :	test d'Ames négatif (3)
Mutagénicity in-vivo :	test sur la morphologie des spermatozoïdes chez la souris (4)

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE

VTR à seuil de dose

Voie orale : aucune valeur de référence n'est disponible. GIDRB produit sa propre valeur de référence provisoire :

DJT orale à seuil : provisoire= 0,00022 mg/kg/jour (par IG DRB, 2007)
Déterminée à partir d'un NOEL = 0,2 mg/kg (subchronique de six mois)
Orale, rat (8)) FS = 900 (FS=10 pour l'extrapolation interespèces, FS=10 pour la variabilité intra individuelle, FS=3 pour l'extrapolation vie entière, FS= 3 pour la qualité médiocre de l'étude. Les effets critiques portaient sur le foie, le SNC, et la formation de méthémoglobine. La qualité des données est adaptée pour calculer une VTR orale.

DJT orale provisoire = 0,002 mg/kg poids corporel
Dans une étude de toxicité par ingestion chez le rat, une NOEL= 30 mg/kg poids corporel a été observée avec la 2,5-DCA. En utilisant un SF = 15000 (SF=10 pour l'extrapolation inter espèces, SF=10 pour la variabilité intra-individuelle, SF=10 pour l'extrapolation vie entière, SF=3 pour la qualité médiocre de l'étude, SF=5 pour l'utilisation d'une étude sur la 2,4-DCA):

La valeur la plus faible (0,00022 mg/kg/jour) sera utilisée dans les calculs de risque.

Voie dermale :
Aucune VTR dermale n'a été établie par une autorité compétente, et l'on ne dispose pas de données toxicologiques adaptées pour établir une telle valeur.

Inhalation : aucune valeur de référence n'est disponible. IG DRB a produit sa propre valeur de référence provisoire :

DJT inhalation à seuil provisoire =0,00005 mg/m^3 (par IG DRB, 2008)

Basée sur une étude de toxicité par inhalation de 100 jours sur des rats (groupes de 15-18 rats, 24h/j, 7j/sem), avec des doses de 0,015 ; 0,03 ; 0,08 mg/m^3 air. NOAEL = 0,015 mg/m3 air. Les effets critiques étaient une neurotoxicité (effets sur le SNC), augmentation de la sulfhémoglobinémie, réduction de l'hémoglobine. Application d'un SF= 300 (10 pour l'extrapolation interespèces, 10 pour la prise en compte des sous-populations humaines sensible, 3 pour l'extrapolation sur la durée. La fiabilité de l'étude est moyenne (5)

Aucune VTR n'a été établie par un organisme reconnu.

La DJT orale proposée par le GIDRB est très sécuritaire, et basée sur une etude fiable.

La DJT Inhalation propose par le GI DRB, peut aussi être considérée comme sécuritaire, bien que basée sur des données de fiabilité moyenne.

VTR sans seuil de dose

Pour la voie orale :
Aucune ERUo n'est disponible dans la littérature. GIDRB n'a pas calculé d'ERUo car aucune donnée sur la cancérogénicité orale n'est disponible et qu'aucun effet mutagène n'est observé.

Pour la voie dermale:
Aucune ERUc n'est disponible dans la littérature. GIDRB n'a pas calculé d'ERUo car aucune donnée sur la cancérogénicité cutané n'est disponible et qu'aucun effet mutagène n'est observé.

Pour la voie inhalation:
Aucune ERUi n'est disponible dans la littérature. GIDRB n'a pas calculé d'ERUo car aucune donnée sur la cancérogénicité cutané n'est disponible et qu'aucun effet mutagène n'est observé.

DONNEES ECOTOXICOLOGIQUES

Bioaccumulation :	BCF = 94,7 légère dans les organismes aquatiques
Biodégradation :	inférieure à 30 jours [5] dans l'eau

LC_{50}, poisson (Poecilia reticulata, 14-d) : 11,7 mg/l [5]

EC_{50}, Daphnia :	pas de données disponibles
EC_{50}, Algue :	pas de données disponibles
EC_{50}, Bacteria :	pas de données disponibles

La concentration dans le Rhin de la 2,4-Dichloroaniline est de 7 – 26 ng/l[5].

Peu de données sur l'écotoxicité de la 2,4-DCA. La 3,4-DCA est plus toxique pour les organismes aquatiques que la 2,4-DCA. Ainsi, la PNEC de la 3,4-DCA peut être retenue pour la 2,4-DCA.

PNECeau	0,2 µg/l (poisson NOEC = 2 µg/l, SF=10) [4] selon l'INERIS
PNECsed	0,05 mg/kg (Chironomus , SF=10) [4] selon l'INERIS
PNECsol	10 mg/kg [3, 4] selon l'INERIS (microorganisms)

RÉFÉRENCES :

(1) Gifte DE: 2,4-DCA: http://www.gifte.de/Chemikalien/2,4-dichloranilin.htm

(2) ICSC Safety Card: http://www.cdc.gov/niosh/ipcsnfrn/nfrn0141.html

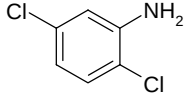
(3) CHEMIDPLUS 2,4-Dichloroaniline : http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/ProxyServlet?objectHandle=DBMaint&actionHandle=default&nextPage=jsp/chemidlite/ResultScreen.jsp&TXTSUPERLISTID=000554007

(4) TOXNET Gene Tox 2,4-DCA (MUTAT RES 115:1-72,1983): http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+genetox:@term+@rn+@rel+"554-00-7"

(5) TOXNET HSDB: 2,4-DICHLOROANILINE CAS 554-00-7 : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+hsdb:@term+@rn+@rel+554-00-7

(6) European Risk Assessment (final, 2006) http://ecb.jrc.it/esis/ http://ecb.jrc.it/DOCUMENTS/Existing-Chemicals/RISK_ASSESSMENT/REPORT/34dichloroaniline_DCAreport048.pdf

7.2.6. 2,5-Dichloroaniline

Formule structurale	N°CAS	Toxicité
	95-82-9	Toxique pour le sang (méthémoglobinémie et cyanose), non cancérogène. Toxique pour l'environnement.

SYNONYMES :

2,5-Dichlorobenzenamine, 2,5-DCA, p-dichloroaniline.

UTILISATION :

Intermédiaire dans la synthèse de fongicides, de colorants et de produits pharmaceutiques.

CLASSIFICATION ET ETIQUETTAGE :

EU: T, N ; R23/24/25-33-41-43 50/53.
Allemagne : WGK 3

VALEURS D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE DISPONIBLES AUPRES D'ORGANISATION RECONNUES

Pas de données disponibles

La 2,4-Dichloroaniline présente une toxicité similaire à celle de la 2,5-dichloroaniline, de la 2,3-dichloroaniline et de la 3,4-dichloroaniline. Par manque d'information pour tous les isomères, nous avons compilé et utilisé les données de la 3,4-DCA pour tous les isomères.

GRANDEURS PHYSICO-CHIMIQUES CARACTERISTIQUES ET COMPORTEMENT ENVIRONNEMENTAL

Solubilité	230 mg/l à 20 °C [3]
Masse molaire	162
Point de fusion [2]	50 °C [1, 3]

Point d'ébullition [2]	251°C [1, 3]
Coefficient de partition [2]	log Pow = 2,75 [3] 2,92 [6]
Densité/eau [2]	1,54 [1]
Constante de Henry	1,60 x 10^{-6} atm-m^3/mole [3]
Pression de vapeur	0,015 mm Hg 25°C) [3] - 0,1 hPa (20°C) [7]
SMILES Code	C1=CC(=C(C=C1Cl)N)Cl

TOXICITE

La présence d'une substitution en position 4 augmente l'activité hépatotoxique et hématotoxique par rapport à l'aniline. Les dichloroanilines sont plus persistants que l'aniline et les monochloroanilines.

21 anilines halo-substituées ont été comparées pour leur capacité à stimuler la formation de méthémoglobine chez le rat. Les positions 4 augmente l'activité de l'aniline, alors que les positions 2 et 3 ne changent, ni ne réduisent l'activité. Les polyhalosubstitus réduisent l'activité [5] (MCLEAN S ET AL; J PHARM PHARMACOL 21 (7) 441-50 (1969)).

La 2,5-DCA est hydroxylée dans le foie, il est conjugué et rapidement excrété[7].

Le 2,5-DCA est moins toxique que l'aniline et les amines chlorosubstituées en position 4. Comme toutes les DCA, le 2,5-DCA est plus persistant que l'aniline et les MCA.

La Toxicité du 2,5-DCA est considérée comme analogue à celle 3,4-DCA dans une première approche sécuritaire.

Aucune étude comparative n'a été produite sur les différents isomers de la DCA (di-chloro-aniline). Néanmoins une comparaison rapide montre que les 6 isomères induisent les mêmes effets, sur la base des données disponibles

Le tableau page suivante montre que la 3,4-DCA possède le NOAEL le plus bas pour les études subchroniques et la LD50 la plus faible. Comme il n'y a que peu de données disponibles sur les isomers de la DCA, il est raisonnable d'utiliser les VTR de la 3,4-DCA pour tous les autres isomères, en particulier parce que tous les isomètres génèrent des effets identiques ou similaires sur les organs cibles.

	3,4-DCA	2,5-DCA	3,5-DCA	2,6-DCA	2,3-DCA	2,4-DCA
90d-oral	N = 2	-	25.6	-	-	113
90d inhal	N=0.015	-	-	-	-	-
28d-oral	-	N= 30	-	-	-	-
LD50 (o)	545	>1600	800	-	1850	1600
Mutagen	(-)	(-)	(-)	-	-	(-)
Teratog	(-) -	-	-	-	-	-
Effets	M,H,F,SNC	H,F,SNC	M,H,R,F	-	-	M,H,F,R

N= NOAEL (en mg/kg/j ou mg/m3 air), L=LOAEL (en mg/kg/j), M= methemoglobinémie, H= Hémosidérose, L= Effets sur le Foie, R = effets sur les reins, SNC = Effets sur le Système nerveux central
- = non testé, (+) = positif, (-) = négatif, (o) = oral

Cancérogénicité : probablement non cancérogène

Mutagénicité : non mutagène,

Teratogénéité : Non tératogène chez le rat

Toxicité vis à vis de la reproduction : données disponibles, mais non fiables

Irritant : Irritant pour les yeux et la peau [1]
Sensibilisation de la peau chez le Cobaye [1]

Toxicité : Effets sur les reins et le sang (méthémoglobinémie, cyanose) [5]

DONNEES TOXICOLOGIQUES

LD_{50} aiguë, orale 1600 mg/kg (rat) [1, 3]
2900 mg/kg (rat) [1]
LD_{50} aiguë, orale 1 600 mg/kg (souris) [1,3]
LD_{50} aiguë, orale 3 750 mg/kg poids corporel (lapin) [1, 3]

TD(faible) orale 27 300 mg/kg poids corporel (rat)
TD (faible) subchronique, orale : NOAEL = 30 mg/kg poids corporel (rat, étude de toxicité orale de 28 jours (1)
TD (faible) aiguë, orale : pas de données disponibles

LC_{50}, aiguë, cutanée: supérieure à 2000 mg/kg poids corporel (rat) [1]

TD (faible) subchronique, cutanée : pas de données disponibles

LC_{50}, inhalation: pas de données disponibles
LC faible, inhalation 4h, rat: pas de données disponibles

TD faible, carcinogéne : pas de données disponibles

TD faible, tératogène: pas de données disponibles

TD faible Toxicité pour la reproduction : pas de données disponibles

Mutagénicité chez la bactérie : test d'Ames négatif [3]
Mutagénicité cellules de mammifères : test d'aberration chromosomique (cellules v79)[7]

Mutagénicité in-vivo: test UDS négatif (hépatocytes de rongeur) [4, 7]

La toxicité du 2,4-DCA est considérée comme analogue à celle 3,4-DCA dans une première approche sécuritaire.

La toxicité aiguë de la 2,4-dichloroaniline est moins prononcée que celle du 3,4-dichloroaniline; La 2,4-DCA est dénuée d'effet mutagène.

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE (3,4-DCA)

VTR à seuil de dose

Voie orale : aucune valeur de référence n'est disponible. GIDRB produit sa propre valeur de référence provisoire :

DJT orale à seuil : provisoire= 0,00022 mg/kg/jour (par IG DRB, 2007)
Déterminée à partir d'un NOEL = 0,2 mg/kg (subchronique de six mois)
Orale, rat [8]) FS = 900 (FS=10 pour l'extrapolation interespèces, FS=10 pour la variabilité intra individuelle, FS=3 pour l'extrapolation vie entière, FS= 3 pour la qualité médiocre de l'étude. Les effets critiques portaient sur le foie, le SNC, et la formation de méthémoglobine. La qualité des données est adaptée pour calculer une VTR orale.

DJT orale provisoire = 0,002 mg/kg poids corporel
Dans une étude de toxicité par ingestion chez le rat, une NOEL= 30 mg/kg poids corporel a été observée avec la 2,5-DCA. En utilisant un SF = 15000 (SF=10 pour l'extrapolation inter espèces, SF=10 pour la variabilité intra-individuelle, SF=10 pour l'extrapolation vie entière, SF=3 pour la qualité médiocre de l'étude, SF=5 pour l'utilisation d'une étude sur la 2,4-DCA):

La valeur la plus faible (0,00022 mg/kg/jour) sera utilisée dans les calculs de risque.

Voie dermale :
Aucune VTR dermale n'a été établie par une autorité compétente, et l'on ne dispose pas de données toxicologiques adaptées pour établir une telle valeur.

Inhalation : aucune valeur de référence n'est disponible. IG DRB a produit sa propre valeur de référence provisoire :

DJT inhalation à seuil provisoire =0,00005 mg/m^3 (par IG DRB, 2008)

Basée sur une étude de toxicité par inhalation de 100 jours sur des rats (groupes de 15-18 rats, 24h/j, 7j/sem), avec des doses de 0,015 ; 0,03 ; 0,08 mg/m^3 air. NOAEL = 0,015 mg/m3 air. Les effets critiques étaient une neurotoxicité (effets sur le SNC), augmentation de la sulfhémoglobinémie, réduction de l'hémoglobine. Application d'un SF= 300 (10 pour l'extrapolation interespèces, 10 pour la prise en compte des sous-populations humaines sensible, 3 pour l'extrapolation sur la durée. La fiabilité de l'étude est moyenne (8)

La DJT orale retenue est celle de l'US-EPA, basée sur une étude de qualité suffisante de 2 ans sur des rats. Les effets critques listés étaient très sensibles.

Aucune DJT dermale n'a été établie par une autorité compétente, et l'on ne dispose pas de données toxicologiques adaptées pour établir une telle valeur.

La DJT inhalation générée par le GI DRB en l'absence d'autres VTR publiées par les organismes reconnus est retenue pour les calculs. Elle est basée sur une étude de 17 semaines sur des rats, avec LOAEL = 1 mg/m^3, SF=600 et des calculs adaptés.

VTR sans seuil de dose

Pour la voie orale :
Aucun ERUo n'est disponible dans la littérature. GIDRB n'a pas calculé d'ERUo car aucune donnée sur la cancérogénicité orale n'est disponible et qu'aucun effet mutagène n'est observé.

Pour la voie dermale:
Aucun ERUc n'est disponible dans la littérature. GIDRB n'a pas calculé d'ERUo car aucune donnée sur la cancérogénicité cutané n'est disponible et qu'aucun effet mutagène n'est observé.

Pour la voie inhalation:
Aucun ERUi n'est disponible dans la littérature. GIDRB n'a pas calculé d'ERUo car aucune donnée sur la cancérogénicité cutané n'est disponible et qu'aucun effet mutagène n'est observé.

DONNEES ECOTOXICOLOGIQUES

Bioaccumulation :	BCF = 35 (estimée) [6] pour les organismes aquatiques
Biodegradation :	7 % en 30 jours (AFNOR –test) [6] Inférieur à 30% dans le test MITI [6] 95% en 15 jours (OECD 302B)[1]
LC_{50}, poisson (poisson zèbre, 96 h)	~1.5 mg/l)[1]
LCo, poisson	2 mg/l (ide doré, 48 h)[1] 1 mg/l (poisson zèbre, 96 h)[1]
EC_{50}, Daphnia:	pas de données disponibles
EC_{50}, Algue:	pas de données disponibles
EC_{50}, Bacterie:	Eco = 150 mg/l (24 h)[1]

La concentration dans le Rhin (aussi bien que dans la plupart des rivières européennes et nord américaines) oscille entre 13 et 62 ng/l[6].

Peu de données sur l'écotoxicité de la 2,5-DCA sont disponibles. La 3,4-DCA est plus toxiques pour les organismes aquatiques que la 2,5-DCA. Ainsi, la PNEC de la 3,4-DCA peut être retenue pour la 2,5-DCA.

PNECeau	0,2 µg/l (poisson NOEC = 2 µg/l, SF=10) [4] selon l'INERIS
PNECsed	0,05 mg/kg (Chironomus , SF=10) [4] selon l'INERIS
PNECsol	10 mg/kg [3, 4] selon l'INERIS (microorganisms)

REFERENCES :

(1) MSDS Alessiachemie: http://www.allessa.de/Internet/medien.nsf /vwlookupdownloads/25DichloranilinD95829.pdf/$FILE/25DichloranilinD95829.pdf

(2) ICSC Data Sheet : http://www.cdc.gov/niosh/ipcsnfrn/nfrn0142.html http://ntp-server.niehs.nih.gov/cgi/iH_Indexes/ALL_SRCH/iH_ALL_SRCH_Frames.html (3,4-Dichloroaniline)

(3) CHEMIDPLUS (2,5-Dichloroaniline, 95-82-9) : http://chem.sis. nlm.nih.gov/chemidplus/ProxyServlet?objectHandle=DBMaint&actionHandle=default&nextPage=jsp/chemidlite/ResultScreen.jsp&TXTSUPERLISTID=000095829

(4) TOXNET CCRIS (2,5-DCA), YOSHIMI,N, et al. MUTAT. RES. 206(2):183-191, 1988 : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+ccris:@ term +@rn+95-82-9

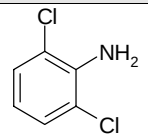
(5) Zeiger, E. et al. (1992). Salmonella MutagenicityY Tests. V. Results From The Testing Of 311 Chemicals; ENVIRON. MOL. MUTAGEN. 19(SUPPL.21):2-141

(6) TOXNET HSDB (2,5-DCA): http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+hsdb:@term+@rn+@rel+95-82-9

(7) BG Chemie No. 13: 3,4-Dichloroaniline Kurzfassung Toxikologische Bewertung (1993). http://www.bgchemie.de/files/95/ToxBew13-243-K.pdf

(8) European Risk Assessment (final, 2006) http://ecb.jrc.it/esis/ http://ecb.jrc.it/DOCUMENTS/Existing-Chemicals/RISK_ASSESSMENT/REPORT/34dichloroaniline_DCAreport048.pdf

7.2.7. 2,6-Dichloroaniline

Formule structurale	N°CAS	Toxicité
	608-31-1	Toxique pour le sang (méthémoglobinémie et cyanose) et non cancérogène. Nocif et dangereux pour l'environnement.

SYNONYMES :

2,6-Dichloraniline, 2,6-Dichlorobenzenamine, 2,6-DCA.

UTILISATION :

Intermédiaire dans la synthèse de fongicides, de colorants et de produits pharmaceutiques.

CLASSIFICATION ET ETIQUETAGE:

Aucune classification auprès des autorités compétentes.

Classification et étiquetage de ILO : N, T, R23/24/25, R33 50/53[3]

VALEURS D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE DISPONIBLES AUPRES D'ORGANISATION RECONNUES

Aucune donnée disponible

GRANDEURS PHYSICO-CHIMIQUES CARACTERISTIQUES ET COMPORTEMENT ENVIRONNEMENTAL

Solubilité	Faible ; inférieure à 1 mg/l
Masse molaire	162,02 [4]
Densité/eau	1,54
Point de fusion	39 °C [1]
Point d'ébullition	97 °C à 0,7 kPa [2, 3]
Log Pow	2,76 [1]
Costante de Henry	1,05 x 10^{-6} atm.m^3/mole [1]

Pression de vapeur	0,021 mmHg (25°C) [1]
SMILES Code	C1=CC(=C(C(=C1)Cl)N)Cl

TOXICITE

La présence d'une substitution en position 4 augmente l'activité hépatotoxique et hématotoxique par rapport à l'aniline. Les dichloroanilines sont plus persistants que l'aniline et les monochloroanilines.

21 anilines halo-substituées ont été comparées pour leur capacité à stimuler la formation de méthémoglobine chez le rat. Les positions 4 augmente l'activité de l'aniline, alors que les positions 2 et 3 ne changent, ni ne réduisent l'activité. Les polyhalosubstitus réduisent l'activité [5] (MCLEAN S ET AL; J PHARM PHARMACOL 21 (7) : 441-50 (1969)).

La 2,5-DCA est hydroxylée dans le foie, il est conjugué et rapidement excrété[7]. La Toxicité du 2,6-DCA est considérée comme analogue à celle 3,4-DCA dans une première approche sécuritaire (worst case assumption).

Aucune étude comparative n'a été produite sur les différents isomers de la DCA (di-chloro-aniline). Néanmoins une comparaison rapide montre que les 6 isomères induisent les mêmes effets, sur la base des données disponibles

Le tableau suivant montre que la 3,4-DCA possède le NOAEL le plus bas pour les études subchroniques et la LD50 la plus faible. Comme il n'y a que peu de données disponibles sur les isomers de la DCA, il est raisonnable d'utiliser les VTR de la 3,4-DCA pour tous les autres isomères, en particulier parce que tous les isomètres génèrent des effets identiques ou similaires sur les organs cibles.

	3,4-DCA	2,5-DCA	3,5-DCA	2,6-DCA	2,3-DCA	2,4-DCA
90d-oral	N = 2	-	25.6	-	-	113
90d inhal	N=0.015	-	-	-	-	-
28d-oral	-	N= 30	-	-	-	-
LD50 (o)	545	>1600	800	-	1850	1600
Mutagen	(-)	(-)	(-)	-	-	(-)
Teratog	(-) -	-	-	-	-	-
Effets	M,H,F,SNC	H,F,SNC	M,H,R,F	-	-	M,H,F,R

N= NOAEL (en mg/kg/j ou mg/m3 air), L=LOAEL (en mg/kg/j), M= methemoglobinémie, H= Hémosidérose, L= Effets sur le Foie, R = effets sur les reins, SNC = Effets sur le Système nerveux central
- = non testé, (+) = positif, (-) = négatif, (o) = oral

Cancérogénicité : probablement non cancérogène

Mutagénicité : non mutagène,

Tératogénéité : Non tératogène chez le rat

Toxicité vis à vis de la reproduction : données disponibles mais non fiables

Irritant : Irritant pour les yeux et la peau
Sensibilisation de la peau chez le Cobaye

Toxicité : Effets sur les reins et le sang (méthémoglobinémie, cyanose)

DONNEES TOXICOLOGIQUES

Aucune donnée toxicologique n'est disponible pour cette susbtance.

La Toxicité du 2,6-DCA est considérée comme analogue à celle 3,4-DCA dans une première approche sécuritaire.

LD_{50} aiguë, orale pas de données disponibles

TD(faible) orale pas de données disponibles
TD (faible) subchronique, orale : pas de données disponibles
TD (faible) aiguë, orale : pas de données disponibles

LC_{50}, aiguë, cutanée: supérieure à 2000 mg/kg poids corporel

TD (faible) subchronique, cutanée : pas de données disponibles

LC50, inhalation: pas de données disponibles
LC faible, inhalation 4h, rat: pas de données disponibles

TD faible, carcinogéne : pas de données disponibles

TD faible, tératogène: pas de données disponibles

TD faible Toxicité pour la reproduction : pas de données disponibles

Mutagénicité chez la bactérie : pas de données disponibles
Mutagénicité cellules de mammifères pas de données disponibles
Mutagénicité in-vivo: pas de données disponibles

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE (3,4-DCA)

VTR à seuil de dose

Voie orale : aucune valeur de référence n'est disponible. GIDRB produit sa propre valeur de référence provisoire :

DJT orale à seuil : provisoire= 0,00022 mg/kg/jour (par IG DRB, 2007)
Déterminée à partir d'un NOEL = 0,2 mg/kg (subchronique de six mois)
Orale, rat [8]) FS = 900 (FS=10 pour l'extrapolation interespèces, FS=10 pour la variabilité intra individuelle, FS=3 pour l'extrapolation vie entière, FS= 3 pour la qualité médiocre de l'étude. Les effets critiques portaient sur le foie, le SNC, et la formation de méthémoglobine. La qualité des données est adaptée pour calculer une VTR orale.

DJT orale provisoire = 0,002 mg/kg poids corporel
Dans une étude de toxicité par ingestion chez le rat, une NOEL= 30 mg/kg poids corporel a été observée avec la 2,5-DCA. En utilisant un SF = 15000 (SF=10 pour l'extrapolation inter espèces, SF=10 pour la variabilité intra-individuelle, SF=10 pour l'extrapolation vie entière, SF=3 pour la qualité médiocre de l'étude, SF=5 pour l'utilisation d'une étude sur la 2,4-DCA):

La valeur la plus faible (0,00022 mg/kg/jour) sera utilisée dans les calculs de risque.

Voie dermale :
Aucune VTR dermale n'a été établie par une autorité compétente, et l'on ne dispose pas de données toxicologiques adaptées pour établir une telle valeur.

Inhalation : aucune valeur de référence n'est disponible. IG DRB a produit sa propre valeur de référence provisoire :

DJT inhalation à seuil provisoire =0,00005 mg/m^3 (par IG DRB, 2008)

Basée sur une étude de toxicité par inhalation de 100 jours sur des rats (groupes de 15-18 rats, 24h/j, 7j/sem), avec des doses de 0,015 ; 0,03 ; 0,08 mg/m^3 air. NOAEL = 0,015 mg/m3 air. Les effets critiques étaient une neurotoxicité (effets sur le SNC), augmentation de la sulfhémoglobinémie, réduction de l'hémoglobine. Application d'un SF= 300 (10 pour l'extrapolation interespèces, 10 pour la prise en compte des sous-populations humaines sensible, 3 pour l'extrapolation sur la durée. La fiabilité de l'étude est moyenne (5)

La DJT orale retenue est celle de l'US-EPA, basée sur une étude de qualité suffisante de 2 ans sur des rats. Les effets critques listés étaient très sensibles.

Aucune DJT dermale n'a été établie par une autorité compétente, et l'on ne dispose pas de données toxicologiques adaptées pour établir une telle valeur.

La DJT inhalation générée par le GI DRB en l'absence d'autres VTR publiées par les organismes reconnus est retenue pour les calculs. Elle est basée sur une étude de 17 semaines sur des rats, avec LOAEL = 1 mg/m^3, SF=600 et des calculs adaptés.

VTR sans seuil de dose

Pour la voie orale :
Aucune ERUo n'est disponible dans la littérature. GIDRB n'a pas calculé d'ERUo car aucune donnée sur la cancérogénicité orale n'est disponible et qu'aucun effet mutagène n'est observé.

Pour la voie dermale:
Aucune ERUc n'est disponible dans la littérature. GIDRB n'a pas calculé d'ERUo car aucune donnée sur la cancérogénicité cutané n'est disponible et qu'aucun effet mutagène n'est observé.

Pour la voie inhalation:
Aucune ERUi n'est disponible dans la littérature. GIDRB n'a pas calculé d'ERUo car aucune donnée sur la cancérogénicité cutané n'est disponible et qu'aucun effet mutagène n'est observé.

DONNEES ECOTOXICOLOGIQUES

Dégradation dans l'air : -
Bioaccumulation : -
Biodégradation :

LC_{50}, poisson (Poecilia reticulata, 14-d) :
EC_{50}, Daphnie : pas de données disponibles
EC_{50}, Algue: pas de données disponibles
EC_{50}, Bactérie: pas de données disponibles

Peu de données sur l'écotoxicité de la 2,6-DCA sont disponibles. La 3,4-DCA est plus toxique pour les organismes aquatiques que la 2,6-DCA. Ainsi, la PNEC de la 3,4-DCA peut être retenue pour la 2,6-DCA.

PNECeau	0,2 µg/l (poisson NOEC = 2 µg/l, SF=10) [4] selon l'INERIS
PNECsédiment	0,05 mg/kg (Chironomus , SF=10) [4] selon l'INERIS
PNECsol	10 mg/kg [3, 4] selon l'INERIS (microorganisms)

REFERENCES :

(1) CHEMIDPLUS (2,6-dichloroaniline) : http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/ProxyServlet?objectHandle=DBMaint&actionHandle=default&nextPage=jsp/chemidlite/ResultScreen.jsp&TXTSUPERLISTID=000608311

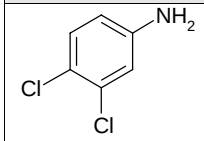
(2) http ://www.cdc.gov/niosh/ipcsnfrn/nfrn0143.html
http ://ntp-server.niehs.nih.gov/cgi/iH_Indexes/ALL_SRCH/iH_ALL_SRCH_Frames.html (3,4-Dichloroaniline).

(3) NIOSH ISC Safety Card (2,6-DCA) : http://www.cdc.gov/niosh/ipcsneng/neng0143.html

(4) ICSC (2,6-DCA) : http://www.itcilo.it/english/actrav/telearn/osh/ic/608311.htm

(5) European Risk Assessment (final, 2006) http://ecb.jrc.it/esis/ http://ecb.jrc.it/DOCUMENTS/Existing-Chemicals/RISK_ASSESSMENT/REPORT/34dichloroaniline_DCAreport048.pdf

7.2.8. 3,4-Dichloroaniline

Formule structurale	N°CAS	Toxicité
	95-76-1	Toxique pour le sang, non cancérogène. Toxique pour l'environnement.

SYNONYMES

3,4-Dichloraniline, 3,4-Dichlorobenzenamine, 3,4-DCA.

UTILISATION

Intermédiaire dans la synthèse de fongicides, de colorants et de produits pharmaceutiques. Ce composé constitue un sous-produit majeur de la dégradation du Diuron, un fongicide, herbicide et agent anti-infectieux largement distribué [9]

CLASSIFICATION ET ETIQUETTAGE: T, N; R23/24/25-41-43-50/53
L'évaluation du risque UE a été réalisée.

VALEURS D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE DISPONIBLES AUPRES D'ORGANISATION RECONNUES

Aucune limite disponible

GRANDEURS PHYSICO-CHIMIQUES CARACTERISTIQUES ET COMPORTEMENT ENVIRONNEMENTAL

Solubilité	0,58 g/l à 20 °C [3]
Masse molaire	162 [1]
Densité	1,57 mg/cm^3 [1,3]
Coefficient de partition	Log Kow = 2,7-2,8 [2]
Point de fusion [2]	72 °C [1]
Point d'ébullition [2]	272 °C [1]
Pression de vapeur [2]	0,184 Pa (20 °C) [1, 3]

1 mg/m^3 air	0,148 ppm
Constante de Henry	0,05 Pa-m^3/mole [3]
SMILES Code	C1=CC(=C(C=C1N)Cl)Cl

TOXICOLOGIE

La présence d'une substitution en position 4 augmente l'activité hépatotoxique et hématotoxique par rapport à l'aniline. Les dichloro-anilines sont plus persistantes que l'aniline et les monochloroanilines. Elles pénètrent facilement dans la peau (100 %) et sont absorbée à 100 % via inhalation et absorption orale.

Le 3,4-DCA est le plus toxique des dichloroanilines (*), et de ce fait, dans la perspective d'une approche conservatrice, les valeurs de toxicité retenues pour les autres isomères seront dérivées de celles du 3,4-DCA. Les organes cibles sont la rate, les reins et le sang. Les humains sont réputés plus sensibles à la formation de méthémoglobine. Pour cette raison, la classification pour toutes les voies d'exposition est fournie par l'EU [3].

(*) Tous les isomères sont métabolisés en intermédiaires hydroxylés dans le foie; l'intermédiaire N-hydroxy est retrouvé dans l'hémoglobine et est considéré comme responsable de la methémoglobinémie, qui provoque des effets sur la rate et les reins [3] . Pour cela, la toxicité des différents isomères dépend de la quantité absorbée et du taux de conversion et semble similaires[3]. La dichloroaniline 3.4 s'est avérée légèrement plus toxique que les trois autres isomères.

Aucune étude comparative n'a été produite sur les différents isomers de la DCA (di-chloro-aniline). Néanmoins une comparaison rapide montre que les 6 isomères induisent les mêmes effets, sur la base des données disponibles :

	3,4-DCA	2,5-DCA	3,5-DCA	2,6-DCA	2,3-DCA	2,4-DCA
90d-oral	N = 2	-	25.6	-	-	113
90d inhal	N=0.015	-	-	-	-	-
28d-oral	-	N= 30	-	-	-	-
LD50 (o)	545	>1600	800	-	1850	1600
Mutagen	(-)	(-)	(-)	-	-	(-)
Teratog	(-) -	-	-	-	-	-
Effets	M,H,F,SNC	H,F,SNC	M,H,R,F	-	-	M,H,F,R

N= NOAEL (en mg/kg/j ou mg/m3 air), L=LOAEL (en mg/kg/j), M= methemoglobinémie, H= Hémosidérose, L= Effets sur le Foie, R = effets sur les reins, SNC = Effets sur le Système nerveux central
- = non testé, (+) = positif, (-) = négatif, (o) = oral

Ce tableau montre que la 3,4-DCA possède le NOAEL le plus bas pour les études subchroniques et la LD50 la plus faible. Comme il n'y a que peu de données disponibles sur les isomers de la DCA, il est raisonnable d'utiliser les VTR de la 3,4-DCA pour tous les autres isomères, en particulier parce que tous les isomètres génèrent des effets identiques ou similaires sur les organs cibles.

Cancérogénicité : Probablement non cancérogène
Un risqué de cancérogénicité via des effets génotoxiques est improbable [3]

Mutagénicité : Probablement non mutagène, mais clastogène [3]

Tératogénéité : Non tératogène chez le rat [3]

Toxicité vis à vis de la reproduction : absence de données fiables, mais les données disponibles sur des substances similaires suggèrent l'absence de reprotoxicité [3].

Irritant : Irritant pour les yeux et la peau
Sensibilisation de la peau chez le Cobaye [3]

Toxicité : Effets sur les reins et le sang (méthémoglobinémie, cyanose) [3, 5]

DONNEES TOXICOLOGIQUES

Les valeurs présentées ci-après, disponibles dans la littérature, sont issues de l'expérimentation toxicologique animale.

TD (faible) subchronique, orale : Niveaux de dose : 0, 0.02, 0,2 &20 mg/kg poids corporel
(6 mois) NOEL= 0.2 mg/kg poids corporel, effets sur le SNC, Met-Hb,
Effets sur le foie à 20 mg/kg [8] (fiabilité faible)
NOEL = 30 mg/kg (rat, 28-jours avec 2,5 DCA [3] avec neurotoxicité, hémosidérose, anémie hémolytique

TD (faible) aiguë, Orale : -

LD_{50}, Orale :	545 mg/kg poids corporel (rat) [1], 740 mg/kg poids corporel (souris) [1], 675 mg/kg poids corporel (lapin) [1],
TD (faible) subchronique, cutanée :	-
TD (faible) aiguë, cutanée aiguë :	Chez l'Homme 540 mg/personne [3]
LD_{50} , cutanée :	1000 mg/kg poids corporel (rat), 700 mg/kg (chat) [1], Humain : LD_{50} = 8 750 mg par personne (calculé) [4]
LC_{50}, inhalation:	2,8 – 4,7 mg/l (4 heures d'exposition, rat) [5]
LC_{50}, homme, extrapolé, 4h :	1320 mg/m^3 air [3] NOAEC (Homme, repété)= 1 mg/m^3 air [4] (calculée), LOAEL = 18 mg/m^3 air [3]
LC faible , inhalation 4h, rat:	65 mg/m^3 air [2]
TD (faible) inhalation:	14 jours (rat), LOAEC=10 mg/m^3 [3, 4] Méthémoglobinémie et hémosidérose 14 jours, 6 h/jour, 5 j/semaine (= TD faible , 100 jours inhalation, rat (24h/d) : NOEC= 0,015 mg/m^3 air [8, 9]. Diminution Hb, Effets sur SNC
TD (faible) cancérogénicité :	pas de données disponibles
TD (faible) tératogénéité :	0, 5, 25 & 125 mg/kg testés poids corporel (NOAEL = 25 mg/kg) rat, non tératogène, mais légère toxicité maternelle à 25 mg/kg et plus [3, 4, 5]
Mutagénicité chez la bactérie :	non mutagène (test d'Ames) [3]
Mutagénicité / autres microorganismes :	mutagène chez *Aspergillus* (5µg/l) [1,3],
Mutagénicité cellules animales :	non-mutagène dans plusieurs essais, [6] non mutagène chez les mammifères. Test de mutation génique (cellules CHO) [3] clastogène dans les cellules humaines et animales, positif à l'essai SCE [6]
Mutagénicité In-vivo :	non mutagène in-vivo [3].

Le 3,4-DCA est un irritant avec des effets sévères à 2 mg pour une exposition de 24 heures.

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE

VTR à seuil de dose

Voie orale : aucune valeur de référence n'est disponible. GIDRB produit sa propre valeur de référence provisoire :

DJT orale à seuil : provisoire= 0,00022 mg/kg/jour (par IG DRB, 2007)
Déterminée à partir d'un NOEL = 0,2 mg/kg (subchronique de six mois)
Orale, rat [8]) FS = 900 (FS=10 pour l'extrapolation interespèces, FS=10 pour la variabilité intra individuelle, FS=3 pour l'extrapolation vie entière, FS= 3 pour la qualité médiocre de l'étude. Les effets critiques portaient sur le foie, le SNC, et la formation de méthémoglobine. La qualité des données est adaptée pour calculer une VTR orale.

DJT orale provisoire = 0,002 mg/kg poids corporel
Dans une étude de toxicité par ingestion chez le rat, une NOEL= 30 mg/kg poids corporel a été observée avec la 2,5-DCA. En utilisant un SF = 15000 (SF=10 pour l'extrapolation inter espèces, SF=10 pour la variabilité intra-individuelle, SF=10 pour l'extrapolation vie entière, SF=3 pour la qualité médiocre de l'étude, SF=5 pour l'utilisation d'une étude sur la 2,4-DCA):

La valeur la plus faible (0,00022 mg/kg/jour) sera utilisée dans les calculs de risque.

Voie dermale :
Aucune VTR dermale n'a été établie par une autorité compétente, et l'on ne dispose pas de données toxicologiques adaptées pour établir une telle valeur.

Inhalation : aucune valeur de référence n'est disponible. IG DRB a produit sa propre valeur de référence provisoire :

DJT inhalation à seuil provisoire =0,00005 mg/m^3 (par IG DRB, 2008)

Basée sur une étude de toxicité par inhalation de 100 jours sur des rats (groupes de 15-18 rats, 24h/j, 7j/sem), avec des doses de 0,015 ; 0,03 ; 0,08 mg/m^3 air. NOAEL = 0,015 mg/m3 air. Les effets critiques étaient une neurotoxicité (effets sur le SNC), augmentation de la sulfhémoglobinémie, réduction de l'hémoglobine. Application d'un SF= 300 (10 pour l'extrapolation interespèces, 10 pour la prise en compte des sous-populations humaines sensible, 3 pour l'extrapolation sur la durée. La fiabilité de l'étude est moyenne (5)

La DJT orale retenue est celle de l'US-EPA, basée sur une étude de qualité suffisante de 2 ans sur des rats. Les effets critques listés étaient très sensibles.

Aucune DJT dermale n'a été établie par une autorité compétente, et l'on ne dispose pas de données toxicologiques adaptées pour établir une telle valeur.

La DJT inhalation générée par le GI DRB en l'absence d'autres VTR publiées par les organismes reconnus est retenue pour les calculs. Elle est basée sur une étude de 17 semaines sur des rats, avec LOAEL = 1 mg/m^3, SF=600 et des calculs adaptés.

VTR sans seuil de dose

Pour la voie orale :
Aucun ERUo n'est proposé par aucune autorité réglementaire. Aucun ERUo ne peut être calculé, le composé ne disposant d'aucune donnée sur la cancérogénicité par voie orale et ne démontrant pas de potentiel mutagène.

Pour la voie dermale:
Aucun ERUc n'est proposé par aucune autorité réglementaire. Aucun ERUo ne peut être calculé puisque le composé ne dispose d'aucune donnée sur la cancérogénicité par voie cutanée et ne démontre pas de potentiel mutagène.

Pour la voie inhalation:
Aucun ERUi n'est proposé par aucune autorité réglementaire. Aucun ERUo ne peut être calculé puisque le composé ne dispose d'aucune donnée sur la cancérogénicité par inhalation et ne démontre pas de potentiel mutagène.

VALEURS D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE DISPONIBLES AUPRES D'ORGANISATION RECONNUES

Exposition moyenne par l'eau de boisson à proximité du Rhin (après purification) : 0,013 µg/l [3]

DONNEES ECOTOXICOLOGIQUES :

LC_{50}, Poisson (96 h) :	1,1 mg/l 1,94 mg/l (Oncorhynchus mykiss) [3]

	8,5 mg/l (Brachydanio rerio) [4]
LC (faible), Poisson :	0,002 mg/l (sur 42-jours)=NOEC [4] Brachydanio rerio)
Etude sur cycle de vie (poisson zèbre) :	NOEC = 0,02 mg/l pour la génération F1 [3] 0,0051 mg/l (=NOEC 28 j, Pimephales) [3]
LC_{50}, Daphnies (96h) :	0,16 mg/l [3, 4]
LC (faible), Daphnies (21-jours):	0,005 mg/l (NOEC) [4]
NOEC mollusques 16 j):	0,130 mg/l [4]
Etude étang (multi-espèces) :	0,0017 mg/l = NOEC (supérieure à 30 jours) [3]
Concentration ubiquitaire:	0,1 µg/l dans les rivières allemandes [4]
EC_{50}, Algues :	6,8 mg/l /4,8 mg/l (scenedesmus subspic., 96 h) [4]
EC (faible), Algues :	1,5 mg/l
EC_{50}, Bactérie :	44 mg/l, (EC_{10} inférieur ou égal à 18 mg/l).
LC_{50}, Chironomus larvae) (10 j)	0,45 – 0,55 mg/kg sol [4]
NOEC, Chironomus (14 j) :	0,064 mg/kg sediment [3, 4] (émergence de larve)
NOEC, Lumbriculus 14 j) :	5 mg/kg sol [4]
NOEC Eisenia fetida 35 d :	100 mg/kg sol [3]
NOEC, mcroorganismes (nitrifichation) : 28-jours : NOEC = 100 mg/kg [3]	
Bioaccumulation :	Poisson : BCF = 13 – 45 [3,4] (non-bioaccumulé)
Dégradation abiotique	photolyse (air) demi-vie = 6 h [4] Photolyse (eau) demi-vie = 4-6 j [4]
Dégradation biotique	0% / pas réellement biodegradable 82 % en 28-jours (2.4 mg/l (=ECD 301) [8] Partiellement dégradable après 60 j [3, 4,)
PNECeau	0,2 µg/l (poisson NOEC = 2 µg/l, SF=10) [4] selon l'INERIS
PNECsed	0,05 mg/kg (Chironomus, SF=10) [4] selon l'INERIS

PNECsol	10 mg/kg [3, 4] selon l'INERIS basé sur des microorganismes

RÉFÉRENCES

(1) IPCS (ICSC 144): http://www.cdc.gov/niosh/ipcsnfrn/nfrn0144.html

(2) CHEMIDPLUS (3,4-CA) : http://chem.sis.nlm.nih.gov/ chemidplus /ProxyServlet? objectHandle=DBMaint&actionHandle=default&nextPage=jsp/ chemidlite/ResultScreen.jsp&TXTSUPERLISTID=000095761

(3) European Risk Assessment of 3,4-Dichloroaniline Vol. 65 (2005). http://ecb.jrc.it/DOCUMENTS/Existing-Chemicals/RISK_ASSESSMENT /DRAFT /R048_0107_env_hh.pdf

(4) INERIS Fiche de Données toxicologiques et environmentales des substances chimiques : 3,4Dichloroaniline version No. 2, (2005) http://www.ineris.fr/index.php?module=cms&action=getContent&id_heading_object=3

(5) Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and the environment (CSTEE) Opinion on the results if the Risk Assessment of 3,4-Dichlloroaniline / Human Health Part. (2003). http://www.eu.nl/health/ph_risk/committees/sct/documents /out205_en.pdf

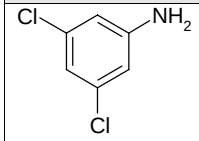
(6) BG Chemie No. 13: 3,4-Dichloroaniline Kurzfassung Toxikologische Bewertung (1993). http://www.bgchemie.de/files/95/ToxBew13-243-K.pdf

(7) IPCS INCHEM: (1999) http ://www.cdc.gov/niosh/ipcsnfrn/nfrn0144.html.

(8) IUCLID Data Sheet on 3,4-Dichloroaniline (CAS 95-76-1). (1995)

(9) European Risk Assessment (final, 2006) http://ecb.jrc.it/esis/ http://ecb.jrc.it/DOCUMENTS/Existing-Chemicals/RISK_ASSESSMENT/REPORT/34dichloroaniline_DCAreport048.pdf.

7.2.9. 3,5-Dichloroaniline

Formule structurale	N°CAS	Toxicité
	626-43-7	Toxique pour le sang (méthémoglobineet cyanose), non cancérogène. Nocif et dangereux pour l'environnement.

SYNONYMES :

3,5-Dichloraniline, 3,5-Dichlorobenzenamine, 3,5-DCA.

UTILISATION :

Intermédiaire dans la synthèse de fongicides, de colorants et de produits pharmaceutiques.

CLASSIFICATION ET ETIQUETAGE :

Allemagne : classe de danger pour le milieu aquatique 3 (toxique pour l'environnement)
Aucune classification n'a été réalisée dans l'UE ou par les agences de réglementation.

Classification et étiquetage volontaires proposés par l'ILO : N, T, R23/24/25, R33 50/53[3]

Classe de danger pour le milieu aquatique allemande : 3 (toxique pour l'environnement)

LIMITES D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE :

Les organismes reconnus n'ont pas fixés de limite d'exposition professionnelle

GRANDEURS PHYSICO-CHIMIQUES CARACTERISTIQUES ET COMPORTEMENT ENVIRONNEMENTAL

Solubilité	0,784 g/l (20 °C) [1, 4]
Masse molaire	162,02 [4]
Densité/eau	1,58 [1]
Pression de vapeur	0,02 hPa (20 °C)
Point de fusion	53 °C [4]
Point d'ébullition	262 °C [4]
Coefficient de partition	log Pow = 2,9 [4]
Pression de vapeur	0,021 mmHg (25°C) [4]
Constante de Henry	1,58 x 10^{-6} (25°C) [4]
SMILES Code	C1=C(C=C(C=C1Cl)Cl)N

TOXICITE

La 3,5-dichloroaniline présente une toxicité similaire à celle de la 3,4-dichloroaniline, de la 2,5-dichloroaniline et de la 2,4-dichloroaniline. Par manque d'informations appropriées pour tous les isomères, nous avons combiné et utilisé les données pour tous les isomères car leur toxicité est comparable. Les DJT compilées de la 3,4-DCA sont utilisées pour tous les isomères.

La présence d'une substitution en position 4 augmente l'activité hépatotoxique et hématotoxique par rapport à l'aniline. Les dichloro-anilines sont plus persistants que l'aniline et les monochloroanilines.

21 anilines halo-substituées ont été comparées à l'aniline pour leur capacité à stimuler la formation de méthémoglobine chez le chat. Les halo-substitutions en position 4 ont augmenté l'activité de l'aniline alors que les substitutions en positions 2 et 3 n'ont pas modifié ni réduit l'activité. Les polyhalo-substituts (tels que la 2,5-dichloroaniline) ont réduits l'activité par rapport à l'aniline (MCLEAN S ET AL; J PHARM PHARMACOL 21 (7): 441-50 (1969)).

La 3,5-DCA est moins toxique que l'aniline et les amines chlorosubstituées en position 4. Comme toutes les DCA, la 3,5-DCA est plus persistante que l'aniline et les MCA.

Aucune étude comparative n'a été produite sur les différents isomers de la DCA (di-chloro-aniline). Néanmoins une comparaison rapide montre que les 6 isomères induisent les mêmes effets, sur la base des données disponibles :

	3,4-DCA	2,5-DCA	3,5-DCA	2,6-DCA	2,3-DCA	2,4-DCA
90d-oral	N = 2	-	25.6	-	-	113
90d inhal	N=0.015	-	-	-	-	-
28d-oral	-	N= 30	-	-	-	-
LD50 (o)	545	>1600	800	-	1850	1600
Mutagen	(-)	(-)	(-)	-	-	(-)
Teratog	(-) -	-	-	-	-	-
Effets	M,H,F,SNC	H,F,SNC	M,H,R,F	-	-	M,H,F,R

N= NOAEL (en mg/kg/j ou mg/m3 air), L=LOAEL (en mg/kg/j), M= methemoglobinémie, H= Hémosidérose, L= Effets sur le Foie, R = effets sur les reins, SNC = Effets sur le Système nerveux central
- = non testé, (+) = positif, (-) = négatif, (o) = oral

Ce tableau montre que la 3,4-DCA possède le NOAEL le plus bas pour les études subchroniques et la LD50 la plus faible. Comme il n'y a que peu de données disponibles sur les isomers de la DCA, il est raisonnable d'utiliser les VTR de la 3,4-DCA pour tous les autres isomères, en particulier parce que tous les isomètres génèrent des effets identiques ou similaires sur les organs cibles.

DONNEES TOXICOLOGIQUES

LC_{50} (rat, i.v) :	~100 mg/kg pc, rat [2]
LD_{50} orale, rat	inférieure à 1000 mg/kg pc [4] somnolescence, convulsions, réduction de l'activité motrice
TD (faible) subchronique, orale :	800 mg/kg pc (45 jours, rat) (1) 25,6 mg/kg pc (26 semaines, rat) 165 mg/kg (78 semaines, souris) (1)
TD (faible) aiguë, orale :	aucune donnée disponible
LC_{50}, aiguë, cutanée:	aucune donnée disponible
TD (faible) subchronique, cutanée :	aucune donnée disponible
LC_{50}, inhalation:	aucune donnée disponible
LC faible, inhalation 4h, rat:	aucune donnée disponible
TD faible, Carcinogénicité :	aucune donnée disponible

TD faible, Tératogénicité : aucune donnée disponible

TD faible, Toxicité pour la reproduction : aucune donnée disponible

Mutagénicité chez les bactéries : Test de Ames négatif [(4)]
Mutagénicité dans les cellules de mammifères : aucune donnée disponible
Mutagénicité in vivo: aucune donnée disponible)

Toxicité organique : néphrotoxicité chez le rat [(3)]

La toxicité de la 3,5-DCA est considérée comme analogue à celle 3,4-DCA dans une première approche sécuritaire.

Les quelques données disponibles sur la 3,5-dichloroaniline indiquent que sa toxicité aiguë est moins prononcée que celle de la 3,4-dichloroaniline ; de plus, comme on l'a montré pour la 3,4-DCA, la 3,5-DCA est dépourvue de potentiel mutagène.

Pour cette raison et comme il existe un rapport complet de l'INERIS pour la 3,4-DCA ainsi que l'évaluation des risques de l'UE, les DJT relatives à la 3,4-DCA sont utilisées pour la 3,5-DCA.

Limite de qualité allemande pour les eaux de surface : 1 µg/l eau [(5)]

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE (3,4-DCA)

VTR à seuil de dose

Voie orale : aucune valeur de référence n'est disponible. GIDRB produit sa propre valeur de référence provisoire :

DJT orale à seuil : provisoire= 0,00022 mg/kg/jour (par IG DRB, 2007)
Déterminée à partir d'un NOEL = 0,2 mg/kg (subchronique de six mois)
Orale, rat [(8)]) FS = 900 (FS=10 pour l'extrapolation interespèces, FS=10 pour la variabilité intra individuelle, FS=3 pour l'extrapolation vie entière, FS= 3 pour la qualité médiocre de l'étude. Les effets critiques portaient sur le foie, le SNC, et la formation de méthémoglobine. La qualité des données est adaptée pour calculer une VTR orale.

DJT orale provisoire = 0,002 mg/kg poids corporel
Dans une étude de toxicité par ingestion chez le rat, une NOEL= 30 mg/kg poids corporel a été observée avec la 2,5-DCA. En utilisant un SF = 15000 (SF=10 pour l'extrapolation inter espèces, SF=10 pour la variabilité intra-individuelle, SF=10 pour l'extrapolation vie entière, SF=3 pour la qualité médiocre de l'étude, SF=5 pour l'utilisation d'une étude sur la 2,4-DCA):

La valeur la plus faible (0,00022 mg/kg/jour) sera utilisée dans les calculs de risque.

Voie dermale :
Aucune VTR dermale n'a été établie par une autorité compétente, et l'on ne dispose pas de données toxicologiques adaptées pour établir une telle valeur.

Inhalation : aucune valeur de référence n'est disponible. IG DRB a produit sa propre valeur de référence provisoire :

DJT inhalation à seuil provisoire =0,00005 mg/m^3 (par IG DRB, 2008)

Basée sur une étude de toxicité par inhalation de 100 jours sur des rats (groupes de 15-18 rats, 24h/j, 7j/sem), avec des doses de 0,015 ; 0,03 ; 0,08 mg/m^3 air. NOAEL = 0,015 mg/m3 air. Les effets critiques étaient une neurotoxicité (effets sur le SNC), augmentation de la sulfhémoglobinémie, réduction de l'hémoglobine. Application d'un SF= 300 (10 pour l'extrapolation interespèces, 10 pour la prise en compte des sous-populations humaines sensible, 3 pour l'extrapolation sur la durée. La fiabilité de l'étude est moyenne (5)

La DJT orale retenue est celle de l'US-EPA, basée sur une étude de qualité suffisante de 2 ans sur des rats. Les effets critques listés étaient très sensibles.

Aucune DJT dermale n'a été établie par une autorité compétente, et l'on ne dispose pas de données toxicologiques adaptées pour établir une telle valeur.

La DJT inhalation générée par le GI DRB en l'absence d'autres VTR publiées par les organismes reconnus est retenue pour les calculs. Elle est basée sur une étude de 17 semaines sur des rats, avec LOAEL = 1 mg/m^3, SF=600 et des calculs adaptés.

VTR sans seuil de dose

Pour la voie orale :
Aucun ERUo n'a été proposé par les autorités de réglementation. Le GIDRB n'a pas calculé d'ERUo car aucune donnée sur la cancérogénicité orale n'est disponible et aucun potentiel mutagène n'est observé.

Pour la voie dermale:
Aucun ERUc n'a été proposé par les autorités de réglementation. Le GIDRB n'a pas calculé d'ERUc car aucune donnée sur la cancérogénicité dermale n'est disponible et aucun potentiel mutagène n'est observé.

Pour la voie Inhalation:
Aucun ERUi n'a été proposé par les autorités de réglementation. Le GIDRB n'a pas calculé d'ERUi car aucune donnée sur la cancérogénicité par inhalation n'est disponible et aucun potentiel mutagène n'est observé.

DONNEES ECOTOXICOLOGIQUES

Test sur boues activées simulé :	98% dégradation (16 jours)
Bioaccumulation :	BCF = 97 (calculé) [1]
Biodégradation :	Test en bouteille fermée : 0 % dégradation [1]
	Test sur boues activées (16 j) : 98 % dégrad. [1]
LC_{50}, Poisson	aucune donnée disponible
EC_{50}, Daphnies :	aucune donnée disponible
EC_{50}, Algues :	aucune donnée disponible
EC_{50}, Bactéries :	aucune donnée disponible

Limite de qualité allemande des eaux de surface : 1 µg/l eau [5]

La 3,5-DCA est un produit de décomposition des pesticide Vinclozolins et Iprodione [7]

En l'absence de données sur l'écotoxicité de la 3,5-DCA et comme elle est sensée être moins toxique que la 3,4-DCA, les PNEC de la 3,4-DCA peuvent être retenues pour la 3,5-DCA.

PNECeau	0,2 µg/l (poisson NOEC = 2 µg/l, SF=10) [4] selon l'INERIS
PNECsed	0,05 mg/kg (Chironomus, SF=10) [4] selon l'INERIS
PNECsol	10 mg/kg [3, 4] selon l'INERIS pour les microorganismes

REFERENCES :

(1) TOXNET HSDB : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+hsdb:@term+@rn+@rel+626-43-7

(2) Rankin GO et al; Toxicol Lett 30 (2) 173-9 (1986)

(3) VALENTOVIC M. A. [1] ; HERNG-HSIANG LO [1] ; BROWN P. I. ; RANKIN G. O.(1995) 3,5-Dichloroaniline toxicity in Fischer 344 rats pretreated with inhibitors and inducers of cytochrome P450, Toxicology letters vol. 78, n°3, pp. 207-214

(4) CHEMIDPLUS 3,5-Dichloroaniline (626-43-7): http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/ProxyServlet?objectHandle=DBMaint&actionHandle=default&nextPage=jsp/chemidlite/ResultScreen.jsp&TXTSUPERLISTID=000626437

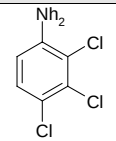
(5) TOCNET CCRIS 3,5-Dichloroaniline : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis /search/r?dbs+ccris:@term+@rn+626-43-7

(4) UmweltBundesAmt, Deutschland : Qualitätsanforderungen (2006) : http://www.umweltbundesamt.de/wasser/themen/ow_s2_2.htm

(5) UK Government, Pesticide residue levels: http://www.opsi.gov.uk/SI/si2005/20053286.htm
http://aem.asm.org/cgi/reprint/61/9/3216.pdf

(8) European Risk Assessment (final, 2006) http://ecb.jrc.it/esis/ http://ecb.jrc.it/DOCUMENTS/Existing-Chemicals/RISK_ASSESSMENT/REPORT/34dichloroaniline_DCAreport048.pdf

7.2.10. 2,3,4-Trichloroaniline

Formule chimique	N°CAS	Toxicité
 $C_6H_4Cl_3N$	634-67-3	Cancérogène (*par analogie avec 2,4,6-TCA*) Effets sur le foie, les reins et le sang.

SYNONYMES :

Aniline, 2,3,4-dichloro-
Benzèneamine, 2,3,4-trichloro

UTILISATION :

Elle est utilisée comme pesticide et comme intermédiaire chimique.

LIMITES D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE :

Pas de limites d'exposition professionnelle publiées par un organisme reconnu.

CLASSIFICATION ET ETIQUETTAGE :

Pas de classification proposée par une agence de réglementation ou un organisme reconnu. ECB (UE) s'est efforcé d'établir une classification (en tant que membre du groupe des TCA) sous la réf. "N; R50-53" pour les effets environnementaux mais sans classification toxicologique.

GRANDEURS PHYSICO-CHIMIQUES CARACTERISTIQUES ET COMPORTEMENT ENVIRONNEMENTAL

Solubilité	65,3 mg/l (25°C) [1]
Masse moléculaire :	196,461 gm(mole [2]
Densité/eau	1,60 (*par analogie avec 2,4,6-TCA*)
Point de fusion	73 °C [1]
Point d'ébullition	292 °C [1]

Pression de vapeur	2,96 E-03 mm Hg (25°C) [1]
log Pow	3,33 [1]
Constante de Henry :	7,75 E-07 atm m^3/mole (25°C) [1]
pKa Constante de dissoc.	
SMILES Code	c1(c(c(ccc1N)Cl)Cl)Cl
1ppm	
Densité de vapeur	
Demi-vie atmosphérique	

TOXICOLOGIE

En cas d'injection intrapéritonéale chez le rat, une diurèse et une oligurie ont été observées en 24 heures. Réduction de l'azote uréique sanguin et perturbation des concentrations ioniques[3]

On ne dispose pas de données toxicologiques sur la 2,3,4-trichloroaniline en dehors du test d'Ames et de la publication sur la néphrotoxicité mentionnée ici.

Le 2,3,4-TCA présente une structure chimique similaire à celle du 2,4,6-TCA et ses propriétés physico-chimiques sont comparables. Par conséquent, les données relatives à la 2,4,6-TCA sont utilisées pour la 2,3,4-TCA en supposant que ceci représente le pire scénario possible. L'analogie est indiquée pour chaque valeur toxicologique.

La 2,3,4-TCA est sensible à la photodégradation et est biodégradable sous conditions aérobies, si elle est oxydée, se lie au groupe quinoline pour former des complexes organohumiques stables. Ce composé peu volatil est légèrement mobile dans les sols (Koc = 2,4). Liposoluble, les voies d'exposition préférentielles sont l'ingestion directe et le contact cutané. Ce composé est bioaccumulable avec un BCF mesuré de 500 à 3 630 pour les organismes aquatiques (*par analogie avec 2,4,6-TCA*).

Cancérogénicité : cancérogène (*par analogie avec 2,4,6-TCA*)

Mutagénicité : non mutagène (*par analogie avec la 2,4,6-TCA*)

Tératogénicité :

Toxicité vis à vis de la reproduction :

Effets locaux : irritant pour les yeux, aucune sensibilisation de la peau. (*par analogie avec 2,4,6-TCA*)

Effets toxiques : effets rénaux
Effets sur le foie et le sang (*par analogie avec 2,4,6-TCA*)

DONNEES TOXICOLOGIQUES :

TD(faible) Subchronique, orale :	400 - 800 mg/kg (rat, 45 jours) changements biochimiques dans le sang (*par analogie avec 2,4,6-TCA*) 500 - 800 mg/kg pc (2 ans, souris), tumeurs vasculaires et hépatiques (*par analogie avec 2,4,6-TCA*)
TD(faible) Aiguë, orale :	
LD_{50}, Orale :	2000-3000 mg/kg (rat) 1000-1500 mg/kg (souris) (*par analogie avec 2,4,6-TCA*)
TD(faible) Aiguë, cutanée :	
LD_{50}, Cutanée :	
LC_{50}, Inhalation :	
TD (faible) Cancérogénicité :	400-800 mg/kg souris mâles, tumeurs du système vasculaire et du foie (*par analogie avec 2,4,6-TCA*)
Risque cancérogène $1/10^{-6}$:	0,0071 mg/kg/j (*par analogie avec 2,4,6-TCA*)
TD(faible) Tératogénicité :	aucune donnée disponible
Toxicité pour la Reproduction :	aucune donnée disponible
Mutagénicité chez les bactéries :	Test de Ames : négatif [(5)]
Mutagénicité cellules animales :	négatif (aberrations chromosomiques) (*par analogie avec 2,4,6-TCA*)
Mutag. "in vivo" :	aucune donnée disponible

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE :

Les 2,3,4-TCA (trichloroaniline), 2,4,6-TCA, 2,4,5-TCA et 3,4,5-TCA sont des isomères de la trichloroaniline. Des données toxicologiques ne sont disponibles que pour la 2,4,6-TCA et non pour les autres isomères. Aucune VTR (avec seuil de dose) n'a été publiée par les organismes reconnus. Le GIDRB a calculé une VTR orale pour la 2,4,6-TCA, basée sur une étude de toxicité chronique de NTP sur des rats n'ayant pas généré de tumeurs, mais des effets sur le foie et le sang. Les données sont jugées adpatées pour conduire ce calcul.
Les 4 isomères de la TCA présentent des propriétés physico-chimiques analogues, et présentent probablement aussi des propriétés toxicologiques similaires, bien que l'on ne dispose de données que sur la 2,4,6-TCA. Aucune preuve de cette affirmation n'est donnée, mais il parait souhaitable, pour des raisons sécuritaires, de pouvoir prendre en compte les 4 isomères dans les calculs et donc de disposer de VTR. En conséquence les VTR de la 2,4,6-TCA sont appliqués pour chacun des isomères.

VTR à seuil de dose

Aucune DJT (orale) n'est publiée. Le GIDRB a établi une VTR provisoire orale pour le 2,4,6-TCA, sur la base d'une étude de toxicité à long terme.

DJT orale, provisoire = 0,0575 mg/kg poids corporel/j (par IG DRB, 2007)
basée sur une étude de cancérogène du NTP chez le rat male (TD(faible) = 57.5 mg/kg poids corporel) sans développement de tumeur [(3)] Présence d'effets sur le foie, la rate et le reins.
SF = 1000 (SF=10 pour l'extrapolation interespèces, SF=10 pour la variabilité intra-individuelle, SF= 10 pour une cancérogénicité possible).

Aucune DJT dermale n'est disponible. Le GIDRB n'a pas établi de DJT pour la voie cutanée faute de données.

Aucune DJT inhalation n'est publiée. Le GIDRB n'a pas établi de telle DJT, faute de données et en raison de la volatilité limitée des TCA.

Aucun organisme reconnu n'a publié de VTR à seuil de dose. Le GIDRB a calculé une DJT orale sur la base d'une étude chronique sur des rats mâles (sans développement de tumeurs). Les données sont adaptées ; la VTR est sécuritaire et peut être considérée d'acceptabilité moyenne à bonne.

VTR sans seuil de dose

Les organismes reconnus n'ont pas publié d'ERU. Cependant, HEAST a calculé des Slope Factors oral, cutané et pour l'inhalation. En outre, la base de données Berkley Potentency Cancer (2006) signale à partir d'une étude de cancérogénicité vie entière chez la souris un facteur de tumeur (TD50) de 259 mg/kg poids corporel/jour, basée sur l'observation de tumeurs sur le foie et dans le système vasculaire chez la souris femelle.

A partir de la TD_{50} le risque de cancer à différents niveaux peut être calculé :

Risque de cancer (à partir de la TD_{50}) :	10^{-4}	0,052 mg/kg/j
	10^{-5}	0,0052 mg/kg/j
	10^{-6}	0,0005 mg/kg/j

ERUoral = 0,034 $(mg/kg/j)^{-1}$ (HEAST, 2006) [9]
Risque unitaire oral (HEAST) : 0,001 $(mg/L)^{-1}$ [9]

ERU dermal = 0,068 $(mg/kg/j)^{-1}$ [9], **développée par HEAST (2006)**

ERU inhalation = 0,029 $(mg/kg/j)^{-1}$ [9] **(HEAST, 2006)**
Cette valeur correspond approximativement à **0,01 $(mg/m^3)^{-1}$** air, pour un poids corporel de 60 kg et un volume d'air consommé de 20 m^3/jour.

Les ERU proposés par HEAST sont retenus pour les calculs ; leur fiabilité n'est pas connue et les données de base ne sont pas disponibles.

DONNEES ECOTOXICOLOGIQUES :

LC_{50}, Poisson :	3,56 mg/l (96h, "tête de boule") [2] 1,4 mg/l (96h, Guppy) [2]
LC(faible), Poisson :	
LC_{50}, Daphnie :	crevette, LC50(96h)= 0,80 mg/l [2] Daphnie, LC50 (48h) = 0,56 mg/l [2]
LC(faible), Daphnie :	1,2 mg/l (21 jours, LC50) [2] 0,10 mg/l (21 jours, NOEC) [2]
EC_{50}, Algues :	1,70 mg/l (96h) [2]
EC_{50}, Bactéries :	
Plantes terrestres (EC50) :	

Bio-, Photodégradation :	0-5 % en 28 jours (non rapidement biodégradable)(analogie avec 2,4,6-TCA)
Bioaccumulation :	BCF = BCF = 50 – 3600 (chez le poisson) *(analogie avec 2,4,6-TCA)*
PNECeau	0,01 mg/l (basé sur étude de 21 jours, daphnie avec NOEC=0.1 mg/l) et en appliquant un SF=10

RÉFÉRENCES :

(1) CHEMIDPLUS: http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus /ProxyServlet?objectHandle=DBMaint&actionHandle=default&nextPage=jsp/chemidlite/ResultScreen.jsp&TXTSUPERLISTID=000634673

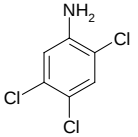
(2) PAN Pesticide Database: http://pesticideinfo.org/List_AquireAll.jsp?Rec_Id=AQ2946

(3) Lo HH. Et al. (1991). Trichloroaniline Effects on Renal Function in Vivo and in Vitro. Toxicology Letters 57 (3), 319-328. http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~hrR24s:1

(4) PUBCHEM: http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary /summary.cgi?sid=396588

(5) TOXNET CCRIS: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+ccris:@term+@rn+634-67-3

7.2.11. 2,4,5-Trichloroaniline

Formule chimique	N°CAS	Toxicité
 $C_6H_5Cl_3N$	636-30-6	Non génotoxique, carcinogène (*par analogie avec la 2,4,6-TCA*), toxique pour les reins, le foie et le sang. Effets sur le système nerveux central (provisoire)

SYNONYMES :

Benzèneamine, 2,4,5-trichlorure
2,4,5-trichlorobenzènamine

UTILISATION :

Utilisée principalement comme matériau brut ou intermédiaire dans la production de colorants et de pigments [7]

CLASSIFICATION ET ETIQUETAGE :

Pas de classification proposée par une agence de réglementation ou un organisme reconnu. ECB (UE) s'est efforcé d'établir une classification (en tant que membre du groupe des TCA) sous la réf. "N; R50-53" pour les effets environnementaux mais sans classification toxicologique.

LIMITES D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE :

Pas de limites d'exposition professionnelle définies par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.

GRANDEURS PHYSICO-CHIMIQUES CARACTERISTIQUES ET COMPORTEMENT ENVIRONNEMENTAL

Solubilité	51,6 mg/l (25°C) [1]
Masse moléculaire :	196,46 gm/mole
Densité/eau	1,60 (*par analogie avec 2,4,6-TCA*)

Point de fusion	96,5 °C [1]
Point d'ébullition	270 °C [1]
Pression de vapeur	2,96 E-03 mm Hg (25°C) [1]
log Pow	3,45 [1]
Constante de Henry :	7,75E-07 atm m3/mole (25°C) [1]
pKa Constante de dissoc	1,09 [1]
SMILES Code	c1(c(cc(Cl)c(c1)Cl)Cl)N
1ppm	
Densité de vapeur	
Demi-vie atmosphérique	2,5 jours [7]

TOXICOLOGIE :

La 2,4,5-trichloroaniline peut être absorbée par voie orale, dermique et éventuellement par inhalation. Les études animales montrent des symptômes tels que narcose, perte de poids, paralysie des pattes arrière et légère formation de méthémoglobine. Des retards de croissance et des modifications du foie et de la rate ainsi que des modifications sanguines ont été observées. La 2,4,5-trichloroaniline n'a pas d'effet mutagène.

Administrée par voie intrapéritonéale, la 2,4,5-TCA réduit le volume urinaire, diminue l'azote uréique sanguin mais aucun changement histologique rénal après 48 heures.[3]

On ne dispose que de quelques données toxicologiques sur la 2,4,5-trichloroaniline. La 2,4,5-TCA présente une structure chimique similaire à celle de la 2,4,6-TCA et ses propriétés physico-chimiques sont comparables.

Par conséquent, les données relatives à la 2,4,6-TCA sont utilisées pour la 2,4,5-TCA pour combler les lacunes en matière d'informations, en supposant que ceci représente le pire scénario possible. L'analogie est indiquée pour chaque valeur toxicologique.

La 2,4,5-TCA est sensible à la photodégradation et est biodégradable sous conditions aérobies, si elle est oxydée, se lie au groupement quinoline pour former des complexes organohumiques stables. Ce composé peu volatil est légèrement mobile dans les sols (Koc = 2,4). Liposoluble, les voies d'exposition préférentielles sont l'ingestion directe et le contact cutané. (*par analogie avec 2,4,6-TCA*).

Cancérogénicité : carcinogène (*analogie avec 2,4,6-TCA*)

Mutagénicité : non mutagène

Tératogénicité : aucune donnée disponible

Toxicité vis à vis de la reproduction : aucune donnée disponible

Effets locaux : non irritant pour la peau et les yeux, non sensibilisant pour la peau [7]

Effets toxiques : Effets sur le SNC, méthémoglobinémie, corps de Heinz[7]

DONNEES TOXICOLOGIQUES :

TD(faible) Subchronique, orale : LOAEL= 40 mg/kg (rat, étude de 28 jours, v. orale), augmentation du poids du foie, diminution des valeurs hématocrite et hémoglobine et diminution du nombre des érythrocytes [7]
20 - 50 mg/kg pc (2 ans, souris), tumeurs vasculaires et hépatiques (*par analogie avec 2,4,6-TCA*)

TD(faible) Aiguë, orale :

LD_{50}, Orale : 400-1000 mg/kg (rat)
200-800 mg/kg (souris) (*par analogie avec 2,4,6-TCA*)

TD(faible) Aiguë, cutanée :

LD_{50}, Cutanée :

LC_{50}, Inhalation :

TD (faible) Cancérogénicité : 40-80 mg/kg mâle souris, tumeurs du système vasculaire et hépatique (*par analogie avec 2,4,6-TCA*)

Risque cancérogène $1/10^{-6}$: 0,00071 mg/kg/j (*par analogie avec 2,4,6-TCA*)

TD(faible) Tératogénicité : aucune donnée disponible

Toxicité pour la reproduction : aucune donnée disponible

Mutagénicité chez les bactéries : Test de Ames : négatif [7]

Mutagénicité cellules animales : Test UDS : négatif [2, 7]

Mutag. "in vivo" : Test micronoyaux, souris, moelle osseuse : négatif [7]

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE :

Les 2,3,4-TCA (trichloroaniline), 2,4,6-TCA, 2,4,5-TCA et 3,4,5-TCA sont des isomères de la trichloroaniline. Des données toxicologiques ne sont disponibles que pour la 2,4,6-TCA et non pour les autres isomères. Aucune VTR (avec seuil de dose) n'a été publiée par les organismes reconnus. Le GIDRB a calculé une VTR orale pour la 2,4,6-TCA, basée sur une étude de toxicité chronique de NTP sur des rats n'ayant pas généré de tumeurs, mais des effets sur le foie et le sang. Les données sont jugées adpatées pour conduire ce calcul.
Les 4 isomères de la TCA présentent des propriétés physico-chimiques analogues, et présentent probablement aussi des propriétés toxicologiques similaires, bien que l'on ne dispose de données que sur la 2,4,6-TCA. Aucune preuve de cette affirmation n'est donnée, mais il parait souhaitable, pour des raisons sécuritaires, de pouvoir prendre en compte les 4 isomères dans les calculs et donc de disposer de VTR. En conséquence les VTR de la 2,4,6-TCA sont appliqués pour chacun des isomères.

VTR à seuil de dose

Aucune DJT (orale) n'est publiée. Le GIDRB a établi une VTR provisoire orale pour le 2,4,6-TCA, sur la base d'une étude de toxicité à long terme.

DJT orale, provisoire = 0,0575 mg/kg poids corporel/j (par IG DRB, 2007)
basée sur une étude de cancérogène du NTP chez le rat male (TD(faible) = 57.5 mg/kg poids corporel) sans développement de tumeur [3] Présence d'effets sur le foie, la rate et le reins.
SF = 1000 (SF=10 pour l'extrapolation interespèces, SF=10 pour la variabilité intra-individuelle, SF= 10 pour une cancérogénicité possible).

Aucune DJT dermale n'est disponible. Le GIDRB n'a pas établi de DJT pour la voie cutanée faute de données.

Aucune DJT inhalation n'est publiée. Le GIDRB n'a pas établi de telle DJT, faute de données et en raison de la volatilité limitée des TCA.

Aucun organisme reconnu n'a publié de VTR à seuil de dose. Le GIDRB a calculé une DJT orale sur la base d'une étude chronique sur des rats mâles (sans développement de tumeurs). Les données sont adaptées ; la VTR est sécuritaire et peut être considérée d'acceptabilité moyenne à bonne.

VTR sans seuil de dose

Les organismes reconnus n'ont pas publié d'ERU. Cependant, HEAST a calculé des Slope Factors oral, cutané et pour l'inhalation. En outre, la base de données Berkley Potentency Cancer (2006) signale à partir d'une étude de cancérogénicité vie entière chez la souris un facteur de tumeur (TD50) de 259 mg/kg poids corporel/jour, basée sur l'observation de tumeurs sur le foie et dans le système vasculaire chez la souris femelle.

A partir de la TD_{50} le risque de cancer à différents niveaux peut être calculé :

Risque de cancer (à partir de la TD_{50}) :	10^{-4}	0,052 mg/kg/j
	10^{-5}	0,0052 mg/kg/j
	10^{-6}	0,0005 mg/kg/j

ERUoral = 0,034 $(mg/kg/j)^{-1}$ (HEAST, 2006) [9]
Risque unitaire oral (HEAST) : 0,001 $(mg/L)^{-1}$ [9]

ERU dermal = 0,068 $(mg/kg/j)^{-1}$ [9], développée par HEAST (2006)

ERU inhalation = 0,029 $(mg/kg/j)^{-1}$ [9] (HEAST, 2006)
Cette valeur correspond approximativement à **0,01 $(mg/m^3)^{-1}$** air, pour un poids corporel de 60 kg et un volume d'air consommé de 20 m^3/jour.

Les ERU proposés par HEAST sont retenus pour les calculs ; leur fiabilité n'est pas connue et les données de base ne sont pas disponibles.

DONNEES ECOTOXICOLOGIQUES :

LC_{50}, Poisson :	Guppy = 1,96 mg/l (14d) [7]
LC(faible), Poisson :	NOEC = 0,056 mg/l (stade précoce de la vie, poisson zèbre) [7]
LC_{50}, Daphnie :	1,91 mg/l (48h) [7]
LC(faible), Daphnie :	
LC_{50}, escargot (boues)	5,19 mg/l (96h) [7]
EC_{50}, Algues :	2,2 mg/l (96h) [7]
EC_{50}, Bactéries :	1,49 mg/l (15 min, photobactérie) [7]
Invertébrés terrestres ($EC5_0$) :	134 mg/kg sol (Eisenia, 14d) [7]

Plants EC_{50}	17 mg/kg sol (Lactuca) [7]
Bio-, photodégradation :	non rapidement biodégradable [7] Photodégrad. = >90 jours
Bioaccumulation :	BCF = 214 [7]
Demi-vie dans l'eau :	6-8 heures (t/2) [7]
PNECeau	0,0056 mg/l (basé sur un NOEC=0,056 mg/l pour poisson, stade précoce de la vie (28 j))
PNECsol	1,34 mg/kg sol, basé sur EC_{50} d'Eisenia (= 134 mg/kg) et en appliquant un SF=100 (10 pour la courte durée d'exposition, et 10 pour extrapolation de EC50 à NOEC)

RÉFÉRENCES :

(1) CHEMIDPLUS: http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus /ProxyServlet?object Handle =DBMaint &actionHandle=default&nextPage =jsp/chemidlite /ResultScreen.jsp&TXTSUPERLISTID=000636306

(2) TOXNET CCRIS: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs +ccris:@term+@rn+636-30-6

(3) PUBCHEM: http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary /summary.cgi?sid=155805

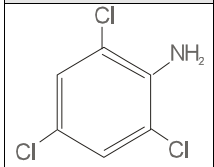
(4) Lo HH et al (1991) Toxicology Letter, 57(3), 319-328.: http://toxnet .nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~cSu1uT:44

(5) BUA Sumary (vol 227, 2002): http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search /f?./temp/~cSu1uT:45

(6) CHEMICALLAND: http://www.chemicalland21.com/specialtychem /finechem/2,4,5-TRICHLOROANILINE.htm

(7) BUA Report on 2,4,5-Trichloroaniline No. 227, (2001) GDCh Advisory Committee for existing chemicals. http://www.hirzel.de/bua-report/PDF/Summary_Report227.pdf

7.2.12. 2,4,6-Trichloroaniline

Formule chimique	N°CAS	Toxicité
 $C_6 H_4 N Cl_3$	634-93-5	Cancérogène. Toxique pour le système vasculaire et le foie.

SYNONYMES :

2,4,6-Trichlorobenzenamine, 2,4,6-Trichlorophenylamine,
Benzenamine, 2,4,6-trichloro

UTILISATION :

Intermédiaire dans la production de colorants et de fongicides.

CLASSIFICATION ET ETIQUETAGE :

Base de données Berkeley sur la Cancérogénicité : cancérigéne : TD50 259 mg/kg

VALEURS D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE DISPONIBLES AUPRES D'ORGANISATION RECONNUES

Aucune donnée disponible

GRANDEURS PHYSICO-CHIMIQUES CARACTERISTIQUES ET COMPORTEMENT ENVIRONNEMENTAL

Solubilité	40 mg/l (25 °C) [4]
Masse molaire	196,46 [9]
Densité/eau	1,58
Pression de vapeur	1,47 x 10^{-7} mmHg (25°C) [6]
Point de fusion	78,5 °C [4]

Point d'ébullition	262 °C (4)
Coefficient de partition	log Pow = 3,52 [4, 9]
Constante de Henry	1,34 x 10^{-6} atm-m^3/mole [4]
SMILES Code	C1=C(C=C(C(=C1Cl)N)Cl)Cl

CARACTERISTIQUES GENERALES

La 2,4,6-TCA est sensible à la photodégradation et est biodégradable sous conditions aérobies. Elle se décompose en 2,4-DCA et 2,6-DCA en proportions équivalentes ou, si elle est oxydée, se lie au groupement quinoline pour former des complexes organohumiques stables.

Ce composé peu volatil est légèrement mobile dans les sols (Koc = 2,4). Liposoluble, les voies d'exposition préférentielles sont l'ingestion directe et le contact cutané. Ce composé est bioaccumulable avc un BCF mesuré de 500 à 3 630 pour les organismes aquatiques.

TOXICOLOGIE :

La 2,4,6-TCA est cancérogène avec des effets sur le système vasculaire et hépatique.

Cancérogénicité : cancérogène

Mutagénicité : non Mutagène

Teratogénéité : -

Toxicité vis à vis de la reproduction : -

Effets irritants : irritant pour les yeux, aucune sensibilisation de la peau.

DONNEES TOXICOLOGIQUES

Les valeurs présentées ci-après, disponibles dans la littérature, sont issues de l'expérimentation toxicologique animale.

TD(faible) subchronique, orale : 800 mg/kg (rat, 45-jours) [1]
Changement biochimique dans le sang
714 mg/kg poids corporel (78 semaines, souris) [1]
Tumeurs hépatiques et vasculaires

TD(faible) aiguë, orale :	-
LD_{50}, Orale :	2 400 mg/kg (rat) [12, 4, 6] 1180 mg/kg (souris) [12, 4, 6]
TD (faible) subchronique, cutanée :	-
TD (faible) aiguë, cutanée :	-
LD_{50}, cutanée :	-
TD (faible) Cancérogénicité :	57 mg/kg poids corporel (male rat, 2 year) Pas de tumeurs (3) 780 mg/kg (2 ans, souris femelle, étude NTP) (3) Pas de tumeurs 780 mg/kg male souris, Tumeurs hépatiques et vasculaires (3)
TD_{50}, Cancérogénicité, souris	259 mg/kg poids corporel (male souis, Cancer du foie et vasculaire) [3, 5] Non cancérogène chez le rat et la souris femelle [5]
Risque cancérogène $1/10^{-6}$:	0,0071 mg/kg/j
TD (faible) Teratogénéité :	pas de donnée disponible
Mutagénicité Bactérie :	négatif (Ames test) [5]
Mutagénicité / autres microorganismes :	
Mutagénicité. Cellules animales :	négatif (aberrations chromosomiques) [5]
Mutagénicité "in-vivo" :	-

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE

VTR à seuil de dose

Les 2,3,4-TCA (trichloroaniline), 2,4,6-TCA, 2,4,5-TCA et 3,4,5-TCA sont des isomères de la trichloroaniline. Des données toxicologiques ne sont disponibles que pour la 2,4,6-TCA et non pour les autres isomères. Aucune VTR (avec seuil de dose) n'a été publiée par les organismes reconnus. Le GIDRB a calculé une VTR orale pour la 2,4,6-TCA, basée sur une étude de toxicité chronique de NTP sur des rats n'ayant pas généré de tumeurs, mais des effets sur le foie et le sang. Les données sont jugées adpatées pour conduire ce calcul.

Les 4 isomères de la TCA présentent des propriétés physico-chimiques analogues, et présentent probablement aussi des propriétés toxicologiques similaires, bien que l'on ne dispose de données que sur la 2,4,6-TCA. Aucune preuve de cette affirmation n'est donnée, mais il parait souhaitable, pour des raisons sécuritaires, de pouvoir prendre en compte les 4 isomères dans les calculs et donc de disposer de VTR. En conséquence les VTR de la 2,4,6-TCA sont appliqués pour chacun des isomères.

VTR à seuil de dose

Aucune DJT (orale) n'est publiée. Le GIDRB a établi une VTR provisoire orale pour le 2,4,6-TCA, sur la base d'une étude de toxicité à long terme.

DJT orale, provisoire = 0,0575 mg/kg poids corporel/j (par IG DRB, 2007)
basée sur une étude de cancérogène du NTP chez le rat male (TD(faible) = 57.5 mg/kg poids corporel) sans développement de tumeur [3] Présence d'effets sur le foie, la rate et le reins.
SF = 1000 (SF=10 pour l'extrapolation interespèces, SF=10 pour la variabilité intra-individuelle, SF= 10 pour une cancérogénicité possible).

Aucune DJT dermale n'est disponible. Le GIDRB n'a pas établi de DJT pour la voie cutanée faute de données.

Aucune DJT inhalation n'est publiée. Le GIDRB n'a pas établi de telle DJT, faute de données et en raison de la volatilité limitée des TCA.

Aucun organisme reconnu n'a publié de VTR à seuil de dose. Le GIDRB a calculé une DJT orale sur la base d'une étude chronique sur des rats mâles (sans développement de tumeurs). Les données sont adaptées ; la VTR est sécuritaire et peut être considérée d'acceptabilité moyenne à bonne.

VTR sans seuil de dose

Les organismes reconnus n'ont pas publié d'ERU. Cependant, HEAST a calculé des Slope Factors oral, cutané et pour l'inhalation. En outre, la base de données Berkley Potentency Cancer (2006) signale à partir d'une étude de cancérogénicité vie entière chez la souris un facteur de tumeur (TD50) de 259 mg/kg poids corporel/jour, basée sur l'observation de tumeurs sur le foie et dans le système vasculaire chez la souris femelle.

A partir de la TD_{50} le risque de cancer à différents niveaux peut être calculé :

Risque de cancer (à partir de la TD_{50}) :	10^{-4}	0,052 mg/kg/j
	10^{-5}	0,0052 mg/kg/j
	10^{-6}	0,0005 mg/kg/j

ERUoral = 0,034 $(mg/kg/j)^{-1}$ (HEAST, 2006) [9]
Risque unitaire oral (HEAST) : 0,001 $(mg/L)^{-1}$ [9]

ERU dermal = 0,068 $(mg/kg/j)^{-1}$ [9], développée par HEAST (2006)

ERU inhalation = 0,029 $(mg/kg/j)^{-1}$ [9] (HEAST, 2006)
Cette valeur correspond approximativement à **0,01 $(mg/m^3)^{-1}$** air, pour un poids corporel de 60 kg et un volume d'air consommé de 20 m^3/jour.

Les ERU proposés par HEAST sont retenus pour les calculs ; leur fiabilité n'est pas connue et les données de base ne sont pas disponibles.

DONNEES ECOTOXICOLOGIQUES

LC(faible), Poisson :	30 jours tête-de-boule : 0,135 mg/l [8]
LC_{50} Poisson	2,3 mg/l (ide doré, 96 h) [8] 1-10 mg/l (tête-de-boule, 96h) [8]
EC_{50}, Daphnies :	6 mg/l [8]
LC(faible), Daphnies :	-
EC_{50}, Algues :	EC_{10} = 12 mg/l [8]
EC(faible), Algues	-
EC_{50}, Bactérie :	-
Bioconcentration :	BCF = 21 /3630/50/100(poisson) [6, 8, 9] BCF_{algae} = 50 [8]
Biodégradation	0,2% en 28 jours (non réellement biodégradable)
$PNEC_{eau}$	0,0135 mg/l, Basé sur une étude de 30 jour sur le poisson [8], avec une SF=10, le poisson étant une espèce des plus sensibles selon diverses études

REFERENCES :

(1) HAZARD Comm, 2,4,6-TCA : http://hazard.com/msds/tox/tf/q12/q144.html

(2) http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search

(3) Berkeley Carcinogenicity Potency Project : 2,4,6-Trichloroaniline : http://potency.berkeley.edu/chempages/2,4,6-TRICHLOROANILINE.html

(4) CHEMIDPLUS 2,4,6-Trichloroaniline: http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/ProxyServlet?objectHandle=DBMaint&actionHandle=default&nextPage=jsp/chemidlite/ResultScreen.jsp&TXTSUPERLISTID=000634935

(5) TOXNET CCRIS (634-93-5): http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+ccris:@term+@rn+634-93-5

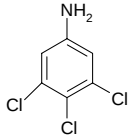
(6) TOXNET HSDB (634-93-5) : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+hsdb:@term+@rn+@rel+634-93-5

(7) SCORECARD US National Safety Assessment Data Base: http://www.scorecard.org/chemical-profiles/national-risk-characterization.tcl?edf_substance_id=33663-50-2

(8) PAN Pesticide Data Base: http://www.pesticideinfo.org/List_AquireAll.jsp?Rec_Id=AQ2950

(9) HEAST RAIS 2,4,6-TCA (2006): http://rais.ornl.gov/cgi-bin/tox/TOX_9801

7.2.13. 3,4,5-Trichloroaniline

Formule chimique	N°CAS	Toxicité
 $C_6H_5Cl_3N$	108-90-7	Non génotoxique, carcinogène, toxique pour le foie, les reins et le sang, peut avoir une activité anesthésique.

SYNONYMES :

Benzène-amine, 3,4,5-trichloro

UTILISATION :

Utilisée principalement comme matériau brut ou intermédiaire dans la production de colorants et de pigments *(analogie avec 2,4,6-TCA)*

CLASSIFICATION ET ETIQUETAGE :

Pas de classification proposée par une agence de réglementation ou un organisme reconnu. ECB (UE) s'est efforcé d'établir une classification (en tant que membre du groupe des TCA) sous la réf. "N; R50-53" pour les effets environnementaux mais sans classification toxicologique.

LIMITES D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE :

Pas de limites d'exposition professionnelle définies par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.

GRANDEURS PHYSICO-CHIMIQUES CARACTERISTIQUES ET COMPORTEMENT ENVIRONNEMENTAL

Solubilité	66,6 mg/l (25°C) [1]
Masse moléculaire :	196,461 gm/mol
Densité/eau	1,60 (*par analogie avec 2,4,6-TCA*)
Point de fusion	99,0 °C [1]
Point d'ébullition	~270 °C (*par analogie avec 2,4,6-TCA*)
Pression de vapeur	2,96 E-03 mm Hg (25°C) [1]
log Pow	3,32 [1]
Constante de Henry :	7,75 E-07 atm m^3/mole(25°C) [1]
pKa Constante de dissoc.	1,09 (*par analogie avec 2,4,5-TCA)*
Formule brute	C1=C(C=C(C(=C1Cl)Cl)Cl)N
1ppm	
Densité de vapeur	
Demi-vie atmosphérique	2,5 jours (*par analogie avec 2,4,5-TCA*)

TOXICOLOGIE :

L'injection intrapéritonéale de 3,4,5-TCA au rat a entraîné une réduction du volume des urines, une oligurie et une augmentation de l'activité du p-aminohippurate mais aucun changement histologique rénal [3]

On ne dispose pas de données toxicologiques sur la 3,4,5-trichloroaniline. La 3,4,5-TCA présente une structure chimique similaire à celle du 2,4,6-TCA et ses propriétés physico-chimiques sont comparables.

Par conséquent, les données relatives à la 2,4,6-TCA sont utilisées pour la 3,4,5-TCA pour combler les lacunes dues au manque d'informations en supposant que ceci représente le pire scénario possible. L'analogie est indiquée pour chaque valeur toxicologique.

La 3,4,5-TCA est sensible à la photodégradation et est biodégradable sous conditions aérobies, si elle est oxydée, se lie au groupe quinoline pour former des complexes organohumiques stables. Ce composé peu volatil est légèrement mobile dans les sols (Koc = 2,4). Liposoluble, les voies d'exposition préférentielles sont l'ingestion directe et le contact cutané. (par analogie avec 2,4,6-TCA

Cancérogénicité : carcinogène (*analogie avec 2,4,6-TCA*)

Mutagénicité : non mutagène

Tératogénicité : aucune donnée disponible

Toxicité vis à vis de la reproduction : aucune donnée disponible

Effets locaux : non irritant pour la peau et les yeux, non sensibilisant pour la peau. (*par analogie avec 2,4,6-TCA*)

Effets toxiques : Effets sur le SNC, méthémoglobinémie, corps de Heinz (*par analogie avec 2,4,6-TCA*)

DONNEES TOXICOLOGIQUES :

TD(faible) Subchronique, orale : 400 - 800 mg/kg (rat, 45 jours) changements biochimiques du sang (*par analogie avec 2,4,6-TCA*)
500 - 800 mg/kg pc (2 ans, souris), tumeurs vasculaires et hépatiques (*par analogie avec 2,4,6-TCA*)

TD(faible) Aiguë, orale :

LD_{50}, Orale : 2000-3000 mg/kg (rat)
1000-1500 mg/kg (souris) (*par analogie avec 2,4,6-TCA*)

TD(faible) Aiguë, cutanée :
LD_{50}, Cutanée :
LC_{50}, Inhalation :
TD (faible) Cancérogénicité : 400-800 mg/kg souris mâles, tumeurs du système vasculaire et hépatique (*par analogie avec 2,4,6-TCA*)
Risque cancérogène $1/10^{-6}$: 0,0071 mg/kg/j (*par analogie avec 2,4,6-TCA*)
TD(faible) Tératogénicité :
Toxicité pour la reproduction :

Mutagénicité chez les bactéries : Test de Ames : négatif [2]
Mutagénicité cellules animales : négatif (aberrations chromosomiques) (*par analogie avec 2,4,6-TCA*)
Mutag. "in vivo" : Test micronoyaux, souris, moelle osseuse : Négatif (*par analogie avec 2,4,6-TCA*)

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE :

Les 2,3,4-TCA (trichloroaniline), 2,4,6-TCA, 2,4,5-TCA et 3,4,5-TCA sont des isomères de la trichloroaniline. Des données toxicologiques ne sont disponibles que pour la 2,4,6-TCA et non pour les autres isomères. Aucune VTR (avec seuil de dose) n'a été publiée par les organismes reconnus. Le GIDRB a calculé une VTR orale pour la 2,4,6-TCA, basée sur une étude de toxicité chronique de NTP sur des rats n'ayant pas généré de tumeurs, mais des effets sur le foie et le sang. Les données sont jugées adpatées pour conduire ce calcul.
Les 4 isomères de la TCA présentent des propriétés physico-chimiques analogues, et présentent probablement aussi des propriétés toxicologiques similaires, bien que l'on ne dispose de données que sur la 2,4,6-TCA. Aucune preuve de cette affirmation n'est donnée, mais il parait souhaitable, pour des raisons sécuritaires, de pouvoir prendre en compte les 4 isomères dans les calculs et donc de disposer de VTR. En conséquence les VTR de la 2,4,6-TCA sont appliqués pour chacun des isomères.

VTR à seuil de dose

Aucune DJT (orale) n'est publiée. Le GIDRB a établi une VTR provisoire orale pour le 2,4,6-TCA, sur la base d'une étude de toxicité à long terme.

DJT orale, provisoire = 0,0575 mg/kg poids corporel/j (par IG DRB, 2007)
basée sur une étude de cancérogène du NTP chez le rat male (TD(faible) = 57.5 mg/kg poids corporel) sans développement de tumeur [3] Présence d'effets sur le foie, la rate et le reins.
SF = 1000 (SF=10 pour l'extrapolation interespèces, SF=10 pour la variabilité intra-individuelle, SF= 10 pour une cancérogénicité possible).

Aucune DJT dermale n'est disponible. Le GIDRB n'a pas établi de DJT pour la voie cutanée faute de données.

Aucune DJT inhalation n'est publiée. Le GIDRB n'a pas établi de telle DJT, faute de données et en raison de la volatilité limitée des TCA.

Aucun organisme reconnu n'a publié de VTR à seuil de dose. Le GIDRB a calculé une DJT orale sur la base d'une étude chronique sur des rats mâles (sans développement de tumeurs). Les données sont adaptées ; la VTR est sécuritaire et peut être considérée d'acceptabilité moyenne à bonne.

VTR sans seuil de dose

Les organismes reconnus n'ont pas publié d'ERU. Cependant, HEAST a calculé des Slope Factors oral, cutané et pour l'inhalation. En outre, la base de données Berkley Potentency Cancer (2006) signale à partir d'une étude de cancérogénicité vie entière chez la souris un facteur de tumeur (TD50) de 259 mg/kg poids corporel/jour, basée sur l'observation de tumeurs sur le foie et dans le système vasculaire chez la souris femelle.

A partir de la TD_{50} le risque de cancer à différents niveaux peut être calculé :

Risque de cancer (à partir de la TD_{50}) :	10^{-4}	0,052 mg/kg/j
	10^{-5}	0,0052 mg/kg/j
	10^{-6}	0,0005 mg/kg/j

ERUoral = 0,034 (mg/kg/j)$^{-1}$ (HEAST, 2006) [9]
Risque unitaire oral (HEAST) : 0,001 (mg/L)$^{-1}$ [9]

ERU dermal = 0,068 (mg/kg/j)$^{-1}$ [9], **développée par HEAST (2006)**

ERU inhalation = 0,029 (mg/kg/j)$^{-1}$ [9] **(HEAST, 2006)**
Cette valeur correspond approximativement à **0,01 (mg/m^3)$^{-1}$** air, pour un poids corporel de 60 kg et un volume d'air consommé de 20 m^3/jour.

Les ERU proposés par HEAST sont retenus pour les calculs ; leur fiabilité n'est pas connue et les données de base ne sont pas disponibles.

DONNEES ECOTOXICOLOGIQUES :

En l'absence de données écotoxicologiques pour la 3,4,5-TCA, les valeurs de la 2,4,6-TCA ont été utilisées comme hypothèse sécuritaire *(toutes les données écotoxicologiques par analogie avec 2,4,6-TCA)*

LC_{50}, Poisson :	Guppy = 1,96 mg/l (14d) [7]
LC(faible), Poisson :	NOEC = 0,056 mg/l (stade précoce de la vie, poisson zèbre) [7]
LC_{50}, Daphnie :	1,91 mg/l (48h) [7]
LC(faible), Daphnie :	
LC_{50}, escargot (boues)	5,19 mg/l (96h) [7]
EC_{50}, Algues :	2,2 mg/l (96h) [7]
EC_{50}, Bactéries :	1,49 mg/l (15 min, photobactérie) [7]
Invertébrés terrestres (EC50) :	134 mg/kg sol (Eisenia, 14d) [7]
Plants EC_{50}	17 mg/kg sol (Lactuca) [7]
Bio-, Photodégradation :	non rapidement biodégradable [7] Photodégrad. = >90 jours
Bioaccumulation :	BCF = 214 [7]
Demi-vie dans l'eau :	6-8 heures (t/2) [7]
PNECeau	0,0056 mg/l (basé sur un NOEC=0,056 mg/l pour poisson, stade précoce de la vie (28j))
PNECsol	1,34 mg/kg sol, basé sur EC50 d'Eisenia (= 134 mg/kg) et en appliquant un SF=100 (10 pour la courte durée d'exposition et 10 pour l'extrapolation de EC50 à NOEC)

RÉFÉRENCES :

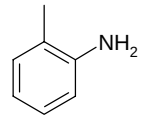
(1) CHEMIDPLUS: http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/Proxy Servlet?object Handle=DBMaint &actionHandle=default&nextPage=jsp/chemidlite /Result Screen.jsp &TXTSUPERLISTID=000634913

(2) TOXNET CCRIS: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+ccris:@term+@rn+634-91-3

(3) Lo HH et al (1991) Toxicology Letter, 57(3), 319-328.: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~cSu1uT:44

7.3. Amines aromatiques méthylées

7.3.1. o-Toluidine

Formule structurale	N°CAS	Toxicité
 C_7H_9N	95-53-4	Cancérogène et mutagène Méthémoglobinémie, cyanose Toxique et nocif pour l'environnement.

SYNONYMES :

2-Toluidine, 2-Méthylaniline, 2-Aminotoluène
2-Méthyl-1-aminobenzène.

UTILISATION :

Intermédiaire pour les produits chimiques, pesticides, cosmétiques et médicaments [9]

CLASSIFICATION ET ETIQUETAGE :

ACGIH :	A2 cancérogène (1995) [1] A3 cancérogène (2005) [3]
US EPA	B2 cancérogène (2006), [5] Suspecté d'être cancérogène chez l'homme
EU:	Carc. Chat. 2; T; N; ; Xi; R45, R23/25 R36 R50
MAK Allemagne (2002) :	Suspecté d'être cancérogène chez l'homme (A2)
IARC	Cancérogène Group 2B

VALEURS D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE DISPONIBLES AUPRES D'ORGANISATION RECONNUES

ACGIH TLV (as TWA):	2 ppm (= 8,8 mg/m^3 air (1995) [1]
MAK allemande :	N OEL (A2 cancérogène) (2005) [10

MAC (Pays-Bas):	9 mg/m^3 air (1988) [9]
MEL (UK):	0,2 ml (m^3 air (1988) [9]
TRK-valeur (Allemagne):	0,5 mg/m^3 air (1992) [8]

GRANDEURS PHYSICO-CHIMIQUES CARACTERISTIQUES ET COMPORTEMENT ENVIRONNEMENTAL

Solubilité [3][4]	16,6 g/l à 25 °C [9]
Masse molaire	107,16 [1]
Densité/eau [5]	1,004 g/cm^3 [1, 9]
Point de fusion [5]	-16,3 °C [1,9]
Point d'ébullition [5]	199,7 °C [1, 9]
Coefficient de partition	log Pow = 1,32 (expérimentale) [1, 9]
Pression de vapeur :	0,24 hPa (20 °C) [1, 9]
Constante de Henry	2,02 x 10^{-6} atm-m^3/mole [2]
SMILES Code	CC1=CC=CC=C1N

TOXICOLOGIE :

La o-Toluidine est absorbée par voie orale, par voie cutanée et par inhalation. La o-Toluidine est métabolisée par acétylation du groupe amine, suivi par une sulfuration avant excrétion urinaire.

Cancérogénicité :	cancérogène R45 cancers de la vessie chez l'homme
Mutagénicité :	mutagène
Tératogénéité :	non tératogène

Toxicité vis à vis de la reproduction :

Effets locaux :	irritant pour les yeux et la peau (et les muqueuses), sensibilisation [9]
Effets toxiques :	toxicité avec effets sur la vessie des rats/souris, méthémoglobine.

DONNEES TOXICOLOGIQUES :

Les valeurs présentées ci-après, disponibles dans la littérature, sont issues de l'expérimentation toxicologique animale.

TD (faible) subchronique, orale :	1 000 ppm (diet) = 72 mg/ kg poids corporel /jour pendant 90 jours = NOAEL [9] Liver, reins , extra-pigmentation à Haute dose
TD (faible) aiguë, orale :	225 mg/kg LOAEL (rat) 35 mg/kg , 75 jours, rat =LOAEL [9]
LD_{50}, orale :	670 mg/kg poids corporel (rat) [1, 9], 520 mg/kg (souris) [1, 9], 840 mg/kg (lapin) [9]
TD (faible) aiguë, cutanée :	4 mois, 4h/j, rat: 8 mg/kg/j =NOAEL [9]
TD (faible) subchronique, cutanée :	-
LD_{50}, cutanée :	3 250 mg/kg poids corporel (lapin) [15]
LC_{50} , inhalation:	
TD (faible) cancérogénicité :	110 mg/kg poids corporel (souris) [15] 150 mg/kg (rat) fibrosarcome du mésothélium, angiosarcomes, cancer des cellules transitoires ([12, 15] Rapport NCI (no. 165) rats et souris[13] Rats mâle : sarcome à 150 & 300 mg/kg (104 semaines), mais pas chez les femelles. Présence de tumeurs chez le rat male & femelle, significatif pour les deux doses [15] Souris : haemangiosarcome & hémangiomes chez les souris m+f souris à 110 & 340 mg/kg for 101 semaines [15] (NCI-étude, 1979) TD50 325 mg/kg/j (souris mâles) [14] TD50 36.1 mg/kg (m Rat), [val. la plus faible] Homme : cancer de la vessie[15]

TD (faible) tératogénéité :	pas tératogène (s) [9]
Toxicité pour la reproduction:	4 mois 8 & 80 mg/kg cutané, NOAEL= 8 mg/kg. Toxique pour la reproduction. Organes à 80 mg/kg (toxicité parentale) ([9, 12]
Mutagénicité chez les bactéries :	non mutagène (test de Ames) ([12, 15]
Mutagénicité / autres microorganismes :	mutagène (approx. 10 mg/l) ([12]
Mutagénicité Cellules animales :	mutagène à 100 mg/l et plus ([12]
Mutagénicité "in vivo" :	mutagène à 100mg/kg poids corporel ([12] Test cytogéne : négatif ([12] Aberration chromosomique négatif ([12] Drosophile : mutagène [9] SCE (souris) : positif [9]
Facteur de pente cutané	0,48 mg/kg/d (RAIS)
Risque unitaire oral	0,0069 mg/l (RAIS)
Facteur de pente oral	0,24 mg/kg/d (RAIS)

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE

VTR à seuil de dose

Pour voie orale
Aucune **VTR orale à seuil** n'a été publiée. La o-Toluidine est un cancérogène par voie orale. Aucune DJT orale provisoire n'a été calculée par le GIDRB.

Pour voie cutanée
Aucune **VTR cutanée à seuil** n'a été publiée. La o-Toluidine est un cancérogène par voie orale présentant une pénétration cutanée importante. Aucune DJT orale provisoire n'a été calculée par le GIDRB.

Pour voie inhalation
Aucune **VTR inhalation à seuil** n'a été publiée.
GIDRB n'a pas calculé de valeur en l'absence de données sur la toxicologie par inhalation.

Aucune VTR à seuil n'a été établie par les organismes reconnus, et l'on ne dispose pas de données toxicologiques adaptées pour établir de telles valeurs.

VTR sans seuil de dose

Pour la voie orale
Aucun ERUo n'est publié par les autorités compétentes. Une valeur est disponible dans la base de données du RAIS :

Risque unitaire oral 0,0069 $(mg/L)^{-1}$ (RAIS) [5, 16] Pour l'eau de boisson.
ERUoral : 0,24 $(mg/kg/j)^{-1}$ (RAIS) [16]
En prenant comme hypothèse une consommation d'eau 2 l/jour, et un poids moyen de 60 kg. Basé sur des étude du NTP et du NCI sur des souris, avec nombreux carcinomes et adenomes hépatiques, et des hémangiosarcomes [17]

Pour la voie cutanée
Aucun ERU cutané n'est établi par les autorités compétentes. Une valeur est disponible dans la base de données du RAIS :

ERU dermal =0,48 $(mg/kg/j)^{-1}$ (RAIS) [16]

Pour la voie inhalation
Aucun ERU inhalation n'est établi par les autorités compétentes.
En l'absence de données sur la toxicité par inhalation, le GIDRB n'a pas calculé d'ERU inhalation provisoire.

Les ERU du RAIS (oral , dermal) sont retenus pour les calculs. Les données sont tirées d'études chroniques fiables sur des souris.

DONNEES ECOTOXICOLOGIQUES

LC_{50}, Poisson :	100 mg/l 96 heures [9] 2,88 mg/l (14 jour exposition) [9] NOEC = 31,6 mg/l [9]
LC (faible), Poisson :	30 mg/l (NOEC)
LC_{50}, Daphnies :	26 mg/l (48 heures) 0,5 mg/l (48) [12] Supérieure à 40 mg/l (96 h) [9]
LC (faible), Daphnies :	2,5 mg/l (24 heures) = NOEC
EC_{50}, Algues :	3,9 mg/l 96h) ([9. 12] 55 mg/l (96h) [12]

EC (faible), Algues :	0,31 mg/l (8 jours) [9, 15] EC_{10} (7 jours) = 9,4 mg/l [9]
EC_{50}, Bactérie :	supérieure à 1 250 mg/l. 24 h) [9] 16 mg/l (16 h) [9]
Bio-, Photodégradation:	Photodégradation air : t/2 = 12 h [12] Biodégradation : supérieur à 90% au bout de 28 jours [9, 12]
Bioaccumulation:	BCF = 4,6 (huitre) [12]
PNEC	LC faible, Algues = 0,31mg/l, SF = 100, (absence d'étude à long terme pertientes) Studies) PNEC = 0,0031mg/l.

REFERENCES

(1) ICSC safety card (o-Toluidine :
http://hazard.com/msds/mf/cards/file/0341.html

(2) SYRRES Phys-chem. Data :
http://esc.syrres.com/interkow/webprop.exe?CAS=95-53-4

(3) CHEMIDPLUS: (o-Toluidine):
http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/ProxyServlet?objectHandle=DBMaint&actionHandle=default&nextPage=jsp/chemidlite/ResultScreen.jsp&TXTSUPERLISTID=000095534

(4) INRS : fiche toxicologique n°197 www.inrs.fr

(5) RAIS (o-Toluidine) : http://risk.lsd.ornl.gov/cgi-bin/tox/TOX_9801

(6) NTP Data Base : http://ntp.niehs.nih.gov:8080/query.html?qt=95-53-4&col=005main&charset=iso-8859-1

(7) NTP : http://ehp.niehs.nih.gov/roc/toc10.html

(8) MAK-TRK-value (Germany) : http://www.umwelt-online.de/recht/t_regeln/trgs/trgs900/901/an32.htm

(9) IUCLID Data Set no. 1364 (1995) : http://ecb.jrc.it/esis/index.php?GENRE=CASNO&ENTREE=95-53-4

(10) MAK-Evaluation. Deutsche Forschungsgemeinschaft. O-Toluidin (1986).

(11) ECB (o-Toluidine) : http://ecb.jrc.it/esis/index.php?GENRE=CASNO&ENTREE=95-53-4

(12) EPA HPV document : http://iaspub.epa.gov/oppthpv/quicksearch.display?pChem=100728

(13) NCI Technical report no 165 (o-toluidine hydrochloride), 1979 : http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/LT_rpts/tr165.pdf

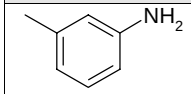
(14) A carcinogenicity potency data base of the standardized results of animal bioassays. Gold, L.S. et al. (1984). Environmental Health Perspectives 58, 9-319. http://potency.berkeley.edu/chempages/o-TOLUIDINE.HCl.html (update)

(15) IPCS no. 7 CICAD (WHO): http://www.who.int/ipcs/publichations/cicad/en/cicad07.pdf

(16) RAIS Toxicty Metadata: http://rais.ornl.gov/cgi-bin/tox/TOX_9801

(17) OECD SIDS document on o-Toluidine: http://www.inchem.org/documents/sids/sids/95534.pdf

7.3.2. m-Toluidine

Formule structurale	N°CAS	Toxicité
 C_7H_9N	108-44-1	Non cancérogène, non mutagène, Méthémoglobine, cyanose, anémie, toxique et nocif pour l'environnement.

SYNONYMES :

3-Toluidine, 3-Méthylaniline, 3-Aminotoluène
3-Méthyl-1 aminobenzène.

UTILISATION :

Intermédiaire dans la synthèse des teintures, des produits chimiques et pharmaceutiques

CLASSIFICATION ET ETIQUETAGE :

MAK allemande:	Non classée
Classification EU	T, N ; R: 23/24/25-33, 50
ACGIH :	A4: non classable en tant que cancérogène (2005) [5]

VALEURS D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE DISPONIBLES AUPRES D'ORGANISATION RECONNUES

USA : OSHA TLV: 2 ppm, 8,8 mg/m³ (TWA) (peau) (ACGIH 1994-1995).[4]
Suisse (SUVA): 9 mg/m^3 air (2006)

GRANDEURS PHYSICO-CHIMIQUES CARACTERISTIQUES ET COMPORTEMENT ENVIRONNEMENTAL

Solubilité	10 g/l à 20 °C [2]
Masse molaire	107,16 [1]
Densité/eau	0,988 (à 20 °C) [2]
Pression de vapeur	0,3 hPa (à 20 °C)

Relative Vapour Density	3,72
Point de fusion	- 31,5 °C [2, 3]
Point d'ébullition	203,4 °C [2]
Coefficient de partition	log Pow = 1,53 (mesuré) [2]
Pression de vapeur	17 Pa (20°C) [2]
Constante de Henry	2,8 x 10^{-6} atm-m3/mole [4]
SMILES Code	CC1=CC(=CC=C1)N

TOXICOLOGIE :

Les valeurs présentées ci-après, disponibles dans la littérature, sont issues de l'expérimentation toxicologique animale.

Une exposition à long terme des rongeurs à la m-toluidine peuvent diminuer l'excrétion sous forme inchangé de la m-toluidine. Ceci pourrait expliquer l'absence de potentiel tumorigène.

Cancérogénicité : Probablement non cancérogène (chez le rat et la souris)

Mutagénicité : non mutagène

Tératogénéité : aucune toxicité pour la reproduction (OECD 422)

Toxicité vis à vis de la reproduction : aucune toxicité pour les organes de la reproduction

Irritant : irritant pour les yeux et la peau.
Pas de données concernant la sensibilisation

Effets toxiques : effets sur le sang et la rate
formation de méthémoglobine, cyanose et anémie [2]

DONNEES TOXICOLOGIQUES :

TD (faible) subchronique, orale : 30 mg/kg poids corporel (rat, gavage, 42 (14 jours), extramédullaire hématopoïèse dans la rate [2]

TD (faible) aiguë, orale : -

LD_{50}, orale : 450 – 1100 mg/kg poids corporel (rat) [1, 2], 740 mg/kg (souris) [1]
750 mg/kg (lapin) [2]

TD (faible) subchronique, cutanée : -
TD (faible) aiguë, cutanée : -

LD_{50}, cutanée : 3 250 mg/kg de poids corporel (lapin) [2]

Inhalation humaine 176 mg/m^3 air (1 h) cause une toxicité importante [2]

TD (faible) Cancérogénicité : Rat : à des doses de 233 & 467 mg/kg/j, pas d'augmentation de tumeur de la rate observée (NCI, 1979) [2]
Souris : à doses de 1100 & 2200 mg/kg/j, aucune induction de tumeur (NCI, 1979) [2]
Légère augmentation (non significative) des tumeurs hépatiques chez la souris mâle [6]
Non cancérogène chez le rat mâle (TD50 = 1440 mg/kg/j) [7]

TD(faible) Tératogénicité : -
TD(faible) Reproduction : NOEL = 30 mg/kg de poids corporel [2]
Des effets indésirables sur la reproduction ont été rapportés dans les études de fertilité.

Mutagénicité chez la bactérie : non mutagène [2] (7 tests différents)
Mutagénicité chez les autres microorganismes : non mutagène [2]
Mutagénicité cellules animales : non mutagène (rat, hépatocytes) [2]
Mutagénicité. in vivo : non mutagène à 300 mg/kg poids corporel.

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE

VTR à seuil de dose

Pour la voie orale
Aucune DJT n'est disponible. Le GIDRB a calculé une VTR orale provisoire sur la base d'une étude sur la reproduction chez le rat (56 jours – subchronique).

DJT orale, provisoire = 0,02 mg/kg/jour (par IG DRB, 2007)
Basée sur une LOAEL = 30 mg/kg/j chez le rat (54 jours, ref. 2) avec SF = 1500 (SF=10 pour l'extrapolation inter espèces, SF=10 l'extrapolation intra espèces, SF=5 pour l'extrapolation sur la durée, et SF= 3 pour l'extrapolation de la LOAEL à la NOAEL)[2, 8] : Les effets critiques étaient l'anémie, l'hematopoièse extramédullaire dans le foie pour des doses de 100 et 300 mg/kg/j, et à la plus faible dose une pigmentation marginale de la rate.

Il n'existe **pas de VTR cutanée** pour la m-Toluidine

Il n'existe **pas de VTR inhalation** pour la m-Toluidine.

La VTR orale proposée par le GIDRB est retenue pour les calculs ; elle est basée sur une étude de qualité adaptée, et le facteur de sécurité adopté lui confère un caractère sécuritaire.

VTR sans seuil de dose

Pour la Voie orale : Aucun ERUo n'est disponible

Pour la Voie dermale : Aucun ERUd n'est disponible

Pour l'inhalation : Aucun ERUi n'est disponible

La substance n'est probablement pas cancérigène.

DONNEES ECOTOXICOLOGIQUES

LC_{50}, Poisson :	36,3 mg/l (14 jours) Oryzias [2] 34 mg/l 96 h) [2]
LC_{100}, Poisson	283 mg/l (4 jours)
LC(faible), Poisson :	100 mg/l (4 jours) = LC_{10}

EC_{50}, Daphnies :	0,75 mg/l (48 heures) [2] 3.8 mg/l (24h) [2]
LC(faible), Daphnies :	0,012 mg/l (=EC_{10}, 16 jours)
EC_{50}, Algues :	17.7 mg/l (72h) [2] 66-141 mg/l [3]
EC(faible), Algues	6,8 mg/l (72h) [2]
Daphnia chronic (21 jours) EC_{50}	0,026 mm/l [2] NOEC = 0,01 mg/l [2]
EC_{50}, Bactérie (3 heures) :	437 mg/l.
Bio-, Photodégradation	t/2 = 0,5 an dans les eaux à 5 m de profondeur[2] t/2 dans l'air = 2 h [3] biodégradable à 63% en 28 jours) [3]
Biaccumulation :	BCF = 2 [5]
PNEC	LC faible, Daphnie, 16 jours = 0,012 mg/l, SF = 100 (aucune étude à long terme) PNEC = 0,00012 mg/l.

REFERENCES :

(1) NIOSH Pocket guide: http://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0623.html

(2) OECD SIDS Dossieron m-Toluidine : http://www.chem.unep.ch /irptc/sids/OECDSIDS/108441.pdf

(3) IUCLID Data Sheet. No. 146 (m-Toluidine). 1995.

(4) OSHA http://www.cdc.gov/niosh/pel88/108-44.html

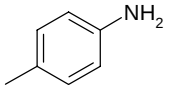
(5) TOXNET HSDB ; http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs +hsdb:@term+@rn+ @rel+108-44-1

(6) EPA HPV dossier: http://iaspub.epa.gov/oppthpv/quicksearch. display?pChem=100726

(7) Carcinogenic Potency Data base (Berkeley: http://potency. berkeley.edu/chempages/m-TOLUIDINE.HCl.html

(8) OEDC SIDS Document on m-Toluidine: : http://www.inchem.org/documents/sids/sids/108441.pdf

7.3.3. p-Toluidine

Formule structurale	N°CAS	Toxicité
 C_7H_9N	106-49-0	Toxique : méthémoglobinémie, cyanose. Carcinogène, mutagène Nocif pour l'environnement.

SYNONYMES :

4-Toluidine, 4-Méthylaniline, 4-Aminotoluène.
1-Amino-4-methylbenzene

UTILISATION :

Matières premières dans la fabrication des pigments et des teintures.

CLASSIFICATION ET ETIQUETAGE :

MAK Commission allemande:	Cancérogène 3B (2003)
EU:	Cancérogène. Chat. 3; T; R23/24/25 Xi; R36 R43 N; R50
ACGIH	Cancérogène chez l'animal (A3) avec aucune revelance chez l'homme.

VALEURS D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE DISPONIBLES AUPRES D'ORGANISATION RECONNUES

ACGIH TLV (TWA) :	2 ppm (8,8 mg/m^3 air) (2001) [4]
MAK allemande:	1 mg/m^3 air (1995)[7]

GRANDEURS PHYSICO-CHIMIQUES CARACTERISTIQUES ET COMPORTEMENT ENVIRONNEMENTAL

Solubilité	7.4 g /l à 20 °C [3]
Masse molaire	107,16 [1]
Densité/eau	1,046 g/cm^3 [2, 6]
Point de fusion	44 °C [2,3]

Point d'ébullition	200 °C (1013 hPa) [2, 3]
Pression de vapeur	0,38 hPa (à 20 °C) [2, 3]
Relative Vapour Density	3,9 [2]
Coefficient de partition	log Pow = 1,39 (expérimentale) [2]
Constante de Henry	0,24 Pa-m^3/mole [3] = 8,2 x 10-5 atm-m^3/mole
Coefficient de partition (octanol / eau)	1,6 [6]
SMILES Code	`CC1=CC=C(C=C1)N`

TOXICOLOGIE :

L'absorption se fait par l'inhalation, les voies gastro-intestinales et la peau. Le métabolisme s'effectue par hydroxylation, suivie d'une conjugaison et d'une excrétion rénale. Le principal métabolite est le 5-méthylaminophénol. La p-toluidine et deux autres isomères présentent des effets toxiques similaires à ceux de l'aniline. Chez l'homme, la p-toluidine peut induire des papillomes de la vessie [5]..

Cancérogénicité :	cancérogène
Mutagénicité :	mutagène in-vitro et in-vivo
Teratogenicity :	tératogène en raison de la méthémoglobinémie
Toxicity pour la Reproduction :	
Effets locaux :	irritant et sensibilisation de la peau [5]
Effets toxiques :	toxicité (effets sur la vessie) hématotoxique (méthémoglobine)

DONNEES TOXICOLOGIQUES :

Les valeurs présentées ci-après, disponibles dans la littérature, sont issues de l'expérimentation toxicologique animale.

TD (faible) subchronique, orale :	13,8 mg/kg poids corporel (4 semaines) NOAEL [3, 6] LOAEL=40 mg/kg (rat, 6 mois oral) [3] NOAEL=150 mg7kg (rat, oral, 2 ans) [3] NOAEL=75 mg/kg (souris, oral, 2 ans) [3]

TD (faible) aiguë, Orale :	-
LD_{50}, orale :	620 mg/kg poids corporel (rat), [3] 656 mg/kg (rat) [3, 6] 1 285 mg/kg (rat) [6] 270 mg/kg poids corporel (lapin) [1]
TD (faible) subchronique, cutanée :	-
TD(faible) aiguë, cutanée :	-
LD_{50}, cutanée :	890 mg/kg de poids corporel (lapin) [1, 3, 6]
LC_{50}, inhalation aiguë:	TD faible = 0,64 mg/l (lacrimation) [3]
TD (faible) cancérogénicité :	25 mg/kg de poids corporel (rat) 3 sur 30 rats mâles ont eu des tumeurs $1/10^6$ = 0,00025 mg/kg/j Pas de cancer détecté sur la peau après une étude sur deux ans chez le rat (dose non spécifiées) [3] Etude orale chez le rat (NCI 1978) à raison de 75 et 150 mg/kg/j, pas de tumeurs observées. NOAEL = 75 mg/kg/j [3, 5] Une étude du NCI (1079) à 150 & 300 mg/kg/j montre des hépatomes (3/17 & 9/18 vs7/99 témoins, les souris femelles sont négatives [3, 5] Une injection sous-cutanée de p-toluidine entraîne une augmentation du nombre de tumeurs chez la souris mâle mais non chez la femelle [3, 4]
TD_{50} (male souris):	Tumeurs hépatiques : 49,1 mg/kg [10]
TD_{50} (female souris):	Tumeurs hépatiques; 256 mg/kg [10]
TD(faible) tératogénicité :	négatif [3]
Toxicité pour la reproduction :	négatif à partir d'une étude à long terme [3]
Mutagénicité chez la bactérie :	non mutagène [3]
Mutagénicité /autres microorganismes :	non mutagène [4]
Mutagénicité cellules animales :	test positif (aberration chromosomique) [3]
Mutagénicité in-vivo :	test positif pour la synthèse d'ADN à 35 mg/kg poids corporel.

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE

VTR à seuil de dose

Pour la voie orale
Aucune DJT pour la p-Toluidine n'est disponible. Le GIDRB a calculé une DJTo provisoire à partir d'une étdude de toxicité orale de 28 jour chez le rat[3, 6] :

DJT orale, provisoire = 0,0014 mg/kg/jour (par IG DRB, 2007)
Basée sur une NOAEL = 13,8 mg/kg/j chez le rat (28 jours, ref. 3, 6) avec une SF de 10000 (SF=10 pour l'extrapolation inter espèces, SF=10 pour l'extrapolation intra espèces, SF=10 pour l'extrapolation sur la durée, 10 pour le potentiel cancérigène). (Etude IBTL, 1973) [3]. Des groupes de 10 mâles et 10 femelles rats ont été exposés à un regime alimentaire comportant des doses correspondant à 0 ; 13,8 ; 66,8 ; 125,7 mg/kg/j). Les seuls effets critiques étaint une légère augmentation pondérale du foie.

Pour la voie cutanée
Aucune DJT n'est disponible pour la p-Toluidine.

Pour la voie inhalation :
Aucune DJT n'est disponible pour la p-Toluidine.

La VTR orale proposée par le GIDRB est utilisée pour les calcusl de risques ; elle est basée sur une étude de 28 jours sur des rats, avec effets critiques sur le foie.

VTR sans seuil de dose

Pour la voie orale
ERUoral = 0.19 $(mg/kg/j)^{-1}$ (par RAIS, HEAST, 2005).
Les données de base ne sont pas connues.

Pour la voie cutané

Aucun ERU cutané n'est disponible.
Pour l'inhalation
Aucun ERUi n'est disponible.

L'ERU oral cité par le RAIS est retenu dans les calculs, bien que les données de base ne soit pas publiées.

DONNEES ECOTOXICOLOGIQUES:

LC_{50}, Poisson :	132 mg/l [3] 149 & 171 pour le Pimephaes [3, 6] NOEC = 59.5 mg/l [3]
LC(faible), Poisson :	50 mg/l
LC_{50} Poisson chronique (14 j) :	10,7 mg/l [3, 6]
Eco (Brachdanio, 48 h)	50 mg/l [6]
LC50, Daphnies :	0,12 / 0,6 mg/l [3]
LC(faible), Daphnies :	0,002 mg/l / 1,6 mg/l(= EC0) [6]
EC_{50}, Algues :	62,9 mg/l (48h)(scenedesmus) [3] EC3 (96h) : 8,0 mg/l [3]
EC(faible), Algues	inférieure à 8 mg/l [6]
EC_{50}, Bactérie :	100-150 mg/l (24 h) [3].
EC_{50} (3 h, bacteria)	100 mg/l [6]
Bio-, Photodegradation :	t/2 = 2,9 h [3, 6] Biodégradable, OECD 301 C (supérieur à 30% en 14 j) Biodégradable, OECD 302 B (supérieur à 95% en 5 j) [3, 6]
Bioaccumulation:	BCF = 2.35 – 13 (poisson) [3]
PNEC aqua:	0,00012 mg/l [3](daphnies) et SF=1000
PNEC	LC0, Daphnies = 0,002 mg/l, SF = 10, PNEC = 0,0002 mg/l.

REFERENCES :

(1) NIOSH Pocket guide: http://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0624.html

(2) ICSC International Safety Card:
http://www.cdc.gov/niosh/ipcsnitl/nitl0343.html

(3) OECD-SIDS Initial Assessment Report for SIAM 21 (2005): p-Toluidine.
http://www.inchem.org/documents/sids/sids/106490.pdf

(4) ACGIH documentation on p-Toluidine (2001)

(5) German MAK Documentation on p-Toluidin (1990)

(6) IUCID Data Sheet (106-49-0). 1995.

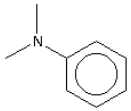
(7) MAK Documentation p-Toluidine (1995 http://www.umwelt-online.de/recht/t_regeln/trgs/trgs900/901/an65.htm

(8) NIOSH Pocket Guide for p-Toluidine:
http://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0624.html

(9) NIOSH RTECS p-toluidine : http://www.cdc.gov/niosh/rtecs/xu3010b0.html

(10) Carcinogenicita Potency Database : p-toluidine:
http://potency.berkeley.edu/chempages/p-TOLUIDINE.HCl.html

7.3.4. N,N-Diméthylaniline

Formule structurale	N°CAS	Toxicité
 $C_8H_{11}N$	121-69-7	Cancérogène, mutagène, toxique pour le sang (méthémoglobinémie, cyanose, effets sur le système nerveux central) Toxique pour l'environnement

SYNONYMES :

(Diméthylamino)benzène, Diméthylaniline, Diméthylphénylamine
UN 2253

UTILISATION :

Colorant, solvant

CLASSIFICATION ET ETIQUETAGE :

EU Classifichation	Cancérogène. Chat. 3; R40 - T; R23/24/25 - N; R51-53
US EPA :	données inadéquates pour la classification. (groupe D) [8]
IARC (1993)	Groupe 3 [11] données inadéquates pour la classification chez l'homme et preuves limitées chez l'animal.

VALEURS D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE DISPONIBLES AUPRES D'ORGANISATION RECONNUES

ACGIH TLV (TWA) :	5 ppm (1999) = 25 mg/m^3 air [1]
OSHA PEL:	5 ppm (1994) [1]
EU- TWA :	5 ppm (1999)
TWA (CH)	5 ppm (25 mg/m^3 air) (1999) [1]

GRANDEURS PHYSICO-CHIMIQUES CARACTERISTIQUES ET COMPORTEMENT ENVIRONNEMENTAL

Solubilité	1 454 mg/l (20 °C) [5]
Masse molaire	121,18 [1]
Densité/eau	0-96 [2]
Point de fusion	2,45 °C [2]
Point d'ébullition	194 °C, 760 mm Hg) [2]
Pression de vapeur	1 mm Hg (29 °C), 0.67 hPa (20°C) [2]
Coefficient de partition	log Pow = 2,31 [5]
Constante de Henry	5,68E-05 atm-m^3/mole [5]
SMILES Code	CN(C)C1=CC=CC=C1

TOXICOLOGIE :

N,N'-Dimethylaniline est considérée moins toxique que l' aniline[8].

Cancérogénicité : cancérogène chez l'animal
non classifiable en tant que cancérogène humain.

Mutagénécité : mutagène

Tératogénicité : non tératogène

Toxicité vis à vis de la reproduction : aucun effet toxique sur la reproduction

Effets locaux : irritant pour la peau et les yeux.
Pas de sensibilisation cutanée

Effets toxiques : effets sur le foie, méthémoglobinémie, cyanose, paralysie, maux de tête et convulsions [8]
liaison faible à l'hémoglobine :
HBI = 11,4 [13]

VALEURS TOXICOLOGIQUES :

TD(faible) Subchronique, Orale :	30 mg/kg/j (rat, 90 jours, orale) = LOAEL 22,32 mg/kg/j (souris, gavage, 90 jours) Pour l'exposition humaine LOAEL (splénomégalie, hémosidérose) [3] 361 mg/kg (90 jours, rat) [1] 180 mg/kg (90 jour souris) [1]
TD (faible) aiguë, orale :	100 mg/kg (rat), 350 mg/kg (souris) 50 mg/kg poids corporel (humain) [1, 5]
LD_{50}, orale :	1 410 µL/kg de poids corporel (rat) [1] [4] 951 mg/kg (rat) [1,5] 1 375 / 1500 mg/kg (souris) [5]
TD (faible) subchronique, cutanée :	-
TD (faible) aiguë, cutanée :	1 100 mg/kg (lapin) Supérieur à 20 000 mg/kg (cobaye) [1]
LD_{50}, cutanée :	1 692 mg/kg (lapin) 1770 mg/kg (lapin) [5]
LC_{50}, inhalation:	250 mg/m^3 air (4h, rat) [1,5] Supérieur à 5,1 mg/l (4h, rat), LC(faible) 0,25 mg/l [5]
TD (faible), inhalation, subchronique :	0,3 mg/m^3 air /24h / 13 semaines, rat [1] Méthémoglobinémie, effet sur le SNC 4 mois rat/5h/j, 6j/semaines, 0, 0.11, 0.001 mg/l.: méthémoglobinémie, anémie. LOAEL = 0,001 mg/l [5] 100 j rat, 24h/j, 7j/s: NOAEL = 0,005 mg/m^3 air [5]
TD (faible) cancérogénicité :	3 mg/kg/j (orale, rat) = NOAEL 22 mg/kg/j (rat, oral) = LOAEL[1] 0, 3, 30 mg/kg/j gavage (rat) 2-ans. Carcinogène : sarcome de la rate[6] La même étude chez la souris est négative Rats mâles : (3/50 sarcomes vs 0/50) : Métamorphoses des graisses et fibroses des tissues de la rate à hautes doses (m & f rats) [6]

	TD50 (rat mâles) : 125 mg/kg poids corporel [12]
TD (faible) tératogénicité :	non tératogène (souris) [5, 8, 9]
Mutagénécité chez les bactéries :	négatif (test d'Ames) [6]
Mutagénicité/cellules animales :	mutagène chez la souris lymphomes [1] Clastogène pour les cellules CHO [1] Positif au test SCE[1]
Mutagène in vivo :	mutagène (dosage à l'ADN i.p.) : test d'élution alcaline ADN [1] Mutagène, aberrations chromosomiques [1]

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE

VTR à seuil de dose

VTR orale à seuil :

<u>DJT Orale : = 0,002 mg/kg/jour</u> (US EPA, IRIS) (1988) [14]
Déterminée à partir d'un LOAEL = 22,32 mg/kg (subchronique, orale, souris), avec un SF 10'000 (10 pour l'extrapolation interespèces, 10 pour la variabilité intra-individuelles, 10 pour l'utilisation de la LOAEL à la place de la NOAEL, 10 pour l'extrapolation sur la durée de l'étude).
Et sur la base d'une étude de 90 jours sur des souris avec LOAEL = 31,25 mg/kg/j avec spleenomégalie, cyanose, modification de l'activité motrice, et hémosidérose. Le calcul intègre un SF=10000.

<u>DJT cutanée provisoire = 0,001 mg/kg/jour (par</u> IRIS, RAIS (1988) [14]
à partir de la DJT Orale et un facteur d'absorption orale de 0,5.

DJT inhalation à seuil : Aucune VTR inhalation n'a été déterminée

Les VTR orale et dermale de l'US-EPA sont retenues pour les calculs. Les données de base sont adaptées mais de confiance moyenne.

Aucune VTR inhalation n'a été publiée, et aucune donnée n'est disponible pour calculer une telle valeur.

VTR sans seuil de dose

Aucun ERU n'est disponible pour la voie orale
En se basant sur la TD_{50} (oral) proposée par la base de données sur la puissance carcinogène (152 mg/kg/j [12]), un risque cancer peut être calculé :
Risque de cancer à 10^{-4}: 0,034 mg/kg/j
à 10^{-5}: 0,0034 mg/kg/j
à 10^{-6}: 0,00034 mg/kg/j

Aucun ERU cutané n'a été déterminé.

Aucun ERU inhalation n'a été déterminé.

Aucun ERU n'a été publié parun organisme reconnu, et l'on ne dispose pas de données permettant d'un calculer.

ECOTOXICCOLOGIE :

LC_{50}, Poisson :	52,5-78,2 mg/l (96 h) Pimephales [5]
LC (faible), Poisson :	NOEC= 0.049 mg/l (œufs fertilisés) [5]
LC_{50}, Daphnie :	5 mg/l (48 h) [5]
LC (faible), Daphnie :	NOEC = 0,8 mg/l [5]
LC_{50} , Chaetogammarus :	38 mg/l (96h) , NOEC= 10 mg/l (96h) [5]
EC_{50}, Algues :	350 mg/l (72h) Scenedesmus subsp. [5]
EC (faible), Algues	210 mg/l [5]
EC_{50}, Bactéries :	100 mg/l (3h) [5]
Bio-, Photodegradation :	biodégradable en condition aérobies (75% in 28 jours (EU Dir. C.7) [5] Photodégradable. : t/2 = 1.2 jours [5]
Bioaccumulation :	BCF= 3-13 / 6.8 (Carassius, Oryzias) [5]

Charge principale (Rhin, Main) 1989 : 0.05 – 0.27 µg/l [5]

PNEC	NOEC (Poisson, embryons) = 0,049 mg/l, (espèces sensibles) SF=100 (100 pour la manque d'études chroniques) PNEC = 0,00049 mg/l.

REFERENCES :

(1) HAZARD.COM http://hazard.com/msds/tox/tf/q11/q842.html

(2) INCHEM IPCS: http://www.inchem.org/documents/icsc/icsc/eics0877.htm

(3) US EPA IRIS : http://cfpub.epa.gov/iris/quickview.cfm?substance_nmbr=0229 (4) US EPA IRIS (2): http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~0wLvN6:1

(5) IUCLID Data Set on 121-69-7 (2000) : http://ecb.jrc.it/IUCLID-DataSheets/121697.pdf

(6) CHEMIDPLUS: http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/ProxyServlet?objectHandle=DBMaint&actionHandle=default&nextPage=jsp/chemidlite/ResultScreen.jsp&TXTSUPERLISTID=000121697

(7) TOXNET CCRIS : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+ccris:@term+@rn+121-69-7

(8) TOXNET HSDB : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+hsdb:@term+@rn+@rel+121-69-7

(9) EPA HPV Informatio System (USA) : http://iaspub.epa.gov/oppthpv/quicksearch.display?pChem=100725N,N-

(10) NTP Data Base: http://ntp-apps.niehs.nih.gov/ntp_tox/index.cfm?fUtilisationaction=ntpsearch.searchresults&searchterm=121-69-7

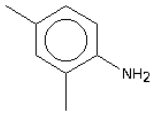
(11) IARC Monograph vol 57 (1993): http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol57/volume57.pdf

(12) Carcinogenicity Potency Database (Berkeley) http://potency.berkeley.edu/chempages/N%2CN-DIMETHYLANILINE.html

(13) Birner, G & Neumann, HG. (1988). Biomonitoring of aromatic amines II: Hemoglobin binding of some monocyclic aromatic amines. Arch. Toxicol. 62, 110-115.

(14) ES-EPA (IRIS) : http://www.epa.gov/ncea/iris/subst/0229.htm

7.3.5. 2,4-Diméthylaniline

Formule structurale	N°CAS	Toxicité
 $C_8H_{911}N$	**91-66-7**	Carcinogène pour l'animal, mutagène [1] Toxique pour le sang Toxique pour l'environnement

SYNONYMES :

2,4-xylidine, m-xylidine,
1-Amino-2,4-diméthylbenzène, 4-Amino-1,3-diméthylbenzène,
4-Amino-1,3-xylène, 2,4-Diméthylbenzèneamine, 2-Methyl-p-toluidine.

UTILISATION :

Intermédiaire dans la synthèse de colorants, des pesticides et de produits pharmaceutiques.

CLASSIFICATION ET ETIQUETAGE :

IARC	non classifiable comme carcinogène humain (groupe 3) [3, 4]
ACGIH (USA):	carcinogénicité pour l'animal confirmée (A3) [3]
MAK allemande :	Groupe de carcinogénicité 2 dans TRGS 500 [5]
DECOS (autorités de santé néerlandaises)	non classifiable comme carcinogène humain (2002) basé sur des preuves inappropriées chez l'animal [7]
Health Canada:	A3 carcinogène (tous isomères) 2006
Classification UE	Symbole : T, N, R: 23/24/25-33-51/53 (tentative) [11]

LIMITES D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE: :

ACGIH TWA	0,5 ppm = 2,5 mg/m^3 air (2000) provisoire

SUWA Suisse:	2 ppm (= 10 mg/m3 air) (2007) pour tous les isomères
UK OEL (8h-TWA)	2 ppm (= 10 mg/m^3 air)

GRANDEURS PHYSICO-CHIMIQUES CARACTERISTIQUES ET COMPORTEMENT ENVIRONNEMENTAL

Solubilité	6 070 mg/l (25°C) [1]
Masse molaire	121,18 [11]
Densité/eau	0,9723 (à 4°C) [3]
Point de fusion	-14.3 °C [1]
Point d'ébullition	214 °C [1]
Pression de vapeur	0,133 mm Hg (25°C) [1], 0.10 hPa (25°C) [11]
Coefficient de partition	log Pow = 1,68 (mesuré) [1]
Constante de Henry	2.5 x 10^{-6} atm-m^3/mole [1]
SMILES Code	`CC1=CC(=C(C=C1)N)C`

TOXICOLOGIE :

La 2,4-xylidine est principalement oxydée en acide 3-méthyl-4-aminobenzoïque dans le foie après absorption orale, dermale ou inhalation, mais excrétée principalement dans l'urine sous forme de produit inchangé, elle entraîne une cholangiofibrose hépatique, une prolifération dans les voies biliaires et des foyers d'hyperplasie et de dégénérescence cellulaire chez le rat. La demi-vie chez le rat est seulement de 90 minutes. [3]

Cancérogénicité :	cancérogène chez l'animal,
Mutagénécité :	mutagène "in vitro"
Tératogénicité :	potentiellement tératogène

Toxicité vis à vis de la reproduction : données non disponibles

Effets locaux :	irritant pour la peau et les yeux, et les voies respiratoires [3]
Toxicité :	formation de méthémoglobine [5], néphrotoxicité, effets sur le sang.

DONNEES TOXICOLOGIQUES :

TD(faible) subchronique, orale :	inférieure à 19 mg/kg pc (rat) = LOAEL (6-mois) Etude de 28 jours chez le chien (orale) met en évidence une NOAEL de 2 mg/kg pc [3], avec effets hépatiques 6 mois chez le rat, voie orale : NOAEL inférieure à 10 mg/kg/j avec effets sur le foie et les reins [5]
TD(faible) aiguë, orale :	150 mg/kg pc
LD_{50}, orale :	467 mg/kg pc (rat)[1], 250 mg/kg (souris)[1]
TD(faible) subchronique, cutanée :	-
TD(faible) aiguë, cutanée :	-
LD_{50}, cutanée :	-
LC_{50}, Inhalation :	149 ppm = 738 mg/m^3 air (souris) [1] 1,53 mg/l (4h, rat), convulsions [3]
LC(faible), inhalation	rat 28 jours , 4h/j, NOAEL= 0,03 mg/l [3]
TD (faible) cancérogénicité :	Souris, régime sur 18 mois (6 & 12,5 mg/kg/j) n'a pas provoqué de tumeur (=NOAEL) [3] Souris femelles, voie orale, 18 mois : tumeurs pulmonaires (US EPA, 1987) [9] 13,9 & 29,3 mg/kg/j doses orales, tumeurs : Contr.5/22 (22.7%), faible 5/1 (27,7%), élevé 11/19 (57,8%). TD50 = 12.4 mg/kg/j [10]
TD(faible) tératogénicité :	le composé est tératogène pour les embryons de Xenopus dans l'eau [3]
Mutagénécité chez les bactéries :	mutagène (test de Ames) [2] Test Rec (B. subtilis) positif [3]
Mutag. Cellules animales :	mutagène au test UDS hépatocytes [2] Aberrations chromosomiques : positif [2]
Mutag. "in vivo" :	inhibition de la synthèse de l'ADN testiculaire chez la souris après traitement oral [7]

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCES

VTR A SEUIL DE DOSE

Voie orale (effets à seuil) : aucune VTR orale n'a été proposée par les autorités de réglementation ou les organismes reconnus. Le GIDRB a donc calculé sa propre valeur VTR provisoire.

DJT orale provisoire : 0,002 mg/kg/jour (par GI DRB, 2007)
Déterminée par le GIRDB à partir d'un LOAEL = 19 mg/kg (subchronique, orale, rat) [5], FS = 10000 (10 pour l'extrapolation inter-espèce du rat à l'homme, 10 pour les sous-populations sensibles, 10 pour l'extrapolation de LOAEL à NOAEL, 10 pour la durée). Autre étude de toxicité orale de 28 jours sur des rats, avec des doses de 0, 10, 50, 250 mg/kg/j (selon le guide OECD 407) : NOAEL=10 mg/kg/j, avec effets sur le sang, la rate, hemosiderose, hemotopoïese extramedullaire, hyperhémie de la rate.. L'étude est de bonne qualité.

Voie dermale (effets à seuil) : aucune VTR dermale n'a été proposée par les autorités de réglementation ou les organismes reconnus et il n'existe pas de données adaptées pour en calculer une.

Voie inhalation (effets à seuil) : aucune VTR Inhalation n'a été proposée par les autorités de réglementation ou les organismes reconnus. Par conséquent, le GIDRB a calculé sa propre valeur VTR provisoire :

DJT inhalation provisoire = 0,006 mg/m^3 (par IG DRB, 2007)
Basé sur une étude d'inhalation de 28 jours chez le rat, avec une NOAEL = 30 mg/m^3 air [3], et l'application d'un SF = 5000 (10 pour l'extrapolation inter-espèces, 10 pour la variabilité intra-individuelle, 10 pour l'ajustement par rapport au temps (28 j à plusieurs années), et 5 pour l'ajustement de l'exposition quotidienne (non connue dans l'étude).
DJT inhalation , provisoire = 0,006 mg/m3 air (par IG DRB, 2008)
Transposition de la VTR orale : 0.002 x 60 x 1/20 = 0,006 mg/m3 air

La DJT orale proposée par le GIDRB est retenue dans les calculs. Les données proviennent d'une étude de bonne qualité et le facteur de sécurité SF =10000 la rend très sécuritaire.

La DJT inhalation calculée par le GIDRB par transposition de la VTR orale coincide avec la valeur calculée à partir d'une étude, de médiocre qualité, sur l'exposition de rats par inhalation. Elle n'intervient en pratique pas dans les calculs d'expostion puisque les substances peu volatiles (H < 1 Pa.m3/mol) ne sont pas prises en compte.

VTR SANS SEUIL DE DOSE

Pour la voie orale (sans seuil)
Aucun ERUo n'a été proposé par les autorités de réglementation ou les organismes reconnus.
Sur la base de la TD50 = 12,4 mg/kg/j [10] de la banque de données de la puissance carcinogène de Berkeley, le risque de cancer particulier peut être calculé :

Risque de cancer à	10^{-4}:	0,0025 mg/kg/j
	10^{-5}	0,00025 mg/kg/j
	10^{-6}	0,000025 mg/kg/j

Pour la voie dermale (sans seuil) : Aucun ERUd n'a été proposé par les autorités de réglementation ou les organismes reconnus

Pour la voie inhalation (sans seuil) : Aucun ERUi n'est disponible

Aucun ERU n'est disponible pour les calculs de risques, et l'on ne dispose pas de données toxicologiques adaptées pour établir de telles valeurs.

DONNEES ECOTOXICOLOGIQUES :

LC_{50}, Poisson :	17 mg/l 98 mg/l (48 h) (carp) [8]
LC(faible), Poisson :	-
LC_{50}, Daphnie :	12 mg/l, 9,9 mg/l (48 h) [8], ECo = 0,39 mg/l
LC(faible), Daphnie :	Reproduction, 21 jours : 0,016 mm/l NOEC[6]
EC_{50}, Algues :	1,8 mg/l Selenastum [6] 5 mg/l Scenedesmus) = LOEC [8]
EC(faible), Algues	-
Biodégradation :	biodégradable (33-35 % in 28 jours)
EC50, Bactéries :	350 mg/l.(24h) [6]
Bio-, photodégradation :	biodégradable (33-35% in 28 jours)
Bioaccumulation:	BCF = 11 [3]
Seuil olfactif :	0,024 mg/m^3 air (humains) [5]
PNECeau	NOEC, 21 jours, daphnie = 0,016 mg/l SF = 100 (pour l'absence d'études à long terme chez d'autres espèces) PNEC`= 0,00016 mg/l.

REFERENCES :

(1) CHEMIDPLUS 2,4-Dimethylaniline : http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/ProxyServlet?objectHandle=DBMaint&actionHandle=default&nextPage=jsp/chemidlite/ResultScreen.jsp&TXTSUPERLISTID=000095681

(2) TOXNET CCRIS : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+ccris : @term+@rn+95-68-1

(3) TOXNET HSDB : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+hsdb : @term+@rn+@rel+95-68-1

(4) IARC Monographs vol 16, 2,4-Xylidine hydrochoride. http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol16/volume16.pdf

(5) Toxikologische Bewertung 2,4-Xylidine , BCI (1993): http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~oW8qPz:1

(6) Xylidines Beratergremium fuer umweltrelevante Altstoffe (BUA) Vol:161 (1997) 201: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~oW8qPz:2

(7) **Xylidine (isomers). Evaluation of the carcinogenicity and genotoxicity.** Dutch expert committee on occupational standards (DECOS). Health Council of the Netherlands (Gezondheidsraad) Vol:10 OSH (2002) 45 http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~oW8qPz:4

(8) PAN Pesticide Database: http://www.pesticideinfo.org/List_AquireAll.jsp?Rec_Id=AQ857

(9) TOXNET CCRIS 2,4-xylidine hydrochloride: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+ccris:@term+@rn+21436-96-4

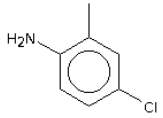
(10) Carcinogenicity Potency Database: http://potency.berkeley.edu/chempages/2%2C4-XYLIDINE.HCl.html

(11) IPCS Inchem, 2.4-xylidine: http://www.inchem.org/documents/icsc/icsc/eics1562.htm

(12) IUCLID Data Set: http://ecb.jrc.it/esis/. http://ecb.jrc.it/IUCLID-DataSheets/91667.pdf

7.4. Autres amines

7.4.1. 4-chloro-2-méthylaniline

Formule structurale	N°CAS	Toxicité
 C_7H_8ClN	95-69-2	Probablement cancérogène pour l'homme

SYNONYMES :

4-Chloro-o-toluidine, 2-Amino-5-chlorotoluène, 2-Chloro-4-méthylaniline.

UTILISATION :

Matière Première utilisés comme intermédiaire dans la production de colorants, pigments et produits chimiques. C'est une impureté du pesticide chlordiméforme [(1)].

CLASSIFICATION ET ETIQUETAGE :

IARC	Carcinogène (carcinogène humain. 1990) [(6)]
US-EPA (NTP)	On peut raisonnablement prévoir un effet carcinogène pour l'être humain (1988), classe de cancer B2 (2006) [(3)]
UE :	Cat. carc. 2 ; R45 cat. muta. Cat. 3; R68 T; R23/24/25 N; R50-53 (2002)
Classe de danger allemande pour le milieu aquatique :	WGK 3 dangereux pour l'environnement
Californie Proposition 65:	Peut provoquer le cancer chez l'homme (1990) [(11)]

LIMITES D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE:

MAK TRK allemande	0,01 mg/m^3 air (éliminé 2003)[(2)]→ Humain Carcinogène (2003)
Suisse (SUWA, 2000):	12 mg/m^3 air valeur MAK-TWA

GRANDEURS PHYSICO-CHIMIQUES CARACTERISTIQUES ET COMPORTEMENT ENVIRONNEMENTAL

Solubilité	954 mg /l à 25 °C [(4)]
Masse molaire	141,60 [(7)]
Densité/eau	-
Point de fusion	27- 30 °C (liquide) [(1, 4, 7)]
Point d'ébullition	241-244 °C [(1,4, 7)]
Pression de vapeur	0,041 mm Hg (25°C) [(4)]
Coefficient de partition	log Pow = 1,14
Constante de Henry	1,99 x 10^{-6} atm-m^3/mole [(4)]
SMILES Code	CC1=C(C=CC(=C1)Cl)N

TOXICOLOGIE :

Les preuves de carcinogénicité pour l'être humain sont limitées [(1)] (cancer de la vessie). Le composé est bien absorbé et excrété principalement dans l'urine sous forme de N-formyl-4-chloro-o-toluidine (81.9%) [(6)].

Cancérogénicité :	probablement cancérogène pour l'homme (IARC Group 2A)
Mutagénicité :	mutagène (+ DNA-adducts)
Tératogénicité :	non tératogène
Toxicité vis à vis de la reproduction :	non toxique
Effets locaux :	irritant, aucune sensibilisation
Effets toxiques :	méthémoglobine, cyanose. cancer de la vessie, hématurie [(6)]

DONNEES TOXICOLOGIQUES :

TD(faible) subchronique, orale :	LOAEL = 50 mg/kg (rat, 60 jours orale)[12] étude de 49 jours chez le rat : NOAEL= 100 mg/kg/j étude de 49 jours chez la souris : NOAEL= 100 mg/kg/j [12]
TD(faible) aiguë, orale :	80 mg/kg pc (=NOAEL) 310 mg/kg (chat) [4]
LD_{50}, Orale :	560 - 860 mg/kg pc (rat) [12] 1058 mg/kg (rat) [4] 680-720 mg/kg pour la souris [12]
TD(faible) subchronique, cutanée :	-
TD(faible) aiguë, cutanée :	-
LD_{50}, cutanée :	1 800 mg/kg pc (rat)
TD (faible) cancérogénicité :	NOEL = 0,15 mg/kg/j, LOAEL = 1,5 mg/kg/j. Carcinomes de la vessie observés chez les ouvriers manipulant le composé [6, 8] Etude sur la souris : carcinogène [6, 8] hémangio-endothéliome chez 8 souris sur 50 (16 %), Risque cancérogène ($1/10^6$) égal à 0,00001 mg/kg/j. Doses de 185 & 750 mg/kg pour les souris mâles et de 62 & 250 mg/kg/j pour les femelles. Etude chez le rat: pas de tumeurs [1, 6, 8, 9] TD50 (souris) 25,8 mg/kg/j(souris mâles et femelles)[10] de plusieurs études TD50 (souris mâles et femelles, tumeurs du système vasculaire) : 15,4 mg/kg/j [10, 12] Puissance de cancer = 0,27 mg/kg/j (OEHHA) pour risque de 10^{-5}, niveau pas de risque significatif = 3,3 µg/personne/j [11]
TD(faible) Tératogénicité :	-

Mutagénicité Bactérie :	positif dans le test de Ames [5]
Mutagène /cellules animales :	Ruptures de brins d'ADN sur les cellules CHO [6] Induction de SCE dans les cellules CHO [6] Induction d'aberration chromosomique dans les cellules de mammifères [6]
Mutagène in vivo :	pas de translocation héréditaire chez la souris mutations létales dominantes chez la souris, par d'aberrations chromosomique chez la souris, mais mutations chez la souris après 100 mg/kg (orale) [6] Formation de rupture de l'ADN chez l'être humain et les rongeurs [8]

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCES

VTR A SEUIL DE DOSE

VTR orale à seuil : aucune VTR n'a été publiée par les organismes reconnus

DJT orale provisoire = 0,01 mg/kg/j (par GI DRB, 2008)
Basée sur une étude de toxicité orale de 60 jours sur des rats. LOAEL= 50 mg/kg/j avec des effets sur le sang, le foie et les reins, incluant la formation de methemoglobine[12]. Un SF =5000 a été appliqué (10 pour l'extrapolation inter-espèces, 10 pour les sous-populations humaines sensibles, 10 pour l'extrapolation des durées, et 5 pour la qualité médiodre des données).

DJT dermale (à seuil) : pas de VTR proposée par les organismes reconnus ou les autorités de réglementation.

DJT cutanée = 1,16 mg/kg/jour (RAIS, 2002) [13]
Valeur calculée ; données de base non publiées

DJT inhalation (à seuil) : pas de VTR inhalation proposée par les organismes reconnus ou les autorités de réglementation.

La VTR orale proposée par le GIDRB est très sécuritaire (SF= 10000) ; elle est retenue pour les calculs de risques.

En l'absence d'autres données, la DJT dermale citée par le RAIS est retenue pour les calculs, bien que les données de base ne soient pas connues, et qu'elle diffère beaucoup de la VTR orale calculée par le GIDRB.

Aucune VTR inhalation n'a été publiée, et le GIDRB n'a pas calculé de valeur en l'absence de données adaptées et compte tenu de la faible volatilité de la substance.

VTR A SEUIL DE DOSE

Par la voie orale :

Slope Factor oral = 0,58 (mg/kg/j)$^{-1}$ (par RAIS, 2002) [13].
Le risque de cancer est basé sur la valeur TD50 la plus faible publiée par la base de données de puissance carcinogène (Berkeley) : 25,8 mg/kg/j [10, 12] (tumeurs vasculaires chez la souris mais pas chez le rat)

Risque particulier de cancer :	10^{-4}	0,0051 mg/kg/j
	10^{-5}	0,00051 mg/kg/j
	10^{-6}	0,000051 mg/kg/j

L'OEHHA a calculé un niveau "sans risque significatif" de 0,0033 mg/personne/j qui correspond à unrisque particulier de cancer de 10^{-4} [10]

Le RAIS a calculé un "Oral Unit Risk" = 0,016 (mg/l)$^{-1}$ pour l'eau de boisson.[13]

Par la voie dermale : aucun ERU dermal n'est proposé par les organismes reconnus ou les autorités de réglementation.

Par la voie inhalation : aucun ERU inhalation n'est proposé par les organismes reconnus ou les autorités de réglementation.

L'ERU oral du RAIS est retneu pour les calculs ; les données utilisées sont basées sur une étude de carcénogénicité adaptée.

Aucun ERU n'a été établi par une autorité compétente pour la voie cutanée et l'inhalation, et l'on ne dispose pas de données toxicologiques adaptées pour établir de telles valeurs.

DONNEES ECOTOXICOLOGIQUES:

LC_{50}, Poisson :	0,55 mg/l (calculé)
LC (faible), Poisson :	-
LC_{50}, Daphnie :	0,21 mg/l (calculé)
LC (faible), Daphnie :	-
EC_{50}, Algue :	5,08 mg/l- (calculé)
EC (faible), algue	> 100 mg/l
EC_{50}, bactérie :	> 100 mg/l.
Bio-, photodégradation :	Demi-vie de photodégradation dans l'air = 9h [7]
Bioaccumulation :	BCF = 11 (7.7-12) [7]
PNEC	LC50, aphnies = 0,21 mg/l, SF = 1 000 (pour l'absence d'étude à long terme chez aucune espèce) PNEC = 0,00021 mg/l.

RÉFÉRENCES :

(1) NTP Substance Profills p-chloro-o-toluidine: http://ntp.niehs.nih.gov /ntp/roc/eleventh/profiles/s043pcot.pdf

(2) Gefahrstoffdaten: http ://www.gefahrstoffdaten.de/95-69-2_1003.htm

(3) RAIS, MetaData: http://rais.ornl.gov/cgi-bin/tox/metadata

(4) TOXNET, CHEMIDPLUS 4-chloro-o-toluidine: http://chem.sis.nlm.nih.gov /chemidplus/ProxyServlet?objectHandle=DBMaint&actionHandle=default&nextPage=jsp/chemidlite/ResultScreen.jsp&TXTSUPERLISTID=000095692

(5) TOXNET CCRIS 4-chloro-o-toluidine: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+ccris:@term+@rn+95-69-2

(6) Stasik, MJ. (1988). Carcinomas of the urinary bladder in a 4-chloro-o-toluidine cohort. Int Arch Occup Environ Health. 1988;60(1):21-4

(7) TOXNET HSDB (95-69-2): http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis /search /r?dbs+hsdb:@term+@rn+@rel+95-69-2

(8) IARC Monographs vol 48; 1990, p 123-138. http: // monographs .iarc.fr/ENG/Monographs/vol48/volume48.pdf

(9) TOXNET HSDB 4-chloro-o-toluidine HCl: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~wpc1rA:2

(10) Carcinogenic Potency Database (Berkeley) 4-chloro-o-toluidine –HCl : http://potency.berkeley.edu/chempages/4-CHLORO-o-TOLUIDINE.HCl.html

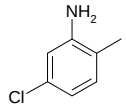
(11) Reproductive and Cancer Hazard Assessment Section, Office of Environmental Health Hazard Assessment (OEHHA), California Environmental Protection Agency (2002) http://www.oehha.ca.gov/prop65/crnr_notices /pdf_zip/pchlorotoluidinensrl%20_aug%202002.pdf

(12) NTP: TR-165 Bioassay of 4-Chloro-o-toluidine Hydrochloride for Possible Carcinogenicity (CAS No. 3165-93-3: http://ntp.niehs.nih.gov/index.cfm?objectid=0705543A-DC05-D200-FD4D821B86543442. http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/LT_rpts/tr165.pdf

MAK-Evaluation. Deutsche Forschungsgemeinschaft. 4-Chloro-o-toluidin (95-69-2) (2001)

(13) RAIS Metadata : http://rais.ornl.gov/cgi-bin/tox/TOX_9801

7.4.2. 5-Chloroaminotoluène

Formule chimique	N°CAS	Toxicité
 C_7H_8ClN	95-79-4	Probablement cancérogène pour l'homme, Méthémoglobine, effets sur la rate, Cancer des vaisseaux sanguins

SYNONYMES :

5-chloro-2-méthylaniline
5-Chloro-o-toluidine
1-Amino-3-chloro-6-méthylbenzène
2-méthyl-5-chloroaniline

UTILISATION :

Produit chimique intermédiaire dans la production de colorants, de pigments et de produits pharmaceutiques.

CLASSIFICATION ET ETIQUETAGE :

IARC (2000):	Groupe 3 : non classifiable comme cancérogène humain Preuve limitée pour la cancérogénicité animale [7]
UE :	Non classifié et étiqueté Canc. Cat. 2; R45 Muta. Cat. 3; R68 T; R23/24/25 N; R50-53 (2002) *par analogie avec le 4-Chloro-o-toluidine*

LIMITES D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE :

MAK TRK allemande	0,01 mg/m^3 air (éliminé 2003)[2]→ humains Cancérogène (2003)
Suisse (SUWA, 2000) :	12 mg/m^3 air valeur MAK-TWA

Les deux valeurs proviennent de la 4-chloro-o-toluidine.

GRANDEURS PHYSICO-CHIMIQUES CARACTERISTIQUES ET COMPORTEMENT ENVIRONNEMENTAL

Solubilité	832 mg/l (25°C) [1]
Masse moléculaire	141,6 g/mole [4]
Point de fusion	26 °C [1]
Point d'ébullition	239 °C [1]
Pression de vapeur	0,041 mm Hg (25°C) [1]
log Pow	2,27- 2,58 [1, 4]
Constante de Henry	1,56 E-06 atm m^3/mole (25°C) [1]
Formule	C1(C(CCC(C1)CL)C)N
Demi-vie atmosphérique	3,2 heures [4]

TOXICOLOGIE : :

La 5-Chloro-o-toluidine est facilement absorbé par la peau et par inhalation [4]. La structure de la 5-Chloro-o-toluidine est étroitement apparentée à celle de la 4-chloro-o-toluidine (n° CAS 95-69-2) et elle présente des propriétés physico-chimiques similaires. Par conséquent, les lacunes en matière d'informations concernant la 5-choro-o-toluidine sont complétées à l'aide des informations concernant la 4-chloro-o-toluidine. La 4-chloro-o-toluidine (4-CoT) est classée comme cancérogène ; ainsi les données de ce produit chimique peuvent être considérées comme sécuritaires pour la 4-chloro-o-toluidine, qui n'est pas mutagène dans plusieurs essais in vitro et in vivo.

Cancérogénicité : cancérogène pour l'animal

Mutagénicité : non mutagène [7]

Tératogénicité : Non tératogène (*sur la base du 4-CoT*)

Toxicité vis-à-vis de la reproduction : Non toxique (*sur la base du 4-CoT*)

Effets locaux : irritant pour la peau et les yeux [4]

Effets toxiques : Hématurie, méthémoglobine [4], effets rénaux [5]

DONNEES TOXICOLOGIQUES :

TD(faible) Subchronique, Orale :	LOAEL = 50 mg/kg pc (rat, 60 jours, orale) étude de 49 jours chez le rat : NOAEL de 100 mg/kg/j étude de 49 jours chez la souris : NOAEL identique (100 mg/kg/j) (*sur la base du 4-CoT*)
TD (faible) Aiguë, Orale :	> 100 mg/kg (chien) [1] > 200 mg/kg (chèvre) [1]
LD_{50}, Orale :	464 mg/kg (rat) [1]
TD (faible) Aiguë, Cutanée :	
LD_{50}, Cutanée :	Environ 2 000 mg/kg (*sur la base du 4-CoT*)
LC_{50}, Inhalation :	
TD (faible) Cancérogénicité :	Étude chez la souris, la vie durant, dans la nourriture (2000, 4000 ppm = 80 et 160 mg/kg/j) : Hémagiosarcomes, adénomes et carcinomes hépatocellulaires chez les deux groupes, et les animaux mâles et femelles [2, 3] Étude chez le rat la vie durant (2500, 5000 ppm dans la nourriture = 167, 333 mg/kg/j) Pas d'augmentation des tumeurs chez les deux sexes [2, 6]
TD(faible) Tératogénicité :	Non tératogène (*sur la base du 4-CoT*)
TD (faible) Reproduction :	Non toxique (*sur la base du 4-CoT*)
Mutagénicité chez les bactéries :	Test de Ames : négatif [6]
Mutagénicité cellules animales :	Test UDS hépatocyte chez le rat : négatif [2] Aberrations chromosomiques, cellules CHO : négatif [2] Mutations gén. lymphomes, souris : négatif [6] Test SCE : négatif [6]
Mutag. « in vivo » :	Morphologie sperm. chez la souris : négatif [3] Inhibition de la synthèse de l'ADN testiculaire de 50% chez la souris [9] Positive lors d'un test de transformation cellulaire chez la souris [9]

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE :

VTR à seuil de dose

VTR orale à seuil : Pas de VTR orale publiée par les autorités de réglementation et les organismes reconnus.

VTR dermale à seuil : aucune VTR dermale n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.

VTR inhalation à seuil : aucune VTR inhalation n'a été publiée par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.

Aucune DJT n'a été publiée par les organismes reconnus.

VTR sans seuil de dose

Sur la base de la TD50 calculée par la base de données de la puissance cancérogène (Université de Berkeley), le risque particulier de cancer peut être calculé :
TD50 : 195 mg/kg/j (souris), tumeurs hépatocellulaires et hémagiosarcomes [8]
Risque de cancer particulier calculé : 10^{-4}: 0,039 mg/kg/j
Risque de cancer particulier calculé : 10^{-5}: 0,0039 mg/kg/j
Risque de cancer particulier calculé : 10^{-6}: 0,00039 mg/kg/j

Aucun ERU n'a été établi par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.

DONNEES ECOTOXICOLOGIQUES :

LC_{50}, Poisson :	Environ 1 mg/l (*sur la base du 4-CoT*)
LC (faible), Poisson :	
LC_{50}, Daphnie :	Environ 0,5 mg/l (*sur la base du 4-CoT*)
LC (faible), Daphnie :	
EC_{50}, Algues :	Environ 5 mg/l (*sur la base du 4-CoT*)
LC (faible), Algues :	
EC_{50}, Bactéries :	> 100 mg/l (*sur la base du 4-CoT*)

Plantes maritimes (EC_{50}) :

Bio-, Photodégradation :	
Bioaccumulation :	BCF = 54 [4]
Demi-vie dans l'eau :	
Demi-vie dans l'eau (photodégrad) :	Environ 10 heures
PNECeau	0,0005 mg/l (basé sur daphnies, LC50 de 0,5 mg/l, et SF=1000 [en raison du manque de données chroniques et de l'utilisation des données QSAR]

RÉFÉRENCES :

(1) CHEMIDPLUS: http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/ProxyServlet?objecthandle=DBMaint&actionHandle=default&nextPage=jsp/chemidlite/ResultScreen.jsp&TXTSUPERLISTID=000095794

(2) TOXNET CCRIS: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+ccris:@term+@rn+95-79-4

(3) TOXNET GENETOX: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+genetox:@term+@rn+@rel+"95-79-4"

(4) TOXNET HSDB: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+hsdb:@term+@rn+@rel+95-79-4

(5) New Jersey Hazardous Substance Fact sheet (1998): http://nj.gov/health/eoh/rtkweb/documents/fs/0421.pdf

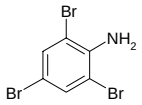
(6) NTP TR-187: http://ntp-apps.niehs.nih.gov/ntp_tox/index.cfm?fuseaction=abstracts.abstract&abstract_url=0705A930-B91A-1462-D26B57D7A4618EA8&detail_flag=N&chemical_name=5-Chloro-O-Toluidine

(7) IARC Monograph vol 77 (2000): http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol77/volume77.pdf

(8) Carcinigen Potency Database: http://potency.berkeley.edu/chempages/5-CHLORO-o-TOLUIDINE.html

(9) OEHHA (1997) : http://www.oehha.ca.gov/prop65/pdf/5cot.pdf

7.4.3. 2,4,6-Tribromoaniline

Formule chimique	N°CAS	Toxicité
 $C_6H_4Br_3N$	147-82-0	Méthémoglobinémie, effets possibles sur le foie, effets sur le système nerveux central.

SYNONYMES :

Benzenamine, 2,4,6-tribromo-
2,4,6-Tribromophenylamine
Aniline tribromide

UTILISATION :

Elle est produite comme intermédiaire pour la production de certains ignifuges bromés. [2]

LIMITES D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE :

Aucune limite d'exposition professionnelle n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.

CLASSIFICATION ET ETIQUETAGE :

Pas de classification et/ou d'étiquetage établis par une organisation de réglementation ou un organisme reconnu.

GRANDEURS PHYSICO-CHIMIQUES CARACTERISTIQUES ET COMPORTEMENT ENVIRONNEMENTAL

Solubilité	< 1 mg/l [2]
Masse moléculaire	329,815 g/mole
Densité/eau	2,35 (25°C) [2]
Point de fusion	122 °C [1]
Point d'ébullition	300 °C [1]
Pression de vapeur	
log Pow	3,75 [1]
Constante de Henry :	
pKa Constante de dissoc.	
Formule	C1(C(CC(BR)CC1BR)BR)N
1ppm	
Densité de vapeur	
Demi-vie atmosphérique	2 - 5 jours [6]

TOXICOLOGIE : :

Possibilité de formation de méthémoglobine et de cyanose concomitante. [2]

Etant donné qu'on ne dispose que de peu de données concernant la tribromoaniline, les données de la 4-bromoanine (CAS 106-40-1) sont utilisées pour compléter le profil toxicologique. Comme le nombre supérieur de bromo-atomes réduit la toxicité, la monobromoaniline peut être considérée comme un complément du pire des cas.

Si elle est libérée dans l'eau, la p-bromoaniline subit une liaison chimique avec des matériaux humiques dans la colonne d'eau et dans les sédiments [6].

Cancérogénicité :	vraisemblablement non cancérogène
Mutagénicité :	Non mutagène
Tératogénicité :	aucune donnée disponible
Toxicité vis-à-vis de la reproduction :	aucune donnée disponible
Effets locaux :	irritant pour la peau, les yeux et le système respiratoire [3]

Effets toxiques :	Peut entraîner une méthémoglobinémie, peut avoir des effets sur le système nerveux central.

DONNEES TOXICOLOGIQUES :

TD(faible) Subchronique, Orale :	aucune donnée disponible
TD (faible) Aiguë, Orale :	
LD50, Orale :	456 mg/kg (rat, p-BA) (4) 289 mg/kg (souris, p-BA) (4)
TD (faible) Aiguë, Cutanée :	
LD50, Cutanée :	500 mg/kg (souris, intrapéritonéale) (1)
LC50, Inhalation :	
TD (faible) Cancérogénicité :	aucune donnée disponible
TD(faible) Tératogénicité :	aucune donnée disponible
TD (faible) Reproduction :	aucune donnée disponible
Mutagénicité chez les bactéries :	Test de Ames : négatif (2)
Mutagénicité cellules animales :	Test des micronoyaux sur les cellules CHL : positif (5)
Mutag. « in vivo » :	SCE in vivo : négatif (6) Morphologie sperm. chez la souris : négatif (6)

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE :

VTR à seuil de dose

VTR orale à seuil : aucune VTRorale n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.

DJT dermale à seuil : aucune VTRdermale n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.

VTR inhalation à seuil : aucune VTR inhalation n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.

Aucune DJT n'a été publiée par les organismes reconnus.

VTR sans seuil de dose

ERU oral : aucun ERU oral n'a été établi par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.

ERU dermal : aucun ERU dermal n'a été établi par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.

ERU inhalation : aucun ERU inhalation n'a été établi par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.

Aucun ERU n'a été établi par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.

DONNEES ECOTOXICOLOGIQUES :

LC50, Poisson :	5,047 mg/l (96h, ECOSAR)
LC (faible), Poisson :	0,046 mg/l (28 jours, ECOSAR)
LC50, Daphnie :	0,757 mg/l (48 h, ECOSAR)
LC (faible), Daphnie :	0,011 mg/l (16 jours, ECOSAR)
EC50, Algues :	
LC (faible), Algues :	0,789 mg/l (96 h, ECOSAR)
EC50, Bactéries :	
Bio-, Photodégradation :	Intrinsèquement biodégradable
Bioaccumulation :	
Demi-vie dans l'eau :	
Demi-vie dans l'eau (photodégrad) :	
Demi-vie dans les sols :	
PNECeau	0,001 mg/k (TC(faible) Daphnie, avec SF=10)

RÉFÉRENCES :

(1) CHEMIDPLUS: http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/ProxyServlet?objectHandle=DBMaint&actionHandle=default&nextPage=jsp/chemidlite/ResultScreen.jsp&TXTSUPERLISTID=000147820

(2) TOXNET HSDB: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+hsdb:@term+@rn+@rel+147-82-0

(3) TSCA Office of Pollution and Prevention: http://yosemite.epa.gov/oppts/epatscat8.nsf/ReportSearch?OpenAgent&CASNumber=147-82-0

(4) CHEMIDPLUS p-BA: http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/ProxyServlet?objectHandle=DBMaint&actionHandle=default&nextPage=jsp/chemidlite/ResultScreen.jsp&TXTSUPERLISTID=000106401

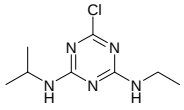
(5) TOXNET CCRIS pBA: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+ccris:@term+@rn+106-40-1

(6) TOXNET GENETOX pBA: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+genetox:@term+@rn+@rel+"106-40-1

(7) TOXNET HSDB pBA: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+hsdb:@term+@rn+@rel+106-40-1

8. Pesticides, insecticides et dérivés

8.1. Atrazine

Formule chimique	N°CAS	Toxicité
 $C_8H_{14}ClN_5$	1912-24-9	Peut entraîner un retard de croissance fœtale, des effets immunotoxiques et un cancer non génotoxique

SYNONYMES :

2-chloro-4-(isopropylamino)-6-éthylamino-s-triazine
1-chloro-3-éthylamino-5-isopropylamino-2,4,6-triazine
1,3,5-triazine-2,4-diamine,6-chloro-N-éthyl-N'-(1-méthyléthyl)-s-triazine, 2-chloro-4-éthylamino-6-isopropylamino-.

UTILISATION :

Utilisés comme herbicide pour le contrôle des nuisibles. Interdit en Europe, mais toujours utilisé aux EU.

LIMITES D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE :

ACGIH TLV (TWA) 5 mg/m^3 air (2005)
Suisse TLV (TWA) 2 mg/m^3 air (2007)

CLASSIFICATION ET ETIQUETAGE:

UE-Classification & étiquetage : Xn; R48/22 - R43 - N; R50-53
Classe de dangerosité pour l'eau (D) WGK 2

IARC (1999): Groupe 2B (preuves limitées chez l'animal, éventuellement carcinogène pour l'homme) [8]

ACGIH (2005): non classifiable comme carc. humain (A.4)

GRANDEURS PHYSICO-CHIMIQUES CARACTERISTIQUES ET COMPORTEMENT ENVIRONNEMENTAL

Solubilité	34,7 mg/l (25 °C) [1, 2]
Masse molaire	215,69 [5]
Densité/eau	1,2306 g/cm^3 [2]
Point de fusion	173 - 178°C [1, 2]
Point d'ébullition	205 (à 1013 hPa) [2]
Pression de vapeur	2,89.10-^{7} mm Hg à 25 deg C [1]
Coefficient de partition	log Pow = 2,61 [1]
Constante de Henry	2,36 E-09 atm-me/mole (at 25°C) [1]
SMILES Code	CCNC1=NC(=NC(=N1)Cl)NC(C)C

TOXICOLOGIE :

Herbicide sélectif de triazine. Le risque d'inhalation est faible et il n'y a pas de manifestations cutanées apparentes ou autre toxicité chez l'homme. Les ovins et bovins intoxiqués de façon aiguë peuvent présenter des spasmes musculaires, fasciculations, troubles de la démarche, augmentation des taux respiratoires, dégénérescence surrénale et congestion pulmonaire, hépatique et rénale.

La demi-vie biologique chez les rongeurs est de 25-31 heures avec excrétion principalement par voie rénale [5]

Cancérogénicité : cancérogène [3]

Mutagénécité : non mutagène [2]

Tératogénicité : non tératogène

Toxicité vis à vis de la reproduction : non toxique pour la reproduction [2]

Effets locaux : non irritant pour la peau et pour les yeux, irritation respiratoire
sensibilisation cutanée [2, 5]

Effets toxiques : défaillance rénale, nécrose hépatique et coagulopathie intravasculaire disséminée [5]

Risque accru de retard de croissance intra-utérine
Immunotoxique [5]

DONNEES TOXICOLOGIQUES :

TD(faible) Subchronique, orale : 90 j, rat : NOAEL= 3,5 mg/kg/j (poids corporel) [2]
52 s, chien : 3.75 mg/kg/j effets cardiaques [2,5]

TD(faible) Aiguë, orale : -

LD_{50}, Orale : 672 – 3050 mg/kg pc (rat) [1, 2]
750 mg/kg (lapin) [1]
850 – 1332 mg/kg (souris) [1, 2]

LD_{50}, i.p. : 235 mg/kg (rat) [1]

TD (faible) Aiguë, Cutanée : 100 mg/kg/j (lapins, 21 jours) [5]
Inflammation des lymphoïdes

LD_{50}, Cutanée : > 12 000 mg/kg pc (rat) [1]
7500 mg/kg (lapin) [1]

LC_{50}, Inhalation : 5200 mg/m^3 air (4 h) (rat) [1]
> 5820 mg/m^3 air (4 h, rat) [2]

TD (faible) Cancérogénicité : 0.5 mg/kg/j =NOEC (tumeurs des glandes mammaires, rat, 24 mois) [2,3, 5]

TD (faible) Tératogénicité : non tératogène (NOEL = 100 mg/kg/j)[2, 5]

TD (faible), reproduction : 500 ppm (~25 mg/kg/j) aucun effet sur la reproduction [2, 5]

Mutagénécité chez les bactéries : non mutagène (test de Ames) [2]

Mutagénécité cellules animales : non clastogène [2]

Mutag. "in vivo" : non clastogène chez le hamster [2]
Non mutagène dans l'essai de létalité dominante [2]

Mutagène chez certains végétaux [4]

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE :

VTR à seuil de dose

DJTorale (à seuil) = 0,035 mg/kg/j US EPA IRIS, 1993)
Basé sur une étude de 90 jours chez le rat avec NOAEL = 3.5 mg/kg/j, et en appliquant un SF= 100 (10 pour l'extrapolation interespèces, 10 pour les sous-populations humaines sensibles) [6]

DJTorale (à seuil) = 0,005 mg/kg/j (par RIVM, 2000)
Basé sur une étude de carcinogénicité sur 2 ans chez le rat avec un NOAEL=0.5 mg/kg/j, et en appliquant un SF=100 (10 pour l'extrapolation interespèces, 10 pour les sous-populations humaines sensibles), effets sur les testicules et tumeurs des glandes mammaires. [7]
DJTorale (à seuil) = 0,0005 mg/kg/j (par OMS/WHO, 2005)
Basé sur la même étude que RIVM mais avec un SF supplémentaire de 10 pour prendre en compte le potentiel carcinogène

TDI oral = 0,0005 mg/kg/j (par OMS/WHO, 2003) [11]
Basé sur un NOAEL = 0,5 mg/kg/j tiré d'une étude vie entière sur des rats, avec un SF=1000. Altération des paramètres sanguins et de la glycémie.

TDI oral (eau de boisson = 0,002 mg/l eau (par OMS/WHO, 2003) [11]
Par calcul à partir de la TDI orale.

DJTorale(à seuil) intermédiaire = 0,003 mg/kg/j (par ATDSR, 2003)
Basé sur une étude chez le cochon avec un LOAEL= 1 mg/kg/j, et en appliquant un SF= 300 (10 pour l'extrapolation interespèces, 10 pour les sous-populations humaines sensibles, 3 pour l'utilisation d'un LOAEL), avec retard du cycle de l'oestrus. [9]

DJTdermale (à seuil) : aucune DJT dermale à seuil n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.

MRL oral (provisoire) = 0,003 mg/kg/d (par ATDSR, 2003) [9]
Basé sur une étude de toxicité subaigüe sur des porcs, LOAEL= 1mg/kg/j (modifications de l'hormone lutéotropique), SF= 300 (10 pour l'extrapolation interespèces, 3 pour la variabilité interne à l'espèce humaine, 10 pour l'utilisation d'un LOAEL au lieu d'un NOAEL).

DJTinhalation (à seuil): aucune DJT inhalation à seuil n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu. La substance est très peu volatile.

La DJT orale retenue est celle de l'OMS (=0,0005 mg/kg/j), qui est 10 x plus faible que celle du RIVM, et 70 x plus faible que celle de l'US-EPA. Ainsi, cette valeur peut être considérée comme très sécuritaire.

Aucune VTR dermale n'a été établie par une autorité compétente, et l'on ne dispose pas de données toxicologiques adaptées pour établir une telle valeur.

Aucune VTR inhalation n'a été publiée. Une telle valeur n'est pas nécessaire, compte tenu de la faible volatilité de la substance, qui justifie de ne pas la prendre en compte dans les scénarios concernant l'inhalation.

VTR sans seuil de dose

Aucune VTR sans seuil n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.
Bien que l'atrazine ait entraîné des cancers des glandes mammaires chez une souche spécifique de rats mais non chez d'autres pas plus que chez la souris, on pense que ces cancers ne sont pas provoqués par des effets génotoxiques mais par des troubles hormonaux.

Sur la base de la TD50 (rat) 31.7 mg/kg/j [10] :

Risque particulier de cancer de 10^{-4}	0,00063 mg/kg/j
Risque particulier de cancer de 10^{-5}	0,000063 mg/kg/j
Risque particulier de cancer de 10^{-6}	0,0000063 mg/kg/j [10]

Néanmoins le RAIS propose des valeurs pour la voie orale et la voie dermale :

ERUoral = 0,22 $(mg/kg/j)^{-1}$ (RAIS, US-EPA, OEHHA, 1999) [12]
Basé sur plusieurs études de carcénogénicité [12]

ERUdermal = 0,444 $(mg/kg/j)^{-1}$ (RAIS)
Basé sur l'ERU oral en intégrant le facteur d'absorption gastro-intestinal.

Un ERUinhalation a été calculé par transposition à partir de l'ERUo de l'OEHHA :
ERUinhalation = 0,065 $(mg/m3)^{-1}$ (par OEHHA, 1999) [12]

L'ERU oral et l'ERU dermal sont retenus pour les calculs de risque.

La substance étant peu volatile, elle n'est pas retenue pour les calculs concernant les scenarios inhalation.

DONNEES ECOTOXICOLOGIQUES :

LC_{50}, Poisson :	13 mg/l (96h) [2]
LC(faible), Poisson :	3,2 mg/l (96h) = NOEC [2] 0,13 mg/l (=LOEC, 20 j) [2]
LC_{50}, Daphnie :	> 4,9 mg/l (72 h) [2]
LC(faible), Daphnie :	4,9 mg/l (72 h) [2] 0,12 mg/l (21 jour) [2]
EC_{50}, Algues :	0,22mg/l (5 jours) [2]
EC faible, Algues :	0,076 mg/l (5 d) [2]
EC_{50}, Bactéries :	> 100 mg/l (3h) [2]
LC_{50}, Eisenia foetida:	78 mg/kg sol (14 jours) [5]
Bio-, photodégradation :	t/2= 16 heures (photodégrad. [2, 5] Non rapidement biodégradable (14% en 28 j) [2]
Bioaccumulation :	BCF = 8 – 132 [2, 5]
Stabilité dans l'eau (pH 7) :	t/2 = env. 300 j (25°C) [2] t/2 = 15-80 j (dans le sol) [2]
PNECeau	0,0076 mg/l eau (basé sur la valeur NOEC la plus faible mesurée (algue) et en appliquant un SF supplémentaire =100 (pour l'absence d'études supplémentaires fiables à long terme
ADI (USA) :	0,0215 mg/kg/j (1977) [5]
Norme fédérale US, eau potable :	0,003 mg/l eau (1993)
Norme eau potable, Californie :	0,001 mg/l eau (1993) [5]
RIVM, TDI:	0,005 mg/kg/j (2001)

RÉFÉRENCES :

(1) CHEMIDPLUS : http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/ProxyServlet?objectHandle=DBMaint&actionHandle=default&nextPage=jsp/chemidlite/ResultScreen.jsp&TXTSUPERLISTID=001912249

(2) IUCLID Data SET : http://ecb.jrc.it/esis/index.php?GENRE=CASNO&ENTREE=1912-24-9

(3) TOXNET CCRIS: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search /r?dbs+ccris:@term+@rn+1912-24-9

(4) TOXNET GENE-TOX: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+genetox :@term+@rn+@rel+"1912-24-9

(5) TOXNET HSDB: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+hsdb:@term+@rn+@rel+1912-24-9

(6) TOXNET IRIS: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+iris:@term+@rn+1912-24-9

(7) TOXNET ITER : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+iter:@term+@rn+@rel+"1912-24-9"

(8) IARC Vol. 13 (1999): http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol53/volume53.pdf

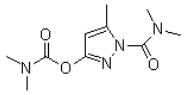
(9) ATDSR: Atrazin Monograph: http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp153.pdf

(10) Carcinogenic Potency Data Base (Berkeley): http://potency.berkeley.edu/chempages/ATRAZINE.html

(11) WHO/OMS, Atrazine in Drinking Water (2003): http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/atrazinerev0305.pdf

(12) OEHHA, Atrazine in Drinking Water (1999): http://www.oehha.ca.gov/water/phg/pdf/atraz_f.pdf

8.2. Dimétilane

Formule structurale	N°CAS	Toxicité
 $C_{10}H_{16}N_4O_3$	644-64-4	Insecticide. Toxique pour l'homme et l'environnement. Non cancérogène, non mutagène. Inhibiteur de l'acétylcholine déshydro génase.

SYNONYMES :

1-diméthylcarbamoyl-5-méthylpyrazol-3-yl-diméthylcarbamate
5-méthyl-1H-pyrazol-3-yl diméthylcarbamate
Diméthyl 2-carbamyl-3-méthylpyrazolyldiméthylcarbamate
Pyrazole-1-carboxamide,3-hydroxy-N,N,5-triméthyl-,diméthyl carbamate (ester)
Snip

UTILISATION :

Insecticide cholinergique, fait partie du groupe des carbamates neurotoxiques. Utilisation interrompue. Par conséquent, on dispose de peu de données toxicologiques dans le domaine public.

LIMITES D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE

Pas de limites d'exposition professionnelle publiées par une autorité de réglementation.

CLASSIFICATION ET ETIQUETAGE:

EU:	T; R25 - Xn; R21 - N; R50-53
EPA; IRIS	Cat. D (non classifiable comme carcinogène) [3]

Aucun autre organisme n'a réalisé de classification et/ou proposé un étiquetage pour ce composé.

GRANDEURS PHYSICO-CHIMIQUES CARACTERISTIQUES ET COMPORTEMENT ENVIRONNEMENTAL

Solubilité	2,08 x 10^5 mg/l (à 25 °C) [1]
Masse molaire	240.26 [1]
Densité/eau	-
Point de fusion	68-71 °C [1]
Point d'ébullition	200 – 210 °C à 13 mm Hg [2]
Pression de vapeur	1.10^{-4} mmHg (20 °C) [1]
Coefficient de partition	log Pow = 0.27 [1]
Constante de Henry	4,14E-11 [1]
Demi-vie atmosphérique :	3,3 h [2]
Formule brute	CC1=CC(=NN1C(=O)N(C)C)OC(=O)N(C)C

TOXICOLOGIE

Les carbamates, principalement utilisés comme pesticides (insecticides et fongicides), ont été utilisés dans les produits domestiques également.

Les carbamates sont métabolisés dans l'environnement par hydroxylation, ce qui les rend normalement inactifs. La demi-vie des carbamates chez les mammifères est généralement de l'ordre de 3-8 heures. Les méthylcarbamates sont généralement non mutagènes et non carcinogènes.[6]

Le dimétilane est un insecticide reconnu comme étant un poison du système nerveux central pouvant causer une variété de symptômes cholinergiques tels que la nausée, la sudation, l'hypersalivation, troubles de la vision, perte de la coordination musculaire, cyanose, bradycardie...

Le dimétilane est rapidement absorbé par inhalation ou contact cutané, ainsi que par ingestion. Il agit par inhibition des cholinestérases. Il est très toxique par voie orale et moyennement toxique par contact cutané. Il n'est ni mutagène, ni cancérogène.

La N-méthyl-hydroxylation (donnant l'acide carbamique) est la voie majeure de détoxification chez l'animal et l'homme. [2]

Il est excrété principalement dans les urines. La demi-vie biologique est d'environ 1 heure. [2]

Cancérogénicité :	non cancérogène
Mutagénicité :	non mutagène
Tératogénicité :	non tératogène

Toxicité vis à vis de la reproduction : non toxique pour la reproduction-

Effets locaux :	non irritant pour la peau et les yeux, non sensibilisant [2]
Effets toxiques :	sur le système nerveux central, le système hématopoïétique, le foie et les reins. [6]

DONNEES TOXICOLOGIQUES :

TD (faible) subchronique, orale :	20 mg/kg/j (rat, toxicité 28 jours) [2]
TD (faible) aiguë, orale :	2000 mg/kg (humain) [2]
LD_{50}, orale :	25 - 50mg/kg (rat) [1, 2] 50-500 mg/kg (homme).[2] 90 mg/kg (souris) 600 mg/kg (rat) [1] 2000 mg/kg (lapin) [1] 100 mg/kg (souris) [1, 6]

LD faible, orale

TD (faible) subchronique, cutanée :	
TD (faible) aiguë, cutanée :	-
LD_{50}, cutanée :	600 mg/kg (rat) [1] 2000 mg/kg (lapin) [1, 6] 100 mg/kg (souris) [1]
TD (faible) Cancérogénicité :	non cancérogène-[4, 5]
TD (faible) Tératogénicité :	Des effets tératogènes peuvent se produire à haute dose (supérieur à 30 mg/kg/j, QSAR de propoxur)[4, 5]
Mutagénicité chez les bactéries :	Non mutagène [4, 5]
Mutag. Autres microorganismes :	Non mutagène
Mutag. cellules animales :	Non mutagène
Mutag. "in vivo" :	Non mutagène [5]

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE

VTR à seuil de dose

VTR orale à seuil : aucune DJT orale à seuil n'a été proposée par les autorités de réglementation et les organismes reconnus**.** Par conséquent, le GIDRB propose une DJT orale (provisoire) :

DJT orale provisoire = 0,02 mg/kg/jour (GIDRB, 2007)
Basé sur une étude de toxicité orale sur 28 jours chez le rat avec un NOAEL de 20 mg/kg/j et en appliquant un SF=1000 (10 pour l'extrapolation entre espèces, 10 pour les sous-populations humaines sensibles, 10 pour l'extrapolation de la durée).
Cette DJT orale (provisoire) coïncide avec la limite résiduelle maximale établie par l'UE pour le dimétilane (=0,01 mg/kg aliments) en supposant que chaque personne consomme 2 kg d'aliments contaminés/jour.

Voie dermale : aucune DJT cutanée à seuil n'a été proposée par les autorités de réglementation et les organismes reconnus.

DJT inhalation : Pas de DJT inhalation disponible par les autorités de réglementation et les organismes reconnus. Comme la pression de vapeur des carbamates et spécifiquement du dimétilane est extrêmement basse, la voie d'inhalation est négligeable.

La DJT orale calculée par le GIDRB est retenue pour les calculs de risques. Elle est basée sur de solides données toxicologiques.

Aucune DJT dermale n'a été établie par une autorité compétente, et l'on ne dispose pas de données toxicologiques adaptées pour établir une telle valeur.

Aucune VTR inhalation n'a été publiée, et le GIDRB n'a pas calculé de valeur en l'absence de données adaptées et compte tenu de la faible volatilité de la substance.

VTR sans Seuil de dose

Aucune VTR sans seuil n'a été publiée par les autorités de réglementation et les organismes reconnus, et l'ID DRB n'a pas été calculée en raison du fait que le dimétilane n'est ni mutagène, ni carcinogène.

DONNEES ECOTOXICOLOGIQUES

LC_{50}, Poisson :	0,074 mg/l (carep) [4]
LC(faible), Poisson :	-
Poisson chronique (14 d) :	-
LC_{50}, Daphnie :	0,012 mg/l (24 h) [4]
LC(faible), Daphnie :	-
EC_{50}, Algue :	~0,1 mg/l [6]
EC(faible), Algue	-
EC_{50}, bactérie :	-
LC_{50}, Insectes:	1 mg/l (larves de mouche) [4]
Bioconcentration :	BCF = 0,28 (poisson) [2]
Biodégradation:	les carbamates sont généralement biodégradables [6]
Photodégradation:	t/2= 3,3 heures [2]

Limite supérieure pour les résidus dans les aliments (UE) :0.01 mg/kg aliment [7]

PNEC eau: 0,00012 mg/l, basé sur la LD_{50} la plus faible chez les daphnies et en appliquant un SF=100 pour l'absence d'études à long terme.

RÉFÉRENCES :

(1) CHEMIDPLUS : http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/Proxy Servlet?objectHandle=DBMaint&actionHandle=default&nextPage=jsp/chemidlite/ResultScreen.jsp&TXTSUPERLISTID=000644644

(2) TOXNET HSDB : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+hsdb:@term+@rn+@rel+644-64-4

(3) US EPA : http://yosemite.epa.gov/oswer/CeppoEHS.nsf/Profiles/644-64-4?OpenDocument

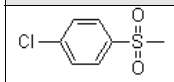
(4) PAN Pesticide Data Base: http ://esc.syrres.com/interkow/interkow.exe?CAS=644-64-4. http://www.pesticideinfo.org/List_AquireAll.jsp?Rec_Id=PC37252

(5) LIST OF EXTREMELY HAZARDOUS SUBSTANCES (40 CFR 355) WITH THRESHOLD AND REPORTABLE QUANTITIES: http://www.nd.gov/des/reports/docs/sara/sara-2006/extremely-hazardous-substances.pdf

(6) IPCS INCHEM: Carbamates. http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc64.htm

(7) Verordnung über Höchstmengen an Rückständen von Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmitteln, Düngemitteln und sonstigen Mitteln in oder auf Lebensmitteln und Tabakerzeugnissen (Rückstands-Höchstmengenverordnung - RHmV)(1994): http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht /rhmv_1994/gesamt.pdf

8.3. 4-chlorphényl-méthyl-sulfone

Formule structurale	N°CAS	Toxicité
 $C_7H_7Cl_1O_2S_1$	98-57-7	Neurotoxique et hépatotoxique, toxique pour l'environnement

SYNONYMES :

Benzène, 1-chloro-4-(méthylsulfonyl)-
4-chlorophényl méthyl sulfone
p-chlorophényl méthyl sulfone
1-chloro-4-(méthylsulfonyl)benzène.
Sulfone, p-chlorophényl-méthyle

UTILISATION :

Utilisé principalement comme herbicide et intermédiaire dans l'industrie chimique.

LIMITES D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE :

Pas de limites d'exposition professionnelle établies par une autorité de réglementation ou par un organisme reconnu.

CLASSIFICATION ET ETIQUETAGE :

US EPA: Catégorie D (non classifiable comme carcinogène) en raison de l'absence de données toxicologiques

Aucune autorité de réglementation ou autre organisme reconnu n'a réalisé de classification et/ou proposé un étiquetage pour ce composé.

GRANDEURS PHYSICO-CHIMIQUES CARACTERISTIQUES ET COMPORTEMENT ENVIRONNEMENTAL

Solubilité	6,07 g /l à 25 °C [1]
Masse molaire	190,65
Densité/eau	1,52 g/ml
Point de fusion	95-96 °C
Point d'ébullition	> 160 °C
Pression de vapeur	0,000987 mmHg (à 25 °C) [1]
log Pow	1,06 (expérimentale) [1]
Constante de Henry	9.24E-07 atm-m^3/mole [1]
SMILES Code	CS(=O)(=O)C1=CC=C(C=C1)Cl

Aucune donnée concernant les deux autres isomères n'est disponible dans la littérature (ortho/méta-chloro-(méthylsulfonyl)benzène).

TOXICOLOGIE

Le produit est rapidement absorbé dans le tractus gastro-intestinal et majoritairement excrété sous forme inchangée. Une faible quantité est tout de même éliminée sous forme hydroxylée ou sulfoconjuguée[4].

Les p-chlorophényl-méthyl-sulfoxides (CAS 934-73-6), p-chlorophényl-méthyl-sulfone (CAS 98-57-7) et p-chlorophényl-méthyl-sulfure (CAS 123-09-1) présentent une toxicité et des propriétés physicochimiques pratiquement égales ; par conséquent, le profil toxicologique généré pour les trois substances est identique et un mélange des données des trois composés. Toutefois, la source des données sera indiquée dans chaque cas.

Cancérogénicité : (non cancérogène, SAR)

Mutagénécité : non mutagène "in vitro"

Tératogénicité : pas de donnée disponible

Toxicité vis à vis de la reproduction : pas de donnée disponible

Effets locaux : irritation minime pour la peau et les yeux, Non sensibilisant [6, 7]

Effets toxiques : neurotoxicité, nécrose des hépatocytes.

DONNEES TOXICOLOGIQUES :

TD (faible) Subchronique, Orale : étude de 90 jours chez le rat (orale) avec des doses de 750, 1500 et 3000 ppm dans le régime alimentaire, correspondant à environ 27-29 mg/kg/j : augmentation du poids du foie, dépression du SNC, effet sur l'épithélium bronchiolaire à dose élevée (27, 54, 108 mg/kg/j):
NOAEL= 27 mg/kg/j . Mêmes résultats pour la souris [4, 5]
étude sur 14 jours, singe Rhésus (gavage): NOAEL=2,5 mg/kg/j [5, 7]

TD (faible) Aiguë, orale :
LD_{50}, orale : 400 – 529 mg/kg (rat) [1, 6]
606 mg/kg (souris) [1, 6]

TD(faible) Aiguë, cutanée :
LD_{50}, Cutanée : supérieur à 5600 mg/kg (rat) [1, 6]
LC_{50}, Inhalation :

TD (faible) Cancérogénicité : pas de donnée disponible
TD(faible) Tératogénicité : pas de donnée disponible

Toxicité vis-à-vis de la Reproduction : pas de donnée disponible
Mutagénécité chez les bactéries : Test de Ames : négatif [2, 6]
Mutagénécité cellules animales :
Mutag. "in vivo" : pas de donnée disponible

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE :

VTR à seuil de dose

VTR orale à seuil : Pas de VTR orale établie par les autorités de réglementation et les organismes reconnus. Le conséquent, le GIDRB a calculé une valeur :

DJTorale provisoire= 0,027 mg/kg/j (par IG DRB, 2007)
Basé sur une étude de toxicité sur 90 jours chez le rat avec un NOAEL de 27 mg/kg/j, et en appliquant un SF=1000 (10 pour extrapolation entre les espèces, 10 pour les sous-populations humaines sensibles, 10 pour l'ajustement à la durée.)
Les effets critiques consistaient en une augmentation du poids du foie et des perturbations neurologiques[4,5]

DJT dermale à seuil : pas de VTR dermale établie par les autorités de réglementation et les organismes reconnus.

VTR inhalation à seuil : pas de VTR inhalation établie par les autorités de réglementation et les organismes reconnus**.**

La DJT orale proposée par le GIDRB est retenue pour les calculs ; elle est basée sur des données toxicologiques adaptées avec un facteur d'incertitude sécuritaire.

Aucune DJT dermale n'a été établie par une autorité compétente, et l'on ne dispose pas de données toxicologiques adaptées pour établir une telle valeur.

Aucune VTR inhalation n'a été publiée, et le GIDRB n'a pas calculé de valeur en l'absence de données adaptées et compte tenu de la volatilité limitée de la substance.

VTR sans seuil de dose

Aucune VTR sans seuil n'a été établie par les autorités de réglementation et les organismes reconnus. Comme la substance ne présente pas de potentiel carcinogène ou mutagène, on ne peut pas en déduire des VTR sans seuil.

DONNEES ECOTOXICOLOGIQUES :

LC_{50}, Poisson : 781 mg/l (96 h) (ECOSAR)
LC(faible), Poisson : ~20 mg/l (30-jours) (ECOSAR)
LC_{50}, Daphnie : 792 mg/l (48 h) (ECOSAR)
LC(faible), Daphnie : ~12 mg/l (16-day) (ECOSAR)

EC_{50}, Algues : 473 mg/l (96 h) (ECOSAR)
EC_{50}, Bactéries :
Animaux terrestres (EC50): Ver de terre : 2053 mg/kg sol sec (14-jours) ECOSAR)

Bio-, photodégradation :
Bioaccumulation : basée sur log Pow, pas de bio-accumulation
Demi-vie dans l'eau :

PNEC aqua	0,012 mg/l (Daphnie, LC(faible), 16 jours par ECOSAR, en appliquant un SF=1000 : 10 pour l'absence de données mesurées, 10 pour l'absence d'études chroniques, 10 pour la faible base de données)
PNECsol	0,473 mg/kg sol sec (ver de terre LC_{50}(14j), en appliquant un SF=1000 [10 pour l'absence de données chroniques, 10 pour l'absence d'autres espèces, 10 pour l'utilisation de données QSAR])

REFERENCES :

(1) CHEMIDPLUS: http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/ProxyServlet?objectHandle=DBMaint&actionHandle=default&nextPage=jsp/chemidlite/ResultScreen.jsp&TXTSUPERLISTID=000098577

(2) TOXNET CCRIS: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+ccris:@term+@rn+98-57-7

(3) DACRE JC et al. (1993). J. Am. Coll. Toxicol. 12 (4), 397-407.: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~hbmD44:5

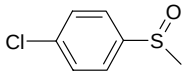
(4) THAKE DC et al. (1993). J. Am. Coll. Toxicol. 12 (4), 377-395.: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~hbmD44:6

(5) Ciba Specialty Chemicals . Internal report.

(6) LEBER AP et al. (1993). J. Am. Coll. Toxicol. 12 (4), 369-376: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~hbmD44:7

(7) Batelle Columbus Labs (July 1977): http://stinet.dtic.mil/oai/oai?&verb=getRecord&metadataPrefix=html&identifier=ADA082824

8.4. 1-chloro-4-(méthylsulfinyl)-benzène

Formule chimique	N°CAS	Toxicité
 C_7H_7ClOS	934-73-67	Effets sur le système nerveux central, hépatotoxicité.

SYNONYMES :

4-chlorophényl-méthyl sulfoxide
p-chlorophényl-méthyl sulfoxide

UTILISATION :

Utilisé principalement dans la production d'herbicides [1]

CLASSIFICATION ET ETIQUETAGE :

US EPA: Non classifiable comme carcinogène humain (Groupe D) (2003) [3]

Aucune classification n'a été réalisée ni aucun étiquetage proposé par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.

LIMITES D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE :

Pas de limites d'exposition professionnelle définies par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.

GRANDEURS PHYSICO-CHIMIQUES CARACTERISTIQUES ET COMPORTEMENT ENVIRONNEMENTAL

Solubilité	~4000 mg/l (25°C) [9] (*pCPMS*)
Masse moléculaire :	174,649 gm/mole
Densité/eau	1,52 gm/cm^3 (25°C) [10]
Point de fusion	95-96°C [10]

Point d'ébullition	> 160 °C [10]
Pression de vapeur	~8,0 E-04 mm Hg (25°C) [9]
log Pow	1,4
Constante de Henry :	~8,5E-07 atm m^3/mol (25°C) [9]
pKa Constante de dissoc.	
Formule brute	CS(=O)C1=CC=C(C=C1)Cl
1 ppm	
Densité de vapeur	
Demi-vie atmosphérique	

TOXICOLOGIE :

Le composé est rapidement absorbé s'il est utilisé par voie orale et excrété par l'urine, partiellement sous forme de conjugué [4]

Il existe peu de données disponibles sur le composé, par conséquent, les données issues de la substance étroitement apparentée p-chlorophényl-méthyl-sulfone [pCPMS] (CAS 98-57-7) ont été utilisées pour réaliser le profil toxicologique du p-chlorophényl-méthyl-sulfoxyde.

Le p-chlorophényl-méthyl-sulfoxyde (CAS 934-73-6), la p-chlorophényl-méthylsulfone (CAS 98-57-7) et le p-chlorophénylméthylsulfure (CAS 123-09-1) présentent une toxicité et des propriétés physico-chimiques pratiquement égales : par conséquent, le profil toxicologique généré pour les trois substances est identique et est un mélange de données de l'ensemble des trois composés. Toutefois, la source des données sera indiquée dans chaque cas.

Cancérogénicité : non carcinogène (*by QSAR*)

Mutagénicité : non mutagène

Tératogénicité : aucune donnée disponible

Toxicité vis à vis de la reproduction : aucune donnée disponible

Effets locaux : non irritant pour la peau et les yeux, non sensibilisant pour la peau [5]

Effets toxiques : effets neurotoxiques et hépatiques [5]

DONNEES TOXICOLOGIQUES :

TD(faible) Subchronique, orale :	étude de 90 jours chez le rat (orale) : augmentation du poids du foie, dépression du SNC, effet sur l'épithélium bronchiolaire à dose élevée (27, 54, 108 mg/kg/j) : NOAEL= 27 mg/kg/j. Mêmes résultats pour la souris [5, 8] 14 jours, singe Rhésus (nourriture) : NOAEL=2,5 mg/kg/j [10]
TD(faible) Aiguë, orale :	180 mg/kg (rat) [10]
LD_{50}, Orale :	463 mg/kg (rat) [1] effets neurotoxiques 328 mg/kg (souris) [1] 400 mg/kg (rat, *pCPMS*) [9] 606 mg/kg (souris, *pCPMS*) [9]
TD(faible) Aiguë, cutanée :	
LD_{50}, Cutanée :	>5600 mg/kg (rat) [1, 9]
LC_{50}, Inhalation :	
TD (faible) Cancérogénicité :	aucune donnée disponible
TD(faible) Tératogénicité :	aucune donnée disponible
Toxicité pour la reproduction :	aucune donnée disponible
Mutagénicité chez les bactéries :	Test de Ames : négatif [2, 5]
Mutagénicité cellules animales :	non mutagène [10]
Mutag. "in vivo" :	aucune donnée disponible

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE :

VTR à seuil de dose

VTR orale à seuil : aucune VTRorale n'a été établie par une organisation de réglementation ou un organisme reconnu. Par conséquent, le GIDRB a calculé une valeur :
DJT orale provisoire= 0,027 mg/kg/j (par GIDRB, 20079
Basé sur une étude de 90 jours sur la toxicité orale chez le rat avec un NOAEL = 27 mg/kg/j et en appliquant un SF=1000 (10 pour extrapolation inter-espèces, 10 pour les sous-populations humaines sensibles, 10 pour l'ajustement temporel).
Les données utilisées sont celles du 1-chloro-4-(methylsulfonyl)benzene, les 2 substances ayant une structure et des effets toxicologiques similaires.

VTR dermale à seuil : aucune DJT dermale n'a été établie par une organisation de réglementation ou un organisme reconnu.

VTR inhalation à seuil : aucune VTR inhalation n'a été établie par une organisation de réglementation ou un organisme reconnu.

La DJT orale proposée est celle basée sur des données concernant le 1-chloro-4-(methylsulfonyl)benzene, qui présente une structure et des effets toxicologiques similaires.

VTR sans seuil de dose

Aucune VTR sans seuil n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu. La substance ne présente pas de potentiel carcinogène et mutagène.

DONNEES ECOTOXICOLOGIQUES :

LC_{50}, Poisson :	969 mg/l (96h) (ECOSAR)
LC(faible), Poisson :	
LC_{50}, Daphnie :	106,9 mg/l (48h) [10]
LC(faible), Daphnie :	~22 mg/l (48h) [10]
EC_{50}, Algues :	3,5 mg/l (72h) [10] 1,4 mg/l(72h, LOAEC) [10]
EC_{50}, Bactéries :	>320 mg/l (3 h) [10]
Plantes terrestres (EC50) :	20% réduction de croissance= 5-15 ppm dans le sol [7]
Bio-, Photodégradation :	non rapidement biodégradable (1-5%) [10]
Bioaccumulation :	pas de bio-accumulation (basé sur logPow)
Demi-vie dans l'eau :	
PNECeau	0,014 mg/l (LOAEC algues [72h], avec SF=100 (10 pour l'absence d'études à long terme, 10 pour la faiblesse de la base de données)
PNECsol	0,15 mg/kg sol sec (20% réduction de croissance de plusieurs plantes, avec SF=100 pour l'absence de données à long termes sur les végétaux et animaux)

REFERENCES :

(1) CHEMIDPLUS: http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/ProxyServlet?objectHandle=DBMaint&actionHandle=default&nextPage=jsp/chemidlite/ResultScreen.jsp&TXTSUPERLISTID=000934736

(2) TOXNET CCRIS: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+ccris:@term+@rn+934-73-6

(3) US EPA IRIS: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+iris:@term+@rn+934-73-6

(4) DACRE JC et al (1993) J. Am. Coll. Toxicol. 12 (4), 397-407. : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~3VgYZZ:1

(5) THAKE DC et al. (1993). J. Am. Coll. Toxicol. 12 (4), 377-395. : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~3VgYZZ:2

(6) LEBER AP et al. (1993). J. Am. Coll. Toxicol. 12 (4), 369-376.: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~3VgYZZ:3

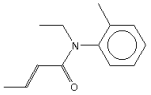
(7) GUENZI WD et al. (1981). J. Environ. Qual. 10 (4), 532-536. : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~3VgYZZ:7

(8) Batelle Columbus Labs (July 1977): http://stinet.dtic.mil/oai/oai?&verb=getRecord&metadataPrefix=html&identifier=ADA082824

(9) CHEMIDPLUS 4-chlorophenylmethyl sulfone (CAS 98-57-7): http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/ProxyServlet?objectHandle=DBMaint&actionHandle=default&nextPage=jsp%2Fchemidlite%2FResultScreen.jsp&responseHandle=JSP&csFldAlias_Alias2=Name&TXTSUPERLISTID=000098577&CHEMICALNAME=p-Chlorophenyl+methyl+sulfone&QF1=Name&QO1= %3D&QV1 =

(10) Ciba Specialtychemicals Inc. Internal Document .

8.5. Crotamiton

Formule structurale	N°CAS	Toxicité
 $C_{13}H_{17}NO$	483-63-6	Pas de toxicité spécifique connue

SYNONYMES :

Crotonyl-N-éthyl-o-toluidine, N-éthyl-N-(2-méthylphényl)-2-buténamide.
Crotalgine, Eurax
N-éthyl-N-(2-méthylphényl)-2-buténamide
N-éthyl-o-crotonotoluidide
2-buténamide, N-éthyl-N-(2-méthylphényl)-

UTILISATION :

Antiparasitaire (contre la gale), scabicide, en application topique. Principe actif dans la crème et la lotion Eurax (Geigy) [1, 5, 5]
Utilisation humaine (y compris chez l'enfant) : 30 g de crème/personne/jour (=3000 mg Crotamiton), appliquée par voie topique[2]. Destinée à soulager le prurit dans la plupart des types de dermatoses, notamment : dermatite atopique, varicelle, dermatite de contact, éruption rampante, dermatite herpétiforme, dermatite médicamenteuse, dermatophytose, eczéma, piqûres d'insectes, intertrigo, lichen plan, neurodermatite, excoriation neurotique, pityriasis rosé, dermatite due au lierre, prurit anal, scrotal et vulvaire, psoriasis, dermatite séborrhéique, prurit sénile, coups de soleil, urticaire, eczéma variqueux.[6]

LIMITES D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE :

Pas de limites d'exposition professionnelle pour ce composé.

CLASSIFICATION ET ETIQUETAGE :

Aucune classification n'a été réalisée ni aucun étiquetage proposé par une autorité de réglementation

GRANDEURS PHYSICO-CHIMIQUES CARACTERISTIQUES ET COMPORTEMENT ENVIRONNEMENTAL

Solubilité	2900 mg/l at 25°C [8]
Masse molaire	203,28 [8]
Densité/eau	1.009 kg/dm^3 (20°C) [8]
Point de fusion	20 °C [1, 8] , liquide
Point d'ébullition	153-155 °C (13 mm Hg) [8] / 290°C at 1013 hPa
Pression de vapeur	-
log Pow	2,73 / 2,688 (calculé) [1, 3]
Constante de Henry	
Formule brute	CCN(C1=CC=CC=C1C)C(=O)C=CC

TOXICOLOGIE

Le médicament est bien absorbé par la peau (15-30 %), mais également les voies gastro-intestinales (82-100 %). Pas d'accumulation dans le plasma, excrétion rapide via l'urine. Après 24 heures, plus de 90 % sont éliminés[5, 9].

PHARMACOLOGIE HUMAINE.

Après application dermique (2,5 mg/cm^3), un pic de concentration dans le sang est atteint après 4-10 h. avec une demi-vie de 4-8 h. Une application répétée n'a pas entraîné d'accumulation des taux plasmatiques chez l'homme. Le mécanisme de l'activité anti-pruritique des médicaments est inconnu.

Sécurité : même si la dose est 10 fois supérieure à celle prescrite, par rapport aux valeurs LD_{50} >1200 mg/kg, il existe toujours une marge de sécurité considérable compte tenu du faible taux d'absorption par la peau[10].

50 ans d'expériences cliniques sur plus de 15000 patients bien contrôlés n'ont pas mis en évidence de signes de toxicité systémique ou de carcinogénicité [10]

Cancérogénicité : Non cancérogène

Mutagénicité : non mutagène

Tératogénicité : non tératogène

Toxicité vis à vis de la reproduction : non toxique

Effets locaux : non irritant pour la peau et les yeux, sensibilisation possible.
Réactions d'irritation primaires telles que dermatites, prurit et éruptions cutanée, et réactions de sensibilité allergique [2]

Effets toxiques : Un risque de méthémoglobinémie existe en cas d'ingestion accidentelle [6]

Excrétion : éliminations dans les 96 via l'urine et les fèces.

DONNEES TOXICOLOGIQUES :

TD(faible) subchronique, orale : Etude de reproduction de 26 semaines avec 10 & 100 mg/kg (aliments) n'a pas mis en évidence de signe de toxicité
NOAEL= 100 mg/kg

TD(faible) aiguë, orale : -

LD_{50}, orale : 1 500 mg/kg pc (rat), [1, 8]
1 600 mg/kg (souris) [1]

TD (faible) subchronique, cutanée : étude de toxicité dermique sur 21 jours (5 traitements /semaine) avec des doses de 250, 500, 1000, 2000 mg/kg : uniquement faibles irritations jusqu'à 1000 mg/kg. A 2000 mg/kg, réduction des érythrocytes et des effets hépatiques observée[9]
Etude de toxicité dermique sur 90 jours (GLP) avec des doses de 10, 50, 250 mg/kg/j, aucun de ces effets n'a été observé en dehors d'une légère irritation cutanée [9]
NOAEL= 250 mg/kg (si irritation négligeable)

TD(faible) aiguë, cutanée : 40 mg/kg (cobaye) [9]-

LD_{50}, Cutanée : 1 630 mg/kg (souris, subcutanée) [1]
1200 mg/kg (lapin) [9]

TD (faible) Cancérogénicité : aucune étude n'a été réalisée [2]
La QSAR n'indique pas de potentiel carcinogène

TD (faible) Tératogénicité : ni tératogène [9]

TD (faible) Reproduction : Etude de fertilité/reproduction sur 26 semaines chez le rat avec des doses de 10, 100 mg/kg (aliments),
pas d'effets sur la fertilité, l'accouplement, la parturition et les descendants [9] .

Mutagénicité Bactérie : Test de Ames négatif. [9]

Mutagène cellules animales : Test sur les aberrations chromosomiques négatif sur cellules CHO [9]

Mutagène "in vivo" : -

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE

VTR à seuil de dose

VTR orale à seuil de dose : aucune DJTo n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu. Par conséquent, le GIDRB a calculé cette valeur en tant que donnée provisoire :
DJT orale (provisoire) = 0,20 mg/kg/jour (GIDRB)
Basé sur l'étude de reproduction sur 26 semaines, NOAEL= 100 mg/kg, et en utilisant un SF= 500 (10 pour l'extrapolation inter-espèces, 10 pour la variabilité intra-individuelle, 5 pour l'extrapolation de durée) . Aucun indice de toxicité n'a été mis en évidence dans cette étude [9]

VTR dermale : aucune DJTd n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.

DJT inhalation : aucune DJTi n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.

La DJT orale calculée par le GIDRB est retenue dans les calculs ; elle est basée sur une étude de 26 semaines adaptée, n'ayant pas montré d'effets toxiques pour des doses de 10 et 100 mg/kg/j.

Aucune DJT n'a été publiée par un organisme reconnu pour la voie dermale et l'inhalation.

VTR sans seuil de dos

Aucune VTR orale/inhalalation/cutanée n'a été établie par aucune autorité réglementaire ou organisation reconnue. Le GIDRB n'a pas calculé de telles valeur en raison de l'absence de potentiel mutagène de la substance et de signes structurels de carcinogénicité, et en l'absence de données adaptées.

DONNEES ECOTOXICOLOGIQUES :

LC_{50}, Poisson :	64.2 mg/l (96 h)
LC(faible), Poisson :	supérieur à 32 mg/l
LC_{50}, Daphnie :	non testé
LC(faible), Daphnie :	-
EC_{50}, Algue :	non testé
EC(faible), Algue	-
EC_{50}, bactérie :	supérieur à 320 mg/l (3h)
Bio-, Photodégradation :	non biodégradable (3%) [7]
Bioaccumulation:	
PNEC	LC_{50} (Poisson) = 64,2 mg/l, SF = 1000 (pour l'absence de valeurs aiguës relatives à d'autres espèces et en raison de l'absence d'études chroniques) PNEC = 0,064 mg/l.

RÉFÉRENCES :

(1) CHEMIDPLUS : http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/ProxyServlet ?objectHandle=DBMaint&actionHandle=default&nextPage=jsp/chemidlite/ResultScreen.jsp&TXTSUPERLISTID=000483636

(2) Daily Med Rxlist : http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=1813

(3) MSDS-UK: http://redpoll.pharmacy.ualberta.ca/drugbank/drugBank/drugFile/msds/APRD00211.html

(4) BIAM2 Report on Crotamiton: http://www.biam2.org/www1/Sub1948.html

(5) DOCUMED-Eurax, Novartis (1996): http://www.kompendium.ch/MonographieTxt .aspx?lang=de&MonType=fi

(6) RX-MED, Eurax, Noartis Consumer Health : http://www.rxmed.com/b.main/b2.pharmaceutical/b2.1.monographs/CPS-%20Monographs/CPS-%20(General%20Monographs-%20E)/EURAX.html

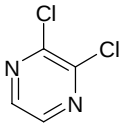
(7) Nakada, N. et al., (2006)- Pharmaceutical chemicals and endocrine disrupters in municipal wastewater in Tokyo and their removal during activated sludge treatment. Asean Environ. http://www.aseanenvironment.info/Abstract/41013641.pdf

(8) Product Safety Data sheet, Crotamiton. NOVARTIS Consumer Health SA, yon, CH: (2006)

(9) Expert Report on the Toxicological and Pharmacological Documentation of Eurax (Crotamiton) Preclinical Dept. Novartis Consumer Health 8.8.2005.

(10) Expert Report on the Clinical Documentation of Crotamiton (Eurax). Novartis Consumer Health 3.3.2005.

8.6. 2,3-dichloropyrazine

Formule chimique	N°CAS	Toxicité
 $C_4H_2Cl_2N_2$	4858-85-9	Les effets hépatiques et rénaux sont probables.

SYNONYMES

UTILISATION

Utilisée principalement comme intermédiaire dans la production de médicaments et de pesticides.

CLASSIFICATION ET ETIQUETAGE :

Pas de classification proposée par une agence de réglementation ou un organisme reconnu.

LIMITES D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE

Pas de limites d'exposition professionnelle définies par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.
DOW Industrial chemicals a fixé une limite d'exposition moyenne de 2 mg/m3 air pour le *TCP* (7)

GRANDEURS PHYSICO-CHIMIQUES CARACTERISTIQUES ET COMPORTEMENT ENVIRONNEMENTAL

Solubilité	26500 mg/l (25°C) (QSAR, basé sur *chloropyrazine*) (1)
Masse moléculaire :	149,54 gm/mol
Densité/eau	
Point de fusion	~75 °C (QSAR, *Pyrazine*) (3)
Point d'ébullition	> 153°C (QSAR, basé sur *chloropyrazine*) (1)
Pression de vapeur	>2,5 mm Hg (25°C) (QSAR, basé sur *chloropyrazine*) (1)
log Pow	1,1 (QSAR, basé sur *chloropyrazine, trichloropyrazine*) (1)
Constante de Henry :	$1{,}36.10^{-5}$ atm.m^3/mole (25°C) (QSAR, basé sur la *chloropyrazine*) (1)
pKa Dissoc. Constant	
SMILES Code	C1=CN=C(C(=N1)Cl)Cl
1ppm	
Densité de vapeur	
Demi-vie atmosphérique	t/2 = 7 jours (*TCP*) (7)

TOXICOLOGIE :

Il n'existe pas de données toxicologiques disponibles sur la 2,3-dichloropyrazine. Toutefois, il existe certaines données disponibles sur des substances étroitement apparentées telles que :

Chloropyrazine (CAS 14508-49-7)
Trichloropyrazine (CAS 873-40-5)
Pyrazine (CAS 290-37-9)
2,3,5,6-tétrachloropyridine [TCP] (CAS 2402-79-1)
3,5-dichloropyridine [DCP](CAS 2457-47-8)

Les données issues des substances de référence sont énumérées dans le dossier et jointes à celui de la substance de référence. Sur la base de diverses données obtenues, une QSAR est établie pour la 2,3-dichloropyrazine (caractère gras), indiquée par le terme "QSAR".

→ Toutes les données mentionnées pour la 2,3-dichloropyrazine sont basées sur la détermination de la QSAR et doivent être considérées avec prudence.

Cancérogénicité : improbable en raison de l'absence d'effets mutagènes (QSAR)

Mutagénicité : non mutagène (QSAR)

Tératogénicité : non tératogène (QSAR avec TCP)

Toxicité vis à vis de la reproduction : non toxique pour la reproduction (QSAR avec TCP)

Effets locaux : non irritant pour la peau et les yeux (*TCP*) [7]
Non sensibilisant pour la peau (*TCP*) [7]

Effets toxiques : effets indésirables pour le foie et les reins (QSAR)

DONNEES TOXICOLOGIQUES :

TD(faible) Subchronique, orale : étude de 90 jours, v. orale, chez le rat (nourriture) : augmentation du poids des reins avec gouttelettes hyaline, à tous niveaux de dose (réversible), augmentation du poids du foie. NOAEL=3 mg/kg/j (*TCP*) [7]

TD(faible) Aiguë, orale :

LD_{50}, Orale : 1182-1414 mg/kg (souris) (*TCP*) [7]
1000 mg/kg (rat) (*TCP*) [8]
600-800 mg/kg(rat) (QSAR)

TD(faible) Aiguë, cutanée :

LD_{50}, Cutanée : intrapéritonéal, souris : 2730 mg/kg (*pyrazine*) [3] / 3310 mg/kg (*pyrimidine*) [5] / 1150 mg/kg (tétrachloropyridine) [6] / 1000 2000 mg/kg (rat) (QSAR)

LC50, Inhalation : 56000 mg/m^3 air (=NOEC, rat, 7h) (*TCP*) [7] 20-30000 mg/m^3 air (rat, 7h) (QSAR)

TD (faible) Cancérogénicité : aucune donnée disponible

TD(faible) Tératogénicité : vraisemblablement non tératogène (basé sur une étude de fertilité avec TCP (QSAR)

Toxicité pour la reproduction : étude de fertilité sur 52 jours chez le rat (v. orale, gavage) : augmentation du poids du foie et des reins à 150 mg/kg avec hypertrophie centrilobulaire des

hépatocytes, dégénérescence tubulaire rénale, NOAEL= 25 mg/kg/j pour les rats parents et les petits (*TCP*) [7]

Mutagénicité chez les bactéries : Test de Ames : négatif (*Pyrazine*) (*TCP*) (*DCP*)[4, 7, 11]

Mutagénicité cellules animales : Mut. gén. lymphomes, souris : négatif (*Pyrazine*) [4]

Mutag. "in vivo" : Test micronoyaux, souris : négatif (*TCP*) [7]

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE :

VTR à seuil de dose

VTR orale à seuil : aucune VTRorale n'a été établie par une organisation de réglementation ou un organisme reconnu.

VTR dermale à seuil : aucune VTRdermale n'a été établie par une organisation de réglementation ou un organisme reconnu.

VTR inhalation à seuil : aucune VTRinhalation n'a été établie par une organisation de réglementation ou un organisme reconnu.

Aucune VTR à seuil n'a été publiée par les organismes reconnus. Substance non prise en compte dans les calculs de risque.

VTR sans seuil de dose

Aucune VTR sans seuil n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu. En l'absence d'indications sur le potentiel mutagène ou carcinogène de la 2,3-chloropyrazine, aucune VTR sans seuil n'a été calculée.

DONNEES ECOTOXICOLOGIQUES :

LC_{50}, Poisson : 0,94 mg/l (96h) (*TCP*) [7]
LC(faible), Poisson : 0,33 mg/l (=NOEC, 96h) (*TCP*) [7]
LC_{50}, Daphnie : 2,1 mg/l (48h) (*TCP*) [7]
LC(faible), Daphnie : 1,1 mg/l (48h) (*TCP*) [7]
0,31 mg/l (=NOEC, 21 jours) (*TCP*) [7]

EC_{50}, Algues : 14,1 mg/l (120 h) (*TCP*) [7]

LC(faible), algues :	3 mg/l (120h) (*TCP*) [7]
EC_{50}, Bactéries :	
Plantes terrestres (EC_{50}) :	
Bio-, Photodégradation :	intrinsèquement biodégradable (QSAR, sur la base de TCP) (7)
Bioaccumulation :	improbable sur la base de logPow BCF=70 (*TCP*) [8]
Demi-vie dans l'eau :	t/2 = > 90 jours (QSAR, de *TCP*) [7] Une déchloration se produit dans les sédiments anaérobies (3,5-DCP) (12)
PNECeau	
PNECsol	

REFERENCES :

(1) CHEMIDPLUS (Chloropyrazine): http://chem.sis.nlm.nih.gov /chemidplus /Proxy Servlet?objectHandle=DBMaint&actionHandle=default&next Page=jsp /chemidlite/ResultScreen.jsp&TXTSUPERLISTID=014508497

(2) CHEMIDPUS (Trichloropyrazine) : http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemid plus/ProxyServlet?object Handle=DBMaint&actionHandle=default&nextPage =jsp /chemidlite/Result Screen.jsp&TXTSUPERLISTID=000873405

(3) CHEMIDPLUS (Pyrazine) : http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus /ProxyServlet?object Handle=DBMaint&actionHandle=default&nextPage =jsp/chemidlite/ResultScreen.jsp&TXTSUPERLISTID=000290379

(4) TOXNET CCRIS Pyrazine: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+ccris:@term+@rn+290-37-9

(5) CHEMIDPLUS Pyrimidine : http://chem.sis.nlm.nih.gov /chemidplus /ProxyServlet?object Handle=DBMaint&actionHandle=default &nextPage=jsp /chemidlite /ResultScreen.jsp&TXTSUPERLISTID=000289952

(6) CHEMIDPLUS 2,3,5,6-Tetrachloropyridine : http://chem.sis.nlm.nih .gov/chemidplus /ProxyServlet?objectHandle=DBMaint&action Handle=default &nextPage =jsp/chemidlite/ResultScreen.jsp&TXTSUPERLISTID=002402791

(7) IUCLID 2,3,5,6-tetrachloropyridine : http://ecb.jrc.it/IUCLID-Data Sheets /2402791.pdf http://ecb.jrc.it/esis/index.php?GENRE=CASNO&ENTREE =2402-79-1

(8) TOXNET HSDB TCP: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search /r?dbs+hsdb:@term+@rn+@rel+2402-79-1

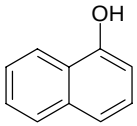
(9) SIDS OECD-HPV Project (TCP) : http://cs3-hq.oecd.org/scripts/hpv/

(10) CHEMIPLUS 4,6-Dichloropyrimidine: http://chem.sis.nlm.nih.gov /chemidplus/Proxy Servlet?objectHandle=DBMaint&action Handle=default &nextPage=jsp /chemidlite/ResultScreen.jsp &TXTSUPERLISTID =001193211245

(11) CHEMIDPLUS, 3,5-Dichloropyridine : http://chem.sis.nlm.nih.gov /chemidplus /ProxyServlet?objectHandle=DBMaint&actionHandle=default&next Page=jsp%2Fchemidlite%2FResultScreen.jsp&responseHandle=JSP&csFldAlias _Alias2=Name&TXTSUPERLISTID=002457478&CHEMICALNAME=3%2C5-Dichloropyridine&QF1=Name&QO1=%3D&QV1=

(12) LIU SM & JONES WJ. APPLIED MICROBIOLOGY AND BIOTECHNOLOGY; 43 (4). 1995. 725-732. : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~lpO5a0:5.

8.7. Naphthol

Formule chimique	N°CAS	Toxicité
 $C_{10}H_8O$	90-15-3	Irritant, toxique pour le foie, la rate et les reins, effets indésirables sur le sang, effets sur le système nerveux.

SYNONYMES :

Naphthalène-1-ol
1-naphthalénol
1-hydroxynaphthaline
α-naphthol

UTILISATION :

Utilisé comme ingrédient dans les colorants capillaires, comme intermédiaire dans l'industrie chimique et comme insecticide, mais également comme intermédiaire de médicaments et d'anti-oxydants à base de caoutchouc. C'est un produit de décomposition environnemental du carbaryle (pesticide) [4]

Il est principalement utilisé dans la production de colorants et de pigments. [4]

CLASSIFICATION ET ETIQUETAGE :

UE : Xn; R21/22 - Xi; R37/38-41

Aucune autre classification n'a été réalisée par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.

LIMITES D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE :

Pas de limites d'exposition professionnelle définies par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.

GRANDEURS PHYSICO-CHIMIQUES CARACTERISTIQUES ET COMPORTEMENT ENVIRONNEMENTAL

Solubilité	688 mg/l (25°C) [1]
Masse moléculaire :	144,17 gm/cm3
Densité/eau	1,0954 – 1,224 gm/cm^3 (37°C) [2, 6]
Point de fusion	95°C [1, 6]
Point d'ébullition	288 °C [1, 2]
Pression de vapeur	6,93 E-04 mmHg (15°C) [1], 36 hPa (25°C) [6]
log Pow	2,85 [1]
Constante de Henry :	5,7 E-08 atm m^3/mole (25°C) [1] 9,34 (25°C) [1, 4]
pKa Dissoc. Constant 1ppm	5,0
Densité de vapeur	1,9 h [6]
Demi-vie atmosphérique	
SMILES Code	c12c(c(ccc1)O)cccc2

TOXICOLOGIE

Le 1-naphthol peut être absorbé par voie orale, dermique et par inhalation. L'élimination est supérieure 95% par voie urinaire en 72 heures[4].

Le 1-naphthol entraîne des troubles de l'appareil des fuseaux pendant les processus méiotiques et mitotiques des cellules, entraînant des mutations. Il peut également former le 1-naphtylphsphate qui est connu comme inhibiteur de la phosphatase protéique[7].

Le 1-naphthol est également l'un des métabolites majeurs du naphtalène.

Cancérogénicité : non carcinogène

Mutagénicité : faiblement mutagène in vitro mais non in vivo

Tératogénicité : non tératogène

Toxicité vis à vis de la reproduction : non toxique pour la reproduction

Effets locaux : irritant pour la peau et les yeux, mais non sensibilisant cutané [4,6]

Effets toxiques : opacités du cristallin, changements rétiniens [4]
Diarrhées, céphalées, sueur abondante, apathie, confusion, coma avec ou sans convulsions, hémolyse intravasculaire aiguë, leucocytose, fièvre, hémoglobinurie, insuffisance rénale, troubles de la fonction hépatique[4]

DONNEES TOXICOLOGIQUES :

TD(faible) Subchronique, orale : 90 jours, v. orale, rat (gavage) : NOAEL=130 mg/kg/j (hyperplasie squameuse de l'estomac et pigmentation dans la rate) [4,6]
étude de 90 jours, v. dermale, souris : NOAEL= 1000 mg/kg/j (dose unique, 2 x semaine). Aucun effet [6]

TD(faible) Aiguë, orale :

LD_{50}, Orale : 1870 – 2400 mg/kg (rat) [1, 2]
9000 mg/kg (lapin) [1]
275 mg/kg (souris) [1]
134 mg/kg (chat) [1]

TD(faible) Aiguë, cutanée : 1000 mg/kg (lapin, sous-cutanée) [1]

LD_{50}, Cutanée : 880 mg/kg (lapin) [1]

LC_{50}, Inhalation : > 420 mg/m^3 air (rat, 1h) [1]
> 97 mg/m^3 air (rat, 4h) [4]

TD (faible) Cancérogénicité : étude de 2 ans, v. dermale, chez le rat (2 x semaine) aucune induction de tumeurs [6]
2 ans, v. dermale, souris : 50 et 500 mg/cm^2 n'a entraîné aucune induction excessive de tumeurs [6]

TD(faible) Tératogénicité : Tératogénicité chez le rat (v. orale, gavage) : 20, 100, 400 mg/kg/j, non tératogène : NOAEL fem = 20 mg/kg, NOAEL térato = 400 mg/kg/j [4, 6]
Étude de tératogénicité dermale (rats) : 2000 mg/kg/j correspondaient à NOAEL pour la tératogénicité et effets maternels [4, 6]

Toxicité pour la reproduction : non toxique pour la reproduction

Mutagénicité chez les bactéries : Test de Ames : négatif, certains positifs [2, 6]
Bac. Substilis : négatif [6]

Mutagénicité cellules animales : mutations gén. souris, lymphomes : négatif [6]
Test UDS : négatif [6]

Mutag. "in vivo" : Micronoyaux, moelle osseuse (souris : négatif [6]
Abb. chrom. moelle osseuse, souris : négatif [6]
Neurospora : négatif [3]

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE :

VTR à seuil de dose

VTR orale à seuil : aucune VTRorale n'a été établie par une organisation de réglementation ou un organisme reconnu. Par conséquent, le GIDRB a calculé cette valeur :
DJTorale provisoire= 0,043 mg/kg/j (par GIDRB, 2007)
Basé sur une étude de 90 jours de toxicité orale chez le rat avec un NOAEL=130 mg/kg/j, application d'un SF=3000 (10 pour extrapolation inter-espèces, 10 pour les sous-populations humaines sensibles, 3 pour l'ajustement temporel, 10 pour la faiblesse de la base de données)[4,6]. Effets sur l'estomac et pigmentation de la rate.

VTR dermale à seuil : aucune VTRdermale n'a été établie par une organisation de réglementation ou un organisme reconnu.

VTR inhalation à seuil : aucune VTRinhalation n'a été établie par une organisation de réglementation ou un organisme reconnu.

La VTR orale proposée est basée sur des données limitées ; le facteur d'incertitude SF=3000 compense la faiblesse des données, et rend la VTR plutôt conservatoire. Substance non présente aux points d'expostion retenus.

VTR sans seuil de dose

Aucune VTR sans seuil n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu. Le GIDRB n'a pas établi de VTR (sans seuil) en raison du fait que les rares données de carcinogénicité obtenues pour la voie dermale ne révèlent pas de potentiel carcinogène pour le 1-naphthol.

DONNEES ECOTOXICOLOGIQUES :

LC_{50}, Poisson :	1,8 mg/l (96 h) [6] 4,18 mg/l (96h) [8]
LC(faible), Poisson :	0,72 mg/l (=NOEC) (96h) [6]
LC_{50}, Daphnie :	3,53 mg/l (48 h) [6] 0,2 mg/l (96h) [6] 1,0 mg/l (21 jours) [6]
LC(faible), Daphnie :	NOEC=1,8 mg/l (48h) [6] NOEC= 0,06 mg/l (96h) [6] NOEC= 0,25 mg/l (21 jours) [6]
EC_{50}, Algues :	20 mg/l (20 d) [6]
EC_{50}, Eisenia :	=412 mg/kg sol sec (14-jours) [6]
EC_{50}, Bactéries :	supérieur à 100 mg/l (3 h)
Plantes terrestres (EC50) :	
Bio-, Photodégradation :	Photodégrad. dans l'eau : t/2= 29 min [6] Rapidement biodégradable (> 60% en 10 jours) [6] Stabilité dans le sol : t/2= 0,9 jours [6]
Bioaccumulation :	BCF = 31 [6]
Demi-vie dans l'eau :	7-9 jours [6]
PNECeau	0,0025 mg/l (Daphnie, 21 jours, reprod.; et SF=100 pour l'absence d'études à long terme chez d'autres espèces)
PNECsol :	0,412 mg/kg sol sec (étude 14 jours Eisenia avec SF=1000, pour l'absence d'études à long terme et l'absence d'espèces supplémentaires).

RÉFÉRENCES :

(1) CHEMIDPLUS: http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/Proxy Servlet?objectHandle=DBMaint&actionHandle=default&nextPage=jsp/chemidlite/ResultScreen.jsp&TXTSUPERLISTID=000090153

(2) IUCLID Data Set : http://ecb.jrc.it/esis/index.php?GENRE =CASNO&ENTREE=90-15-3. http://ecb.jrc.it/IUCLID-DataSheets/90153.pdf

(3) TOXNET GENE: http://toxnet.nlm.nih.gov /cgi-bin/sis/search/r?dbs+genetox:@term+@rn+@rel+"90-15-3"

(4) TOXNET HSDB : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs +hsdb:@term+@rn+@rel+90-15-3

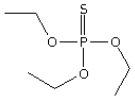
(5) EPA HPV data set : http://iaspub.epa.gov/oppthpv/quicksearch. display ?pChem=101850

(6) TOXNET CCRIS : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/ r?dbs +ccris:@term+@rn+90-15-3

(7) Rengin, A. et al. Mutagenesis vol. 13 no. 4 pp. 345-352, 1998: http://mutage.oxfordjournals.org/cgi/content/abstract/13/4/345

(8) Pesticide Information : http://www.pesticideinfo.org /List_AquireAcuteSum.jsp?Rec_Id=PC37645

8.8. O,O,O-triéthylphosphorothioate

Formule structurale	N°CAS	Toxicité
 $C_6H_{15}O_3PS$	126-68-1	Produit de dégradation de la diazinone (insecticide toxique pour l'homme). Neurotoxique, toxique pour le foie et les reins, bloque d'importantes enzymes du métabolisme

SYNONYMES :

O,O,O-triéthyl thiophosphate, Triéthylphosphorothioate,
Acide phosphorothioïque, O,O,O-triéthyl ester, Sulfure de phosphine, acide triéthoxy-, thiophosphorique, tri-O-éthyl ester, Triéthyl phosphorothionate.

UTILISATION :

Produit de dégradation de la diazinone. Peut être utilisé comme intermédiaire chimique pour la production de pesticides.

LIMITES D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE :

Pas de limites d'exposition professionnelle définies par une autorité de réglementation pour ce composé.

CLASSIFICATION ET ETIQUETAGE :

Non classés dans l'UE, USA, IARC.
La diazinone est classée par l'US-PA sous la référence A4. non classifiable comme carcinogène humain.

GRANDEURS PHYSICO-CHIMIQUES CARACTERISTIQUES ET COMPORTEMENT ENVIRONNEMENTAL

Solubilité	< 2 g /l à 25 °C
Masse molaire	198,22 [5]
Densité/eau	-
Point de fusion	-
Point d'ébullition	100 °C
Pression de vapeur	-
log Pow	1,79 – 2,5 [5]
Formule brute	CCOP(=S)(OCC)OCC

TOXICOLOGIE

Furukawa et al (1986, Tox.Letters 34, 95-98) ont montré que ce composé est un antagoniste du O,O,S-trialkylphosphorothionate, neurotoxine très toxique.

Le produit entraîne une augmentation de la NADPH-cytochrome-c réductase qui inhibe l'activité du cytochrome-P450 (systèmes enzymatique de métabolisme hépatique des médicaments). Le processus est réversible [4].

On ne dispose que de quelques données toxicologiques pour ce composé. Comme il est étroitement apparenté à la diazinone mais probablement plus toxique, les données relatives à la diazinone sont utilisées pour générer un QSAR. La toxicité aiguë de la diazinone est comparable voie inférieure à celle du triéthylphosphorothioate[6, 8]

Cancérogénicité : non cancérogène (SAR)

Mutagénicité : mutagène "in vitro" (SAR)

Tératogénicité : non tératogène (SAR)

Toxicité vis à vis de la reproduction : non toxique

Effets locaux : irritant, non sensibilisant

Effets toxiques : diminution des enzymes hépatiques.
Des lésions pulmonaires sévères peuvent se produire en cas d'exposition élevée, [1, 2]
neurotoxique (Diazinone) [6]

DONNEES TOXICOLOGIQUES :

TD (faible) subchronique, orale :	-
TD (faible) aiguë, orale :	0,2 mg/kg (l'homme est la valeur NOEL) (Diazinone) [6]
LD_{50}, Orale :	660-1030 mg/kg pc (rat),[2] 750 mg/kg (souris) [3] dose fatale humaine estimée : 370 mg/kg (Diazinone) [6]
TD(faible) subchronique, cutanée :	-
TD(faible) aiguë, Cutanée :	-
LD_{50}, cutanée :	supérieur à 2000 mg/kg (de la diazinone) [6]
LC_{50} , inhalation :	41 ppm (rat, 4h) [3]
TD (faible) Cancérogénicité :	non carcinogène pour le rat et la souris (Diazinone, NCI NTP EPA) [7]
TD(faible) Tératogénicité :	ds effets tératogènes ne peuvent pas être exclus (QSAR)
Mutagénicité chez les bactéries :	non mutagène (Diazinone) [7]
Mutagène dans les cellules animales :	non mutagène (Diazinone) [7] aberrations chromosomiques chez l'homme lymphocytes (Diazinone) (6)
Mutagène "in vivo" :	non mutagène (SAR).

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE

VTR à seuil de dose

Voie orale : aucune VTR orale n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.

VTR dermale : aucune VTR dermale n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.

DJT inhalation : aucune VTR inhalation n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.

Aucune VTR n'a été établie par une autorité reconnue, et l'on ne dispose pas de données toxicologiques adaptées pour établir de telles VTR.

VTR sans seuil de dose

Aucune VTR orale/inhalation/cutanée n'a été établie par les organismes reconnus. Le GIDRB n'a pas calculé cette valeur compte tenu du fait que le composé ne présente pas de potentiel mutagène, de signe structurel de carcinogénicité et que l'on ne dispose d'aucune donnée de carcinogénicité pour un tel calcul.

DONNEES ECOTOXICOLOGIQUES:

LC_{50}, Poisson :	9,3 mg/l (96 h, Diazinone) [6] 0,09 mg/l (truite, Diazinone) [6]
LC (faible), Poisson :	-
LC_{50}, Daphnie :	-
LC (faible), Daphnie :	0,0009 mg/l (Daphnie, Diazinone) [6]
EC_{50}, Algue :	-
EC (faible), Algue	-
EC_{50}, bactérie :	-
Bio-, photodégradation :	rapidement biodégradable
Bioaccumulation :	
PNEC	0,000009 mg/l (basé sur la EC_{50} (Daphnie) et en appliquant un SF=100 pour l'absence de données de toxicité chronique

RÉFÉRENCES :

(1) Aldridge WN and Nemery B (1984). Toxicology Of Trialkylphosphorothioates With Particular Reference To Lung Toxicity. Fundamental and Applied Toxicology, Vol. 4, No. 2, pages S215-S223. http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search /f?./temp /~mMu3hW:2

(2) Verschoyle, RD. and Cabral, JRP. (1982). Investigation Of The Acute Toxicity Of Some Trimethyl And Triethyl Phosphorothioates With Particular Reference To Those Causing Lung Damage. Archives of Toxicology, Vol. 51, No. 3, pages 221-231. http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp /~mMu3hW:4

(3) CHEMIDPLUS: http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus /ProxyServlet ?objectHandle=DBMaint&actionHandle=default&nextPage=jsp/chemidlite/ResultScreen.jsp&TXTSUPERLISTID=000126681

(4) Furukawa, N. et al., (1987) Induction of the hepatic microsomal cytochrome P-450 system by trialkyl phosphorothioates in rats. Biochem Pharmacol. Apr 15; 36(8): 1291-6. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez /query.fcgi?db=pubmed &cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=3109439&itool=iconabstr&query_hl=7&itool=pubmed_docsum

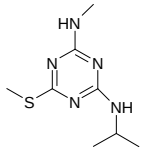
(5) PUBCHEM : http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query .fcgi?CMD=search &DB =pcsubstance&term=126-68-1~[synonym]

(6) TOXNET HSDB (Diazinon) : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+hsdb:@term+@rn+@rel+333-41-5

(7) TOXNET CCRIS (Diazinon): http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search

(8) Sovocool, GW et al., (1981) The recognition of Diazinon, an organophosphorus pesticide, when found in samples in the form of decomposition products. J. Anal. Toxicol. 5, 73-80.

8.9. Desmétryne

Formule chimique	N°CAS	Toxicité
 $C_8H_{15}N_5S$	1014-69-3	Faible toxicité

SYNONYMES :

Sémérone
1,3,5-triazine-2,4-diamine,N-méthyl-N'-(1-méthyléthyl)-6- (méthylthio)-
2-(isopropylamino)-4-(méthylamino)-6-(méthylthio)-s-triazine
N-méthyl-N'-(1-méthyléthyl)-6-(méthylthio)-1,3,5-triazine-2,4-diamine

UTILISATION :

Utilisé comme herbicide à large spectre dans l'agriculture

LIMITES D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE :

Pas de limites d'exposition professionnelle disponibles.

CLASSIFICATION ET ETIQUETAGE :

UE : Xn; R21/22 - N; R50-53

GRANDEURS PHYSICO-CHIMIQUES CARACTERISTIQUES ET COMPORTEMENT ENVIRONNEMENTAL

Solubilité	580 mg/l [1, 3]
Masse molaire	213,3 [3]
Densité/eau	1,172 g/cm3 (20°C) [3]
Point de fusion	85 °C [1, 3]
Point d'ébullition	345 °C [1]

Pression de vapeur	9,98 E-07 mm Hg (25°C) [1] / 0,000133 Pa (20°C) [3]
log Pow	2,38 [1]
Constante de Henry :	4,83 E-10 atm m3/mole (25°C) [1]
pKa Dissoc. Constant	4 [1]
SMILES Code	CC(C)NC1=NC(=NC(=N1)NC)SC

TOXICOLOGIE :

La desmétryne est rapidement absorbée par les voies gastro-intestinales (mais non par la peau), est métabolisée pour former des intermédiaires sulfoxy qui sont conjugués au glutathion pour former l'acide mercapturique et est excrétée par la bile. [3]

Le desmétran présente des propriétés proches de celles de l'atrazine et la simazine qui sont toutes deux non mutagène.

Cancérogénicité : cancérogénicité improbable (pas d'activité hormonale comme l'atrazine)

Mutagénécité : non mutagène

Tératogénicité : non tératogène (SAR avec l'atrazine)

Toxicité vis à vis de la reproduction :

Effets locaux : légèrement irritant pour la peau et les yeux [3]

Effets toxiques : défaillance rénale, nécrose hépatique et coagulopathie intravasculaire disséminée risque accru de retard de croissance intra-utérine
Immunotoxique (SAR avec l'atrazine)

DONNEES TOXICOLOGIQUES :

TD(faible) Subchronique, orale : étude de 90 jours chez le rat
NOEL= 13 mg/kg/j
étude de 90 jours chez le chien : NOEL= 6,6 mg/kg/j [3]

TD(faible) Aiguë, orale :

LD_{50}, Orale : 1390 mg/kg (rat) [1, 3]
700 mg/kg (souris) [1]

TD(faible) Aiguë, cutanée : -

LD_{50}, Cutanée : > 1000 mg/kg (rat) [1]
LC_{50}, Inhalation : 1583 mg/m^3 air (rat, 1h) [1]

TD (faible) Cancérogénicité : non carcinogène (SAR avec simazine)
TD(faible) Tératogénicité : non tératogène (SAR avec atrazine)

Mutagénécité chez les bactéries : test de Ames négatif [3]
Mutagénécité cellules animales : non mutagène (SAR avec atrazine)
Mutag. "in vivo" : non mutagène (SAR avec atrazine)

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE :

VTR à seuil de dose

VTR orale à seuil : aucune DJT orale n'a été établie par un organisme reconnu ; le GIDRB a calculé une valeur sur la base des données disponibles.

DJTorale provisoire = 0,013 mg/kg/j (par GIDRB)
Basé sur l'étude de 90 jours par voie orale chez le rat avec NOEL= 13 mg/kg/j et en appliquant un SF=1000 (10 pour l'extrapolation interespèces, 10 pour les sous-populations humaines sensibles, 10 pour le petit nombre de données disponibles) (3). Les effets constatés comportaient défaillance rénale, nécrose hépatique, et coagulopathie intravasculaire disséminée, et risque accru de retard de croissance intra-utérine

VTR dermale à seuil : aucune DJT dermale (à seuil) n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu

VTR inhalation à seuil : aucune DJT dermale (à seuil) n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu. La substance est très peu volatile

La DJT orale proposée par le GI DRB est retenue pour les calculs de risque ; elle est basée sur des données adaptées, et l'application d'un SF=1000 lui confère un caractère séuritaire.

Aucune VTR dermale n'a été établie par une autorité compétente, et l'on ne dispose pas de données toxicologiques adaptées pour établir une telle valeur. La substance est très peu volatile ; aucune DJT inhalation n'est requise.

VTR sans seuil de dose

Aucune DJT sans seuil (orale, dermale ou inhalation) n'a été établie par une autorité de réglementation compte tenu du fait que le composé n'est ni mutagène ni carcinogène.

DONNEES ECOTOXICOLOGIQUES :

LC_{50}, Poisson :	10 mg/l (48 h, Cyprinus) [2]
LC(faible), Poisson :	-
LC_{50}, Daphnie :	26 mg/l (48 h) [2]
LC(faible), Daphnie :	-
EC_{50}, Algues :	0.025 mg/l (algues vertes, 48 h) [2]
EC_{50}, Bactéries :	mg/l
Bio-, photodégradation :	t/2=2,7 (photodégradation) Intrinsèquement biodégradable [3]
Bioaccumulation :	BCF = 17 [3]
PNECeau	Algues LC50 = 0,025 mg/l, SF= 100, PNEC = 0,00025 mg/l
Valeur DTA (Allemagne):	0,0014 mg/kg (prélèvement quotidien)
Proposition de valeur déterminante dans l'eau potable (Allemagne, UBA 2001)	0,003 mg/l
BGVV:	Absorption quotidienne tolérable = 0,0014 mg/kg poids corporel Limite, eau potable = 0,005 mg/l

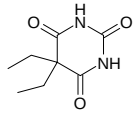
REFERENCES :

(1) CHEMIDPLUS: http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus /ProxyServle ?objectHandle =DBMaint&actionHandle=default&nextPage=jsp/chemidlite/ ResultScreen.jsp&TXTSUPERLISTID=001014693

(2) Pesticide Data Base : http://www.pesticideinfo.org /Detail_Chemical.jsp?Rec_Id=PC37180(3) TOXNET HSDB: http://toxnet.nlm. nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+hsdb:@term+@rn+@rel+1014-69-3

9. Barbituriques et dérivés

9.1. Barbital

Formule chimique	N°CAS	Toxicité
 $C_8H_{12}N_2O3_2$	57-44-3 144-02-5 (Na-barbital)	Sédatif, toxicité rénale, clastogène

SYNONYMES :

Acide 5,5-diéthylbarbiturique ;
2,4,6(1H,3H,5H)-pyrimidinetrione, 5,5-diethyle ;
Diéthylmalonylurée
Ethylbarbital, Veronal

UTILISATION :

Médicament hypnotique et sédatif, risque de toxicomanie due à la dépendance
Dose quotidienne : 300-600 mg/personne/jour [5]

LIMITES D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE :

Pas de limites d'exposition professionnelle publiées par une autorité de réglementation.

CLASSIFICATION ET ETIQUETAGE :

Classification & étiquetage (UE):	Xn, R22 [8] (volontaire)
Allemagne (classification WGK) :	2

GRANDEURS PHYSICO-CHIMIQUES CARACTERISTIQUES ET COMPORTEMENT ENVIRONNEMENTAL

Solubilité	7460 mg/l [1]
Masse molaire	184,20 [2]
Densité/eau	1,41 gm/cm^3 [8]
Point de fusion	190 °C [1]
Point d'ébullition	
Pression de vapeur	1,59 E-10 mm Hg (25°C) [1]
log Pow	0,65 [1]
Constante de Henry :	3,61E-13 atm m^3/mole (25°C) [1]
pKa Dissoc. Constant	8,14 (at 15°C) [1]
Formule brute	CCC1(CC)C(=O)NC(=O)NC1=O

TOXICOLOGIE :

Action dépressive au niveau du cortex cérébral et de la substance réticulée résultant de l'élévation du seuil d'excitation des neurones et prolongation du temps de récupération après excitation. Inhibe la phosphatase des cellules nerveuses et ainsi la synthèse des nucléoprotéines, des phospholipides cérébraux, de la phosphate coenzyme A et de l'acétylphosphate qui précèdent la synthèse de l'acétylcholine. Stabilisant de la membrane nerveuse [5].

Risque modéré de dépendance de type alcool-barbiturique.

Le barbital est absorbé rapidement par les voies gastro-intestinales, non métabolisé et excrété par voie urinaire avec une demi-vie de 15 heures [5].

Cancérogénicité : carcinogène chez le rat mâle, non chez les femelles ; l'organe cible est le rein [7], carcinogène non génotoxique

Mutagénécité : Clastogène chez la souris [4]

Tératogénicité : non tératogène [6]

Toxicité vis à vis de la reproduction : Non toxique pour la reproduction, entraîne des interruptions de grossesse à haute doses, toxiques pour la femme.

Effets locaux : Irritation cutanée et oculaire
Sensibilisation

Effets toxiques : Hypertension, néphrotoxicité [5, 6]

DONNEES TOXICOLOGIQUES :

TD(faible) Subchronique, orale : étude de 8 semaines chez le rat : NOEL= 250 ppm dans la nourriture (=17 mg/kg/j) [9]
Rat (6 mois, orale): 21 mg/kg pc/jour (réf. 1)

TD(faible) Aiguë, orale : 250 mg/kg (chat, aiguë) [1]

LD_{50}, Orale : 600 mg/kg (souris) [1]
600 mg/kg (rat) [11]

TD(faible) Aiguë, cutanée : 250 mg/kg (lapin, aiguë, sous-cutanée) [1]

LD_{50}, Cutanée : 450 mg/kg (rat, sous-cutanée) [1]
630 mg/kg (souris, sous-cutanée) [1]

LC_{50}, Inhalation :

TD (faible) Cancérogénicité : Etude de carcinogénicité la vie durant chez le rat avec une dose unique de 25 mg/kg/j: TD_{50}= 45,7 mg/kg/j (rats mâles uniquement, tumeurs chez les femelles) [7]
10,8 mg/kg/j (réf. 7)

TD(faible) Tératogénicité :

Mutagénécité chez les bactéries : Test de Ames : négatif
Mutagénécité cellules animales : Test micro-noyau : positif [10]
Test SCE : négatif [4]

Mutag. "in vivo" : Test aberration chromosomiques : positif [4]

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE :

VTR à seuil de dose

VTR orale à seuil : Aucune VTR orale (à seuil) n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu. Par conséquent, le GIDRB a calculé une valeur sur la base des données disponibles :
DJTorale provisoire = 0,021 mg/kg/j (par GIDRB, 2007)
Basé sur une étude de 6 mois chez le rat, avec un LOAEL= 21 mg/kg/j, et et en appliquant un SF=1000 (10 pour l'extrapolation interespèces, 10 pour les sous-populations humaines sensibles, 10 pour l'extrapolation de LOAEL-NOAEL et pour l'extrapolation temporelle) (1). Les effets étaient principalement ceux correspondant à l'activité sédative pharmacologique.

VTR dermale à seuil : aucune DJT dermale (à seuil) n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.

DJT inhalation à seuil : aucune DJT dermale (à seuil) n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.

La DJT orale proposée par le GI DRB est retenue pour les calculs de risque ; elle est basée sur des données adaptées, et l'application d'un SF=1000 lui confère un caractère séuritaire.

Aucune VTR dermale n'a été établie par une autorité compétente, et l'on ne dispose pas de données toxicologiques adaptées pour établir une telle valeur.

La substance est très peu volatile ; aucune DJT inhalation n'est requise.

VTR sans seuil de dose

Aucune VTR sans seuil (orale, dermale ou inhalation) n'a été établie par une autorité de réglementation compte tenu du fait que **le composé n'est ni mutagène ni carcinogène**.

TD_{50} (rat, orale, mâle, reins) = 45,7 mg/kg/jour.
A partir de la valeur TD50, le risque de cancer particulier peut être calculé :

10^{-4}	0,0091 mg/kg/j
10^{-5}	0,0009 mg/kg/j
10^{-6}	0,00009 mg/kg/j

DONNEES ECOTOXICOLOGIQUES :

LC_{50}, Poisson :	1162,2 mg/l (ECOSAR)
LC(faible), Poisson :	>100 mg/l (ECOSAR)
LC_{50}, Daphnie :	
LC(faible), Daphnie :	-
EC_{50}, Algues :	
EC_{50}, Bactéries :	>100 mg/l
Bio-, photodégradation :	non facilement biodégradable Bioaccumulation : Pas de bio-accumulation [5],
PNECeau pour	LC_{50} (poisson) avec SF = 1000 (10 l'absence de données de toxicité aiguë, 10 pour l'absence de données de toxicité à long terme et 10 pour la simple utilisation de données SAR) → PNEC = 1,1 mg/l

RÉFÉRENCES :

(1) CHEMIDPLUS: http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/ProxyServlet?objectHandle=DBMaint&actionHandle=default&nextPage=jsp/chemidlite/ResultScreen.jsp&TXTSUPERLISTID=000057443

(2) CHEMFATE : http://esc.syrres.com/scripts//CASCFcgi.exe?CASNUM=57-44-3

(3) Data from SRC PhysProp Database : http://esc.syrres.com/interkow/webprop.exe?CAS=57-44-3

(4) TOXNET GENETOX: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+genetox:@term+@rn+@rel+"57-44-3

(5) BIAM2 Barbital: http://www.biam2.org/www/Sub1570.html

(6) GIFT NOTRUF MUENCHEN: http://www.toxinfo.org/publikationen/Barbiturate.html

(7) Carcinogenicity Potency Project Berkley: http://potency.berkeley.edu/chempages/BARBITAL,%20SODIUM.html

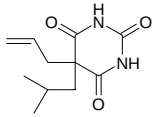
(8) MSDS MERCK: http://chemdat.merck.de/pls/pi03p/web2.search__page2?text=500538&lang=4

(9) Wolf, DC. Et al. Carcinogenesis. 2000 Aug;21(8):1553-8. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=10910958&itool=iconfft&query_hl=1&itool=pubmed_docsum

(10) TOXNET CCRIS: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+ccris:@term+@rn+57-44-3

(11) CHEMIDPLUS (Sodium Barbital) : http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/ProxyServlet?objectHandle=DBMaint&actionHandle=default&nextPage=jsp/chemidlite/ResultScreen.jsp&TXTSUPERLISTID=000144025

9.2. Butalbital

Formule chimique	N°CAS	Toxicité
 $C_{11}H_{16}N_2O_3$	77-26-9	Vertiges, somnolence, nausées, sédation, addiction, tachycardie, bradycardie, dépression respiratoire, hypotension probablement tératogène.

SYNONYMES :

Allylbarbital
Acide 5-allyl-5-isobutylbarbiturique
4,6(1H,3H,5H)-pyrimidinetrione, 5-(2-méthylpropyl)-5-(2-propényl)-
5-(2-méthylpropyl)-5-prop-2-ényl-hexahydropyrimidine-2,4,6-trione

UTILISATION :

Il est utilisé comme sédatif, anti-migraineux, c'est un barbiturique analgésique.

CLASSIFICATION ET ETIQUETAGE :

Autorisé par la FDA (USA) et BAG(CH) pour migraine, céphalées et problèmes mentaux.

Pas de classification proposée pour ce médicament par une agence de réglementation ou un organisme reconnu.

Selon l'avis du OECD-SIDS, cette substance est peu dangereuse.

LIMITES D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE :

Pas de limites d'exposition professionnelle définies par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu car celles-ci ne sont pas établies pour les médicaments. Toutefois, une dose quotidienne recommandée est connue.

GRANDEURS PHYSICO-CHIMIQUES CARACTERISTIQUES ET COMPORTEMENT ENVIRONNEMENTAL

Solubilité	1700 mg/l (25°C) [1]
Masse moléculaire :	224,256 gm/mol [2]
Densité/eau	
Point de fusion	138-139 °C
Point d'ébullition	
Pression de vapeur	
log Pow	1,870 [1]
Constante de Henry :	
pKa Constante de dissoc.	
Formule brute	C1(C(NC(=O)NC1=O)=O)(CC(C)C)CC=C
1ppm	
Densité de vapeur	
Demi-vie atmosphérique	

TOXICOLOGIE :

Demi-vie biologique = 35 heures [2]
Dose quotidienne minimale 100 mg/personne, (jusqu'à 4 x 50 mg/p(jour). 100 mg dans Cafergot [4] max. 300 mg/personne/jour pour l'enfant, 500 mg/p/jour pour l'adulte.

Les barbituriques se lient au récepteur $GABA_A$ à un site de liaison, exerçant ainsi un effet direct sur le système nerveux central.[3] Les barbituriques ont été longtemps utilisés comme ANXIOLYTIQUES et HYPNOTIQUES.

Le butalbital est absorbé efficacement à partir des voies gastro-intestinales, métabolisé dans le foie pour former des produits inactifs. La demi-vie d'élimination est de 22 heures, l'excrétion s'effectue de manière prédominante par les urines. [4, 7] .

On ne dispose que de peu de données toxicologiques malgré le fait qu'il soit utilisé depuis >70 ans comme médicament pharmaceutique. Tous les barbituriques sont dépourvus de potentiel mutagène. Toutefois, le phénobarbital présente un faible potentiel carcinogène chez les rongeurs, sa pertinence pour l'homme n'est pas connue.

Chez l'adulte, une toxicité hépatique a été rarement rapportée avec des surdosages aigus inférieurs à 10 grammes ou des cas fatals avec moins de 15 grammes[5]

Cancérogénicité : aucune donnée disponible

Mutagénicité : aucune donnée disponible

Tératogénicité : aucune donnée disponible, éventuellement tératogène

Toxicité vis à vis de la reproduction : aucune donnée disponible

Effets locaux : aucun

Effets toxiques : Vertige, somnolence, nausées, sédation, Addiction, tachycardie, bradycardie, dépression respiratoire, hypotension[2, 5]

DONNEES TOXICOLOGIQUES :

TD(faible) Subchronique, orale :	aucune donnée disponible
TD(faible) Aiguë, orale :	400 mg/kg (femme, v. orale, LD(faible) [1] 10 mg/kg (enfant, v. orale, TD(faible) [1] 1000 mg/p(homme) [5]
LD_{50}, Orale :	237 mg/kg (canard) [1] 75 mg/kg (oiseau sauvage) [1]
TD(faible) Aiguë, cutanée :	
LD_{50}, Cutanée :	160 mg/kg (rat, sous-cutanée) [1]
LC_{50}, Inhalation :	
TD (faible) Cancérogénicité :	aucune donnée disponible
TD(faible) Tératogénicité :	probablement tératogène
Toxicité pour la reproduction :	aucune donnée disponible
Mutagénicité chez les bactéries :	Test de Ames : négatif (par analogie)
Mutagénicité cellules animales :	
Mutag. "in vivo" :	aucune donnée disponible

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE :

VTR à seuil de dose

VTR orale à seuil : aucune VTRorale n'a été établie par une organisation de réglementation ou un organisme reconnu.

VTR dermale à seuil : aucune VTRdermale n'a été établie par une organisation de réglementation ou un organisme reconnu.

DJT inhalation à seuil : aucune VTRinhalation n'a été établie par une organisation de réglementation ou un organisme reconnu. La substance n'est pas volatile.

Aucune DJT n'a été publiée par les organismes reconnus, faute de données adaptées.

VTR sans seuil de dose

Aucune VTR sans seuil n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu. En l'**absence de suspicion de carcinogénicité** du produit, aucune valeur n'a été calculée.

DONNEES ECOTOXICOLOGIQUES :

LC_{50}, Poisson :	153.3 mg/l (96h) (ECOSAR)
LC(faible), Poisson :	aucune donnée disponible
LC_{50}, Daphnie :	aucune donnée disponible
LC(faible), Daphnie :	aucune donnée disponible
EC_{50}, Algues :	aucune donnée disponible
EC_{50}, Bactéries :	aucune donnée disponible
Plantes terrestres (EC50) :	aucune donnée disponible
Bio-, Photodégradation :	aucune donnée disponible
Bioaccumulation :	non biodisponible (basé sur log Pow)
Demi-vie dans l'eau :	aucune donnée disponible

PNECeau (provisoire)	0,153 mg/l (basé sur LC50 chez le poisson et SF=1000 (10 pour absence d'autres données précises, 10 pour l'absence de données à long terme, 10 pour le fait que la LC50 (poisson) est développée par le QSAR)

REFERENCES :

(1) CHEMIDPLUS: http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/Proxy Servlet?objectHandle=DBMaint&actionHandle=default&nextPage=jsp/chemidlite/ResultScreen.jsp&TXTSUPERLISTID=000077269

(2) WIKIPEDIA: http://en.wikipedia.org/wiki/Butalbital

(3) Barbiturates (MedLibrary): http://www.medlibrary.org/medwiki/Barbiturates

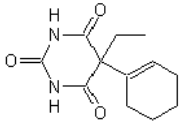
(4) Butalbital Documed: http://www.kompendium.ch/MonographieTxt.aspx?lang=de&MonType=fi

(5) DAILYMED: http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=2847

(6) DRUGBANK: http://redpoll.pharmacy.ualberta.ca/drugbank/cgi-bin/getCard.cgi?CARD=APRD00266.txt

(7) Dain JG et al. (1980). Drug Metab. Dispos. 8(4), 247-277: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=6105059&itool=iconabstr&query_hl=3&itool=pubmed_DocSum

9.3. Cyclobarbital

Formule structurale	N°CAS	Toxicité
 $C_{12}H_{16}N_2O_3$	52-31-3	Provoque une somnolence, confusion mentale, éruptions cutanées et urticaire. Peut entraîner une dépendance médicamenteuse.

SYNONYMES :

Cyclohex-1-yl-5 éthyl-5 trioxo-2,4,6 perhydro pyrimidine calcique.
Acide 5-éthyl-5-cyclohexénylbarbiturique
Ethylhexabital
Tetrahydrophénobarbital

UTILISATION :

Médicament psycholeptique et hypnotique, les doses quotidiennes sont de 200 – 400 mg/personne/jour [(2)]

LIMITES D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE :

Pas de limites d'exposition professionnelle.

CLASSIFICATION ET ETIQUETAGE :

Aucune classification n'a été réalisée ni aucun étiquetage proposé par une autorité de réglementation.

GRANDEURS PHYSICO-CHIMIQUES CARACTERISTIQUES ET COMPORTEMENT ENVIRONNEMENTAL

Solubilité	1,6 g/l (à 25 °C) [(2)]
Masse molaire	236,3 [(1)]
Densité/eau	1,31 g/cm^3 (20°C)
Point de fusion	173 °C [(2)]
Point d'ébullition	-

Pression de vapeur	2,95.10^{-12} mmHg (20 °C) [(2)]
Coefficient de partition	log Pow = 1,77 [(2)]
Constante de Henry	5,13E-13 [(2)]
SMILES Code	C2(=O)NC(=O)C(C1=CCCCC1)(CC)C(=O)N2

PHARMACO/TOXICOCINETIQUE :

Absorption
Résorption rapide par le tube digestif.
Barbiturique d'action intermédiaire.

Répartition
Dans tous les tissus et liquides de l'organisme (liquide céphalorachidien, lait maternel).
Franchit la barrière placentaire.
Fixation aux protéines plasmatiques et tissulaires : 70 %.

Demi-vie
La demi-vie se situe entre 24 et 120 heures.

Métabolisme
Métabolisme hépatique : oxydation avec formation du dérivé cétonique correspondant.

Elimination
Voie rénale.
18 à 22 % sont éliminés sous forme de métabolites, 2 à 7 % sous forme inchangée [(2)]

TOXICOLOGIE

Seules, quelques données toxicologiques sont disponibles pour les raisons suivantes : la substance a été développée sous forme de médicament dans la première moitié du 20ème siècle et seules quelques données étaient nécessaires à cette époque et en raison du fait qu'elle est classée dans les narcotiques interdits, les sociétés ne sont plus tenues d'énumérer ses propriétés toxicologiques.

Barbiturique non commercialisé en France : propriétés psycholeptiques et hypnotiques, indiqué en cas d'insomnie, de narcose, d'anxiété et en prémédication anesthésique

Mode d'action

Action dépressive au niveau du cortex cérébral et de la substance réticulée résultant de l'élévation du seuil d'excitation des neurones et prolongation du temps de récupération après excitation. Inhibe la phosphatase des cellules nerveuses et ainsi la synthèse des nucléoprotéines, des phospholipides cérébraux, de la phosphate coenzyme A et de l'acétylphosphate qui précèdent la synthèse de l'acétylcholine.

Cancérogénicité : non cancérogène

Mutagénicité : non mutagène

Tératogénicité : non tératogène

Toxicité vis à vis de la reproduction : non toxique pour la reproduction-

Effets locaux : aucun

Effets toxiques : sur le système nerveux central.

DONNEES TOXICOLOGIQUES :

TD faible subchronique, orale :	approx. 1 000 –2 000 mg/personne/j
TD (faible) aiguë, orale :	2000 mg/kg (humain) [2]
LD_{50}, orale :	840 mg/kg pc (souris) [2] 450 mg/kg (lapin) [2]
LDfaible, orale	71 mg/kg (humain) [2] 300 mg/kg (rat) [2] 200 mg/kg (8dog) [2] 110 mg/kg (chat) [2]
TD(faible) subchronique, cutanée :	-
TD(faible) aiguë, cutanée :	-
LD_{50}, cutanée :	supérieure à 2 000 mg/kg pc
TD (faible) Cancérogénicité :	non cancérogène-[4]
TD(faible) Tératogénicité :	non tératogène [4]

Mutagénicité in Bactérie :	Non mutagène [4]
Mutag. Autres microorganismes :	Non mutagène
Mutag. cellules animales :	Non mutagène
Mutag. "in vivo" :	Non mutagène [4]

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE

VTR à seuil de dose

VTR orale à seuil : Aucune DJT orale n'a été établie par les autorités de réglementation et les organismes reconnus.

VTR dermale à seuil : Aucune DJT dermale n'a été établie par les autorités de réglementation et les organismes reconnus.

DJT inhalation à seuil : Aucune DJT inhalation n'a été établie par les autorités de réglementation et les organismes reconnus. La substance n'est pas volatile.

Aucune DJT n'a été publiée par les organismes reconnus, faute de données adaptées.

VTR SANS SEUIL DE DOSE

Basé sur le fait que le cyclobarbital est **non mutagène et non carcinogène**, aucune ERU pour toute voie d'exposition n'a été établie.

DONNEES ECOTOXICOLOGIQUES :

LC_{50}, Poisson :	76.105 mg/l (ECOSAR)
LC(faible), Poisson :	-
Poisson chronique (14 d) :	-
LC_{50}, Daphnie :	-
LC(faible), Daphnie :	-
EC_{50}, Algue :	-
EC(faible), Algue	-
EC_{50}, bactérie :	-

PNECeau	0,0076 mg/l (by GIDRB) SF=10000 basé sur l'absence d'autres données aiguës et chroniques

REFERENCES :

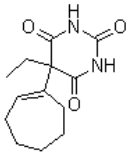
(1) Hazard communication system : http://hazard.com/msds/tox/tf/q16/q106.html

(2) BIAM2 Report on Cyclobarbital : http://www.biam2.org/www/Sub2364.html

(3) CHEMIDPLUS : http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/ProxyServlet ?object Handle =DBMaint&actionHandle=default&nextPage=jsp/chemidlite/ResultScreen.jsp&TXTSUPERLISTID=000052313

(4) Barbiturates Medical Library : http://www.medlibrary. org/medwiki/ Barbiturates

9.4. Heptabarbital

Formule structurale	N°CAS	Toxicité
 $C_{13}H_{18}N_2O_3$	509-86-4	Médicament sédatif, hypnotique, entraîne une dépendance médicamenteuse

SYNONYMES :

Médomine, Heptabarbe.
2,4,6(1H,3H,5H)-pyrimidinetrione,5-(1-cycloheptén-1-yl)-5-éthyl- (9CI)
Acide 5-(1-cycloheptén-1-yl)-5-éthylbarbiturique

UTILISATION :

Agent thérapeutique utilisé comme sédatif et anti-convulsant [1]
Breveté par Geigy (1946).
Les doses quotidiennes sont de 200 – 400 mg/personne.
Dans la mesure où ce médicament entraîne une dépendance sévère, il est interdit dans la plupart des pays selon les législations sur les narcotiques. Principe actif de la médomine® (hypnotique qui n'est plus vendu actuellement en France)

LIMITES D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE :

Comme il s'agit d'un médicament, il n'y a pas de limites d'exposition professionnelle.

CLASSIFICATION ET ETIQUETAGE :

Aucune classification n'a été réalisée en dehors du fait que ce composé figure sur la liste des narcotiques interdits.

GRANDEURS PHYSICO-CHIMIQUES CARACTERISTIQUES ET COMPORTEMENT ENVIRONNEMENTAL

Solubilité	250 mg/l (à 20 °C) [1]
Masse molaire	250,29 [1]
Densité/eau	-
Point de fusion	174 °C [1]
Point d'ébullition	-
Pression de vapeur	1,17 E-12 mm Hg (20 °C) [1]
Coefficient de partition	log Pow = 2,03 (expérimentale) [1]
Constante de Henry	6,81 E-13 atm-m^3/mole (25°C) [1]
Formule brute	CCC1(C(=O)NC(=O)NC1=O)C_2=CCCCCC$_2$

ASPECT PHARMACOLOGIQUE

L'heptabarbital est un psychotrope, utilisé comme tranquillisant et/ou sédatif. En milieu hospitalier, il était utilisé pour ses propriétés anesthésiques. Il induit une dépression du cortex cérébral, en inhibant l'activité de phosphatases[2]

Il peut causer comme effet secondaire, de l'urticaire, de l'eczéma, des vomissements, de l'euphorie, de l'hypotension et d'autres effets secondaires du système nerveux. Il induit également des enzymes hépatiques, renforçant ainsi le métabolisme de nombreuses substances y compris d'autres médicaments. Il inhibe également les phosphatases cérébrales, réduisant ainsi l'activité du cortex cérébrospinal [2]. Tous les métabolites formés sont dépourvus de toute activité pharmacologique [5].

En anesthésie, les doses administrées par voie intraveineuse étaient généralement de l'ordre de 45 mg/kg pc (2 700 mg/p/j), mais pour la voie orale des doses supérieures ont été reportées.

PHARMACO/TOXICOCINETIQUE :

Absorption
Résorption rapide par le tube digestif.
L'effet débute en 30 mn environ et dure 4 à 8 heures.

Répartition
Dans tous les tissus et liquides de l'organisme (liquide céphalorachidien, lait).
Franchit la barrière placentaire.
Passe dans le lait. Fixation aux protéines plasmatiques et tissulaires.

Demi-vie
9,7 heures.

Métabolisme
Hépatique : oxydation et hydroxylation avec formation d'acide cycloheptenyléthyl barbiturique.

Le métabolisme s'effectue principalement sur le cycle heptényle en position 3 : oxydation et hydroxylation, suivies de la glucuronidation et de l'excrétion via l'urine. [4]

Elimination
Voie rénale.
Elimination rapide : quelques heures après administration, la totalité du produit est éliminé sous forme de métabolite (pas de phénomène d'accumulation).

TOXICOLOGIE :

Seules, quelques données toxicologiques sont disponibles pour les raisons suivantes : la substance a été développée sous forme de médicament dans la première moitié du 20ème siècle et seules quelques données étaient nécessaires à cette époque. Classée dans les narcotiques interdits, les sociétés ne sont plus tenues d'énumérer ses propriétés toxicologiques.

Comme l'heptabarbital est un médicament interdit, on dispose de peu d'informations dans la littérature publique.

Cancérogénicité :	non cancérogène
Mutagénicité :	non mutagène
Tératogénicité :	non tératogène chez le rat
Toxicité vis à vis de la Reproduction :	non toxique
Effets locaux :	irritation de la peau & des yeux, aucune sensibilisation cutanée

Effets toxiques :	effets sur le sang (méthémoglobine), sur les reins et le système nerveux. Peut provoquer une somnolence, confusion, [2]

DONNEES TOXICOLOGIQUES :

TD(faible) subchronique, orale :	supérieure à 100 mg/kg pc (90 jours) = NOEL [6]
LD_{50}, orale :	400 - 2000 mg/kg pc (rat), [1] Supérieure à 800 mg/kg (souris) [1]
TD(faible), aiguë, orale :	20-30 mg/kg = LOAEL chez le singe [3]
LD_{50}, intrapéritonéale	220 mg/kg (rat) [1]
LD_{50}, cutanée :	pas de donnée disponible
LC_{50}, inhalation :	pas de donnée disponible
Carcinogénicité :	non carcinogène chez les rongeurs [6]
Tératogénicité:	non tératogène [6]
Toxicité pour la reproduction :	non toxique pour la reproduction et la fertilité [6]
Mutagénicité chez les bactéries :	non mutagène dans le test de Ames [6]
Mutag. chez les autres microorganismes :	-
Mutag. dans les cellules animales :	clastogène cellules animales/humaines [6]
Mutag. in vivo :	non mutagène "in vivo".[6]

VALEURS DE REFERENCE TOXICOLOGIQUE

VTR A SEUIL DE DOSE

Par la voie orale :
Pas de DJT orale établie par les autorités de réglementation et les organismes reconnus.

Par la voie cutanée : Pas de DJT dermale établie par les autorités de réglementation et les organismes reconnus.

Pour l'inhalation : Pas de DJT inhalation établie par les autorités de réglementation et les organismes reconnus. La substance n'est pas volatile.

Aucune DJT n'a été publiée par les organismes reconnus, faute de données adaptées.

VTR sans seuil de dose

Aucun ERU oral, cutané ou inhalation n'est disponible parce que la substance n'est pas cancérogène ou mutagène.

DONNEES ECOTOXICOLOGIQUES :

LC_{50}, poisson :	34.2 mg/l (96h, ECOSAR)
PNEC :	-

REFERENCES :

(1) CHEMIDPLUS Heptabarbital (509-86-4): http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/ProxyServlet?objectHandle=DBMaint&actionHandle=default&nextPage=jsp/chemidlite/ResultScreen.jsp&TXTSUPERLISTID=000509864

(2) BIAM2-Report on Heptabarbe (2000) : http://www.biam2 .org/www /Sub2369.html

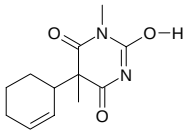
(3) Nicholson,A. N. et al. 1973). Impaired Performance on Delayed Matching in Singes by Heptabarbitone, Pentobarbitone Sodium and Quinalbarbitone Sodium, http://stinet.dtic.mil/oai/oai?&verb=getRecord&metadataPrefix=html&identifier=AD0777334

(4) Gilbert, JNT. Et a., (1973). Metabolism of heptabarbitone. J.Pharm. Pharmac. 26, 123-125.

(5) Hoffman, A. and Levy, G. (1990). Kinetics of Drug Action in Disease States: XXXVI: Effect of Cyclosporine on the Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of a Barbiturate (Heptabarbital) in Rats. J. Pharm. Sci. 79 (1), 19-22.

(6) oral information by Novartis

9.5. Hexobarbital

Formule chimique	N°CAS	Toxicité
 $C_{12}H_{16}N_2O_3$	56-29-1	Provoque une somnolence, confusion mentale, des éruptions cutanées et urticaires. Peut entraîner une toxicomanie.

SYNONYMES :

Acide 1,5-diméthyl-5-(1-cyclohexényl)barbiturique
Acide 2,4,6(1H,3H,5H)-pyrimidinetrione, 5-(1-cyclohexén-1-yl)-1,5-diméthyl-
N-méthyl-5-cyclohexényl-5-méthylbarbiturique
Méthylhexabarbital

UTILISATION :

Barbiturique sédatif, efficace comme anesthésique, hypnotique, psycholeptique et sédatif[1, 3]. Il n'est plus disponible dans le commerce. La période d'utilisation principale était de 1940-1955.

Les doses humaines quotidiennes sont de 200 – 400 mg/personne.

CLASSIFICATION ET ETIQUETAGE :

Aucune classification n'a été réalisée ni publiée par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.

LIMITES D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE :

Pas de limites d'exposition professionnelle définies pour ce médicament.

GRANDEURS PHYSICO-CHIMIQUES CARACTERISTIQUES ET COMPORTEMENT ENVIRONNEMENTAL

Solubilité	435 mg/l (25°C) [1]
Masse moléculaire :	236,267 gm/mol
Densité/eau	1,25 g/cm3 (20°C) *(par analogie avec cCyclobarbital)*
Point de fusion	146,5 °C [1]
Point d'ébullition	
Pression de vapeur	3,11 E-11 mm Hg (25°C) [1]
log Pow	1,98 [1]
Constante de Henry :	8,48 E-13 (25°C) [1]
pKa Dissoc. Constant	8,2 [1]
Formule brute	C=1([C@@]2(C(N(C(O)=NC2=O)C)=O)C)CCCCC1
1ppm	
Densité de vapeur	
Demi-vie atmosphérique	

TOXICOLOGIE :

Mode d'action : Action dépressive au niveau du cortex cérébral et de la substance réticulée résultant de l'élévation du seuil d'excitation des neurones et prolongation du temps de récupération après excitation. Inhibe la phosphatase des cellules nerveuses et ainsi la synthèse des nucléoprotéines, des phospholipides cérébraux, de la phosphate coenzyme A et de l'acétylphosphate qui précèdent la synthèse de l'acétylcholine.[3]

Sa demi-vie biologique est de 4-5 heures (fait partie du groupe des barbituriques à action rapide), son élimination s'effectue principalement par l'urine. Il est N-déméthylé dans le foie. [3]

Le médicament est similaire au cyclobarbital.

On ne dispose que de quelques données toxicologiques sur ce composé. Toutefois, sa structure est étroitement apparentée à celle du cyclobarbital et de plus, la N-déméthylation dans le foie rend la molécule presque identique à celle du cyclobarbital.

Par conséquent, les données relatives au cyclobarbital sont utilisées pour compléter le profil toxicologique de l'hexobarbital.

Cancérogénicité : non carcinogène *(par analogie avec le cyclobarbital)*

Mutagénicité : non mutagène (par analogie)

Tératogénicité : effets tératogènes possibles à haute dose

Toxicité vis à vis de la reproduction : non toxique pour la reproduction (par analogie).

Effets locaux : aucun

Effets toxiques : sur le système nerveux central

DONNEES TOXICOLOGIQUES :

TD(faible) Subchronique, orale :	traitement de 15-50 semaines, v. orale, chez le rat avec 200 mg/kg : réduction du poids du cerveau de 10% après 30 semaines, avec réduction des taux d'acétylchlone irrévocable. (5) env. 1 000 –2 000 mg/personne./j *(par analogie avec le cyclobarbital)*
TD(faible) Aiguë, orale :	330 mg/kg (LD_{50} intrapéritonéale, rat) 2000 mg/kg (humain) *(par analogie avec cyclobarbital)*
LD_{50}, Orale :	1200 mg/kg (lapin) (1) 468 mg/kg (souris) (1)
TD(faible) Aiguë, cutanée :	400 mg/kg (rat) (1)
LD_{50}, Cutanée :	>2000 mg/kg (rat) *(par analogie avec cyclobarbital)*
LC_{50}, Inhalation :	aucune donnée disponible
TD (faible) Cancérogénicité :	non carcinogène *(par analogie avec cyclobarbital)*
TD(faible) Tératogénicité :	éventuellement tératogène chez l'homme
Toxicité pour la reproduction :	aucune donnée disponible
Mutagénicité chez les bactéries :	non mutagène *(par analogie avec cyclobarbital)*
Mutagénicité cellules animales :	

Mutag. "in vivo" :	non mutagène *(par analogie avec cyclobarbital)*

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE :

VTR à seuil de dose

VTR orale à seuil : aucune VTRorale n'a été établie par une organisation de réglementation ou un organisme reconnu.

VTR dermale à seuil : aucune VTRdermale n'a été établie par une organisation de réglementation ou un organisme reconnu.

DJT inhalation à seuil : aucune VTRinhalation n'a été établie par une organisation de réglementation ou un organisme reconnu. La substance n'est pas volatile.

Aucune DJT n'a été publiée par les organismes reconnus, faute de données adaptées.

VTR sans seuil de dose

Aucune VTR sans seuil n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu. La substance n'est pas cancérogène ou mutagène.

DONNEES ECOTOXICOLOGIQUES :

LC_{50}, Poisson :	1707 mg/l (96h) (ECOSAR)
LC(faible), Poisson :	
LC_{50}, Daphnie :	1701 mg/l (48h) (ECOSAR)
LC(faible), Daphnie :	
EC_{50}, Algues :	1001 mg/l (96h) (ECOSAR)
EC_{50}, Bactéries :	
Clam (LC50)) :	1 mg/l (96h)
Bio-, Photodégradation :	
Bioaccumulation :	

Demi-vie dans l'eau :

PNECeau — 0,001 mg/l (en utilisant la LC_{50} des clams et en appliquant un SF=1000). Le SF=1000 est justifié par l'absence d'autre valeur aiguë chez différentes espèces et le manque de données chroniques.

RÉFÉRENCES :

(1) CHEMIDPLUS : http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/Proxy Servlet?objectHandle=DBMaint&actionHandle=default&nextPage=jsp/chemidlite/ResultScreen.jsp&TXTSUPERLISTID=000056291

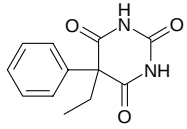
(2) PAN Pesticide Info: http://www.pesticideinfo .org/List_Aquire All.jsp?Rec_Id=AQ7

(3) BIAM REPORT: http://www.biam2.org/www/Sub2371.html

(4) Linde, HW and Berman, ML. (1971). Anesth. Analg. 50 (July-August), 656-665: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~niu8pY:36

(5) Wahlstroem, G. (1979): Drug Alcohol Depend. 4 (3-4), 221-233: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~niu8pY:8

9.6. Phénobarbital

Formule chimique	N°CAS	Toxicité
 $C_{12}H_{12}N_2O_3$	50-06-6	Toxicité hépatique Mutagène, carcinogène chez l'animal, tératogène chez les rongeurs et l'être humain

SYNONYMES :

2,4,6(1H,3H,5H)-pyrimidinetrione, 5-éthyl-5-phényl-
5-éthyl-5-phényl-2,4,6-(1H,3H,5H)pyrimidinetrione
Acide 5-éthyl-5-phénylbarbiturique
Acide 5-phényl-5-éthylbarbiturique

UTILISATION :

Anti-convulsivant, dépresseur du système nerveux central, peut entraîner une dépendance. Les barbituriques sont utilisés comme sédatifs et anti-convulsivants. Ils sont utilisés comme agent anti-anxieux mais ont été supplantés à cette fin par les benzodiazépines. Ils peuvent également être utilisés dans le traitement de l'hyperbilirubinémie néonatale et en traitement symptomatique du sevrage des opiacés chez la mère et l'enfant. [(1)]

Dose quotidienne : 1-3 mg/kg pc (max. 600 mg/personne/jour) [(2)]
Dose quotidienne chez l'enfant : 3-4 mg/kg/jour [(2)]

LIMITES D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE :

Pas de limites d'exposition professionnelle car ce médicament est classé comme stupéfiant.

CLASSIFICATION ET ETIQUETAGE :

IARC (2001): éventuellement carcinogène pour l'homme (group 2B)

GRANDEURS PHYSICO-CHIMIQUES CARACTERISTIQUES ET COMPORTEMENT ENVIRONNEMENTAL

Solubilité	1110 mg/l [1]
Masse molaire	232,23 [8]
Densité/eau	
Point de fusion	174 °C [1]
Point d'ébullition	
Pression de vapeur	1,98 E-12 mm Hg [1]
log Pow	1,47 [1]
Constante de Henry :	3,80 E-16 atm m3/mole [1]
pKa Dissoc. Constant	7,3 [1]
SMILES Code	CCC1(C(=O)NC(=O)NC1=O)C2=CC=CC=C2

TOXICOLOGIE :

Le phénobarbital interagit avec le métabolisme de la vitamine D et peut donc provoquer des effets sur la moelle osseuse. [2] La demi-vie plasmatique est de 4-6 jours, l'activité sédative dure environ 3-8 heures [2]. Il est métabolisé dans le foie pour former le p-hydroxyphénobarbital inactif.

Les barbituriques dépriment sélectivement la transmission dans les ganglions autonomes et réduisent l'excitation nicotinique par les esters de choline. [8]

Cancérogénicité : carcinogène chez les rongeurs

Mutagénécité : clastogène

Tératogénicité : peut entraîner des effets tératogènes [2]

Toxicité vis à vis de la reproduction : non toxique pour la reproduction

Effets locaux : dermatite, réactions allergiques

Effets toxiques : sédation, prolifération de peroxisome, dépression de la synthèse des stéroïdes hormonaux [8]
toxicité hépatique

DONNEES TOXICOLOGIQUES :

TD(faible) Subchronique, orale : 100 mg/kg pc (déduite de l'heptabarbital
TD(faible) Aiguë, orale : 25,7 mg/7kg (femme, comportement, dermatite) [1]
6,48 mg/kg (homme, dermatite) [1]

LD_{50}, Orale : 162 mg/kg (rat) [1]
185 mg/kg (lapin) [1]
150 mg/kg (chien, somnolescence) [1]

TD(faible) Aiguë, cutanée : -
LD_{50}, Cutanée : 150 mg/kg (chien, sous-cutanée) [1]
400 mg/kg pc (lapin)

LC_{50}, Inhalation : 4,1 mg/m[1] air (rat, 4 h)

TD (faible) Cancérogénicité : carcinome hépatocellulaire chez le rat et la souris [3, 5]
0,05% dans la nourriture (=25 mg/kg/j, souris) adénomes hépatocellulaires et carcinomes [6]
M : 24/30 vs 11/45 témoins ; f: 21/28 vs 10/44 témoins
NOEL = 0,85 mg/kg pc/jour (réf. 10)
TD50 = 7,37 mg/kg/j (souris, foie) [9]

TD(faible) Tératogénicité : tératogène chez l'homme [4]
Aucune TD faible n'a été établie pour l'homme
Souris : 50 mg/kg (orale) 6-16 jours de gestation :
0,6% fente palatale (= TD faible) [8]

Mutagénécité chez les bactéries :
Mutagénécité cellules animales : entraîne des effets clastogènes [3,7]
Lymphomes chez la souris et SCE: positif [7, 8]

Mutag. "in vivo" : Test aberrations chromosomiques : positif [7]
Morphologie des sperm. (souris): négatif [7]
Drosophile : mutagène [8]

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE :

VTR à seuil de dose

DJT orale à seuil : aucune DJT orale n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.

DJT dermale à seuil : aucune DJT dermale n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.

DJT inhalation à seuil : aucune DJT dermale n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu. La substance n'est pas volatile.

Aucune DJT n'a été publiée par les organismes reconnus, faute de données adaptées.

VTR sans seuil de dose

Aucune DJT sans seuil (orale, dermale ou inhalation) n'a été établie par une autorité de réglementation compte tenu du fait que le composé est un médicament.

TD50 = 31 mg/kg/jour
Risque acceptable (10^{-5}) = 0.62 µg/kg/jour [9]
(16/30 Tumeurs chez les mâles, 14/28 tumeurs chez le rat femelle)

10-4	0,062 mg/kg/j
10-5	0,0062 mg/kg/j
10-6	0,00062 mg/kg/j

Aucun ERU n'est disponible ni ne peut être calculé, faute de données adaptées.

DONNEES ECOTOXICOLOGIQUES :

LC_{50}, Poisson :	484 mg/l (96h) [8]
LC(faible), Poisson :	-
LC_{50}, Daphnie :	1460 mg/l (24h) [8]
LC(faible), Daphnie :	-
EC_{50}, Algues :	
EC_{50}, Bactéries :	>100 mg/l (3h)

Bio-, photodégradation :	non rapidement biodégradable
Bioaccumulation :	pas de bio-accumulation chez l'homme
PNECeau	LC_{50} du poisson (484 mg/l) avec SF = 1000 (10 pour l'absence de valeurs LC50 dans trois niveaux trophiques, 10 pour l'absence d'études chroniques, 10 pour la base de données réduite) → PNEC = 0.484 mg/l eau

REFERENCES :

(1) CHEMIDPLUS: Phenobarbital: http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/ProxyServlet ?objectHandle=DBMaint&actionHandle=default&nextPage=jsp/chemidlite/ResultScreen.jsp&TXTSUPERLISTID=000050066

(2) Documed, Aphenylbarbit: http://www.kompendium.ch/MonographieTxt.aspx?lang=de&MonType=fi

(3) IARC Monograph No. 79. (2001)

(4) MEDSCAPE: http://www.medscape.com/viewarticle/478116

(5) TOXNET CCRIS-2: Pgenobarbital sodium : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+ccris:@term+@rn+57-30-7

(6) TOXNET CCRIS: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+ccris:@term+@rn+50-06-6

(7) TOXNET GENTOX: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+genetox :@term+@rn+@rel+"50-06-6

(8) TOXNET HSDB: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+hsdb:@term+@rn+@rel+50-06-6

(9) Carcinogenic Potency Project (Berkeley) : http://potency.berkeley.edu/chempages/PHENOBARBITAL.html

(10) TOXNET CCRIS; Phenobarbital sodium: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+ccris:@term+@rn+57-30-7

10. Les composés organochlorés volatils

Les COHV sont adsorbables sur les particules organiques et argileuses constitutives des sols et sédiments : plus la teneur en chlore est élevée, plus l'adsorption est forte et plus la solubilité est faible. Le trichloroéthylène et le tétrachloroéthylène sont les plus fortement adsorbables.

Les équilibres air du sol/eau régissent les concentrations des COHV dans les eaux souterraines. Ces composés sont peu persistants du fait de leur biodégradabilité en conditions aérobies comme anaérobies.

La dégradation du trichloréthylène dans les eaux est susceptible de générer des molécules filles de la famille des solvants chlorés, dont le danger potentiel intrinsèque est parfois plus élevé que celui de la molécule mère (chlorure de vinyle, trans/cis-dichloroéthylène…).

La photodégradation et la volatilisation interviennent dans les eaux de surface.

10.1. Chloroforme

Formule chimique	N°CAS	Toxicité
$C_1H_1Cl_3$	67-66-3	Cancérogène, mutagène in vitro, activité anesthésique, perte de graisse de la peau, toxique pour le foie et les reins

SYNONYMES :

1,1,1-Trichlorométhane
Methenyl trichlorure
Méthyl trichlorure

UTILISATION :

Le chloroforme est utilisé principalement pour la fabrication du HCFC-22 (chlorodifluorométhane) destiné à la réfrigération ou à la production de chloro-fluoropolymères. [12]
Il est utilisé comme solvant, solution de nettoyage, extincteur d'incendie, intermédiaire dans la production de pesticides, colorants et produits pharmaceutiques. Il était utilisé auparavant comme anesthésique. [8]

Le chloroforme est produit naturellement par des microorganismes ; cependant, la plus grande partie du chloroforme est d'origine anthropogène [15].

LIMITES D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE :

ACGIH (TLV, TWA, 2001) :	10 ppm : Cancérogène A3, toxique pour la reproduction [3]
MAK (Allemagne) (2003):	2,5 mg/m^3 air ; Canc. cat. 4, Repro. Cat. C [3]
Allemagne, classe de dangerosité pour l'eau :	3 (hautement toxique pour les organismes de l'eau)
Valeur MAK Suisse (1999) :	2,5 mg/m^3 air (8 h TWA) [11]
France VME (2004) :	25 mg/m^3 air [12]
Norme d'exposition Royaume Uni :	9,8 mg/m^3 air (8h TWA)

CLASSIFICATION ET ETIQUETAGE :

UE (1995) :	Xn; R22-48/20/22, R38 [Canc. Cat. 3]
US EPA (2000):	B2 : cancérogène probable chez l'homme [5]
IARC (1999):	Groupe 2B : éventuellement cancérogène chez l'homme [5]
ACGIH (2005) :	A3 : cancérogénicité confirmée chez l'animal [5]

GRANDEURS PHYSICO-CHIMIQUES CARACTERISTIQUES ET COMPORTEMENT ENVIRONNEMENTAL

Solubilité	7 950 mg/l (25°C) [1]
Masse moléculaire	119,38 g/mole [5]
Densité/eau	1,467 g/cm^3 (20°C) [3]
Point de fusion	- 63,6 °C [1]
Point d'ébullition	61,1 °C [1]
Pression de vapeur	197 mm Hg (25°C) [1] / 211 Pa (20°C) [3]
log Pow	1,97 [1, 5]

Constante de Henry :	0,00367 atm m^3 / mole (25°C) [1]
pKa Constante de dissoc.	
Formule	C(Cl)(Cl)Cl
1ppm	= 5 mg/m^3 air
Densité de vapeur	4,12 [5]
Demi-vie atmosphérique	110 jours [3]

TOXICOLOGIE : :

Le chloroforme est absorbé presque intégralement par les voies orale, dermale ou par inhalation. Le métabolisme se produit par formation de phosgène (déshydrogénation vers l'intermédiaire réactif), le phosgène est ensuite transformé avec l'eau en dioxyde de carbone et acide chlorhydrique ; ou de manière enzymatique pour former des conjugués avec du glutathionne ou de la cystéine. [3]

Il existe quelques preuves provenant d'études épidémiologiques réalisées chez l'homme selon lesquelles le chloroforme peut induire le cancer de la vessie, de l'intestin et le cancer rectal, principalement sur la base d'installations d'eau potable chlorées [10].

Le potentiel cancérogène a été attribué à la capacité du chloroforme de causer une cytotoxicité ; une cancérogénicité uniquement à des niveaux de concentration qui ont des effets cytotoxiques. Le potentiel mutagène a été nié par CICAD [15].

Cancérogénicité :	Cancérogène pour les animaux
Mutagénicité :	mutagène in vitro (et éventuellement in vivo)
Tératogénicité :	non tératogène mais fœto-toxique en cas de forte exposition
Toxicité vis-à-vis de la reproduction :	Probablement des effets indésirables sur les gonades
Effets locaux :	légèrement irritant pour la peau et les yeux, Vertiges, vomissements
Effets toxiques :	Toxique pour le foie et effets sur le système nerveux central

DONNEES TOXICOLOGIQUES :

TD(faible) Subchronique, Orale :	Étude de 90 jours sur l'eau potable chez les rats, avec 20, 38, 57, 81, 160 mg/kg/j : Diminution du gain de poids corporel, Dépression du SNC, augmentation de la cholestérine. NOAEL=20 mg/kg/j [3] 7,5 ans, chien : LOAEL= 15 mg/kg/j (formation kystes graisseux dans le foie [14]
TD (faible) Aiguë, Orale :	2 514 mg/kg (homme) [1]
LD50, Orale :	695 – 2 000 mg/kg (rat) [1, 3] 500 mg/kg (lapin) [1]
TD (faible) Aiguë, Cutanée :	
LD50, Cutanée :	> 20 000 mg/kg (lapin) [1]
LC50, Inhalation :	47 702 mg/m^3 air (rat, 4h) [1, 3] 6 150 mg/m^3 air (souris, 6 h) [3]
TD(faible), inhalation :	59 000 mg/m^3 air (lapin, 4h) [1] 5 000 mg/m3 air (homme, 7 min) [1] Inhalation pendant 6 mois (rat, 7h/j, 5j/s, 110, 230, 410 mg/m^3 air) : Mortalité élevée à 410 mg/m^3, effets sur le foie. LOAEC de 110 mg/m^3 air [3]
TD (faible) Cancérogénicité :	Étude orale chez la souris par gavage : carcinomes hépatocellulaires [2] Étude orale par gavage chez le rat : Adénomes rénaux et carcinomes [2] Étude d'eau potable sur le rat (19, 38, 81, 160 mg/kg/j) : Carcinomes rénaux, des glandes surrénales et de la thyroïde [2, 3, 9] Étude sur le rat par inhalation (0 ; 10 ; 30 ; 90 ppm dans l'air, 6 h/j, 5 j/s pendant 104 semaines) : positif [2, 3]
TD(faible) Tératogénicité :	Étude par inhalation chez le rat : NOAEL de 15 mg/m^3 (toxicité maternelle), 50 mg/m^3 (fœtotoxicité) [3]
TD (faible) Reproduction :	Étude sur 3 générations chez la souris : 0,1, 1, 5 mg/l : Mortalité pour des parents recevant une dose élevée, hépatotoxicité chez toutes les générations, réduction du nombre de petits, aucune tératogénicité [3]

Mutagénicité chez les bactéries :	Test de Ames : positif / négatif [2, 3] E.coli : positif [2]
Mutagénicité cellules animales :	Test de mutation gén.: positif [2] Test lymphomes chez la souris : positif [2, 3] UDS souris hépatocytes : négatif [2] Lymphocytes humains, aberrations chromosomiques : positif [3] Test de mutation gén. HGPRT : négatif [3] Test SCE : positif [3, 4]
Mutag. « in vivo » :	Test sur les aberrations chromosomiques chez le hamster de Chine : positif [3] Test de mutation gén. chez la drosophile : négatif [3] Test des micronoyaux chez la souris : négatif [3]

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE :

VTR à seuil de dose

VTR orale à seuil :

RfD orale = 0,01 mg/kg/j (par EPA IRIS, 2001) [6, 14]
Basé sur une étude chronique orale réalisée chez le chien par Heywood et al (1979) avec un LOAEL= 15 mg/kg/j (12,9 mg/kg/j ajusté) et en appliquant un SF=1000 (10 pour l'extrapolation inter-espèces, 10 pour les sous-populations humaines sensibles, 10 pour l'utilisation d'un LOAEL au lieu d'un NOAEL). Cette valeur est obtenue à partir d'une étude expérimentale chez le chien beagle ayant ingéré 15 mg/kg/j de chloroforme introduit dans la pate dentifrice pendant 7,5 ans. Les effets observés sont une hépatotoxicité légère.
Calcul : 15 mg/kg/j x 6/7 jours x 1/1000 = 0,013 mg/kg/

MRL orale chronique= 0,01 mg/kg/j (par ATDSR, 1997) [7, 12]
Basé sur une étude chronique réalisée chez le chien par Heywood et al (1979) (effets hépatiques) avec un LOAEL= 15 mg/kg/j (12,9 mg/kg/j ajusté par rapport au temps) et en appliquant un SF=1000 (10 pour l'extrapolation inter-espèces, 10 pour les sous-populations humaines sensibles, 10 pour l'utilisation d'un LOAEL au lieu d'un NOAEL).

TDI orale = 0,03 mg/kg/j (par RIVM, 2000) [7]
Basé sur une étude chronique sur la souris avec un LOAEL = 30 mg/kg/j (hépatotoxicité) , et en appliquant un SF=1000 (10 pour l'extrapolation inter-espèces, 10 pour les sous-populations humaines sensibles, 10 pour l'utilisation d'un LOAEL au lieu d'un NOAEL).

DJT orale = 0,013 mg/kg/j (par OMS, 2004) [12]
Cette valeur est obtenue à partir d'une étude expérimentale chez le chien beagle ayant ingéré 15 mg/kg/j de chloroforme introduit dans la pate dentifrice pendant 7,5 ans. Les effets observés sont une hépatotoxicité légère. Facteurs d'incertitude : un facteur 10 est appliqué car la valeur utilisée est un LOAEL, un facteur 10 pour l'extrapolation de données animales vers l'homme et un facteur 10 pour la variabilité au sein de la population. Calcul : 15 mg/kg/j x 6/7 jours x 1/1000 ? 0,013 mg/kg/j

VTR dermale à seuil :
DJT dermale = 0,002 mg/kg/j (par RAIS, 2002) [16]
Basé sur la VTR orale en utilisant le facteur d'absorption gastro-intestinal.

VTR inhalation à seuil :

MRL inhalation (à seuil) = 0,098 mg/m^3 (par ATDSR, 1997) [7, 12]
Basé sur des études épidémiologiques chez l'homme réalisées par Bomski et al (196) avec un NOAEC = 9,9 mg/m3 air et en appliquant un SF=100 (10 pour les sous-populations humaines sensibles, 10 pour l'extrapolation temporelle). Des effets hépatiques ont été les principaux effets observés.

TCA inhalation (à seuil) = 0,1 mg/m^3 (par RIVM, 2000) [7]
Basé sur une étude de 6 mois chez le rat réalisée par Torkelson et al (1976) avec des effets hépatiques et un NOAEC = 110 mg/m3 air, et en appliquant un SF=1000 (10 pour l'extrapolation inter-espèces, 10 pour les sous-populations humaines sensibles et 10 pour les ajustements temporels).

DJT inhalation (à seuil) = 0,3 mg/m^3 (par OEHHA, 2002) [12]
Cette valeur est basée sur une étude expérimentale réalisée chez le rat exposé durant 6 mois (7 h/j, 5 jours/sem) à 0, 25, 50 ou 85 ppm de chloroforme par inhalation (Torkelson *et al.,* 1976). Un LOAEL de 25 ppm a été établi pour les effets hépatiques et rénaux, ce qui équivaut à 5,2 ppm pour une exposition continue (25 x 7/24 x 5/7). Une concentration équivalente chez l'homme de 15,9 ppm a été calculée (méthode non détaillée).
Facteurs d'incertitude : un facteur 10 est appliqué car la valeur utilisée est un LOAEL, un facteur 3 pour l'extrapolation de données animales vers l'homme et un facteur 10 pour la variabilité au sein de la population. Calcul : 15,9 ppm x 1/300 = 50 ppb = 0,3 mg/m^3

Le chloroforme n'est pas détecté dans les eaux aux points d'exposition (uniquement détecté dans les gaz du sol) ; il n'est donc pas nécessaire de choisir ni de VTR orale ni de VTR dermale.

La DJT inhalation de l'ATSDR (=0,098 mg/m3 air) a été retenue pour les calculs, car elle est basée sur une étude épidémiologique (effets hépatiques). Comme la valeur du RIVM, basée sur une étude animale (effets hépatiques), est quasiment identique (=0,1 mg/m3), une certaine confiance peut être attribuée à cette DJT.

VTR sans seuil de dose

Voie orale :

ERUo = 0,031 (mg/kg/j)$^{-1}$ (OEHHA, 1990)

Oral Slope Factor = 0,0061 (mg/kg/j)$^{-1}$ (par RAIS, US-EPA, 1992) [14]

TD50 (souris) : 90,3 mg/kg/j (effets sur le foie et les reins [11]
A partir de la TD_{50} le risque de cancer peut être calculé :

Risque particulier de cancer 1/10^4	0,018 mg/kg/j
Risque particulier de cancer 1/10^5	0,0018 mg/kg/j
Risque particulier de cancer 1/10^6	0,00018 mg/kg/j

Voie dermale :

Slope Factor dermal = 0,0305 (mg/kg/j)$^{-1}$ (par RAIS, 2002) [16]
Basé sur la VTR orale en utilisant le facteur d'absorption gastro-**i**ntestinal

Voie inhalation :

<u>ERU inhalation = 0,023 (mg/m^3)$^{-1}$</u> (par US EPA, 2001) [7]
Basé sur une étude chronique réalisée chez la souris par NTP (1976) avec des effets hépatiques (adénomes et carcinomes) et des calculs appropriés.

ERU inhalation = 5,3.10^{-6} (µg/m^3)$^{-1}$ (par OEHHA, 2002, 2005) [12]
Cette valeur a été estimée à partir des données de cancérogénèse issues de 4 études par gavage chez le rat et la souris (NCI, 1976 ; Roe *et al*., 1979 ; Jorgensen *et al*., 1985 ; Tumasonis *et al*., 1985), ainsi que d'une révision des données du NCI (Reuber, 1979). Les doses administrées ont été transformées en doses "vie entière" en ajustant au nombre de jours d'exposition par semaine et au rapport de la durée de l'exposition sur la durée totale de l'expérimentation.

Concentrations dans l'air pour des niveaux de risque spécifiés (inhalation) : [6]

Niveau de risque	Concentration
10^{-4} (1 pour 10000)	4 µg/m^3
10^{-5} (1 pour 100000)	0,4 µg/m^3
10^{-6} (1 pour 1000000)	0,04 µg/m^3

Le chloroforme n'est pas détecté dans les eaux aux points d'exposition (uniquement détecté dans les gaz du sol) ; il n'est donc pas nécessaire de choisir ni un ERUoral, ni un ERUdermal.

L'ERU inhalation retenu est celui de l' US-EPA (= 0,023 (mg/m^3)$^{-1}$), basé sur des études de carcinogénicité sur des rats et des souris.

DONNEES ECOTOXICOLOGIQUES :

LC50, Poisson :	100 mg/l (48 h) [3]
	51 - 75 mg/l (96 h) [3]
LC (faible), Poisson :	39 - 68 mg/l (96 h) [3]
	2,03 mg/l (27 jours, LC50) [3]
LC50, Daphnie :	65,7 mg/l (48 h) [3]
LC (faible), Daphnie :	< 7,8 mg/l (48 h, NOEC) [3]
	15 mg/l (NOEC, 16 jours) [3]
EC50, Algues :	13,3 mg/l (72 h) [3]
LC (faible), Algues :	3,61 mg/l (72 h) [3]
EC50, Bactéries :	>1 000 mg/l (3 h) [3]
Bio-, Photodégradation :	25% en 14 jours (intrinsèquement biodégradable) [3]
	Non photodégradable [3]
Bioaccumulation :	BCF = 4,1 – 13 [3]
Demi-vie dans l'eau :	t/2= 660 – 3500 ans (abiotique) [3]
Demi-vie dans l'eau (photodégrad) :	
Demi-vie dans les sols :	plusieurs années [5]
Demi-vie dans l'air :	55 - 620 jours [15]
PNECeau	0,146 mm/l (par INERIS)
PNEC sed	0,055 mg/kg de matière sèche (par INERIS)

Absorption quotidienne moyenne (USA) : 0,04 mg/personne/jour [5]

Norme fédérale US eau potable :	0,08 mg/l (1993) [5]
Directives eau potable de Floride :	0,004 mg/l (1993)

REFERENCES :

(1) CHEMIDPLUS : http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/ProxyServlet?objectHandle=DBMaint&actionHandle=default&nextPage=jsp/chemidlite/ResultScreen.jsp&TXTSUPERLISTID=000067663

(2) TOXNET CCRIS: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+ccris:@term+@rn+67-66-3

(3) EU IUCLID : http://ecb.jrc.it/IUCLID-DataSheets/67663.pdf http://ecb.jrc.it/esis/index .php?GENRE=CASNO&ENTREE=67-66-3

(4) TOXNET GENEOX: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+genetox :@term+@rn+@rel+"67-66-3

(5) TOXNET HSDB: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+hsdb:@term+@rn+@rel+67-66-3

(6) US EPA IRIS: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+iris:@term+@rn+67-66-3

(7) ITER (International Toxicity Estimates of Risk): http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+iter:@term+@rn+@rel+"67-66-3

(8) ATDSR Toxicological Profile: http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp6.pdf

(9) NTP Technical Report TR-000: http://ntp.niehs.nih.gov/ntpweb/index.cfm?objectid=2D8BFED2-F1F6-975E-7E919041A0954DA2

(10) OEHHA Technical Support Document for Describing Available Cancer Potency Factors : http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/pdf/TSDNov2002.pdf

(11) Carcinogenic Potency Project: http://potency.berkeley.edu/chempages/CHLOROFORM.html

(12) INERIS Fiche Toxicologique: http://chimie.ineris.fr/en/LesPDF/MetodExpChron/chloroforme.pdf

(13) HPC chemicals (OECD) : http://cs3-hq.oecd.org/scripts/hpv/ExistingReports.asp?ReportsId=2,5,6,7,8,11,12,14,18,25

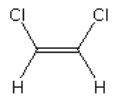
(14) RAIS EPA: Toxicity Profile: http://rais.ornl.gov/tox/profiles/chlorofo.shtml

(15) IPCS INCHEM Chloroform: http://www.inchem.org/documents/cicads/cicad58.htm

(16) RAIS: http://rais.ornl.gov/cgi-bin/tox/TOX_9801

10.2. Cis-1,2-dichloroéthylène

Cis-1,2-dichloroéthylène (156-59-2), trans-1,2-dichloroéthylène (159-60-5), mélange d'isomères (540-59-0)

Formule structurale	N°CAS	Toxicité
 $C_2H_2Cl_2$	156-59-2	Toxique pour le foie et les reins. Éventuellement carcinogène, mutagène in vitro.

SYNONYMES :

Chlorure de vinylidène,
(Z)-1,2-dichloroéthylène.
Cis-acétylène-dichlorure
Cis-1,2-dichloroéthène

UTILISATION :

Utilisé comme intermédiaire chimique dans la synthèse des solvants chlorés. Il est lui-même également un solvant des cires, résines et autres produits chimiques. Egalement utilisé dans l'industrie alimentaire pour l'extraction des huiles et graisses de tissus animaux et pour la décaféination du café[6].

LIMITES D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE :

OSHA standard (PEL) :	200 ppm (2000) [3]
ACGIH TLV (TWA) :	200 ppm (2001) (=790 mg/m3 air) [3]
NIOSH REL :	200 ppm (1997) [3] / 1000 ppm = immédiatement,dangereux pour la vie
Valeur MAK Allemagne :	800 mg/m^3 air (les deux isomères), carcinogène cat. 3B (2001)

CLASSIFICATION ET ETIQUETAGE :

EU	F; R11 - Xn; R20 - R52-53
US EPA :	Cat. D : non classifiable comme carcinogène (2000) [3]

GRANDEURS PHYSICO-CHIMIQUES CARACTERISTIQUES ET COMPORTEMENT ENVIRONNEMENTAL

Solubilité	6 410 mg/l (à 25 °C) [1]
Masse molaire	96,94 [3]
Densité/eau	1,281 [6]
Point de fusion	-80 °C [3]
Point d'ébullition	60,1 °C [3]
Pression de vapeur	102,7 – 240 hPa (20 °C) [3]
Coefficient de partition	log Pow = 1,86 - 2,09 [1, 3]
Constante de Henry	4,08 x 10^{-3} atm –m^3/mole [1]
1 ppm	3,96 mg/m^3 air [6]
SMILES Code	C(=CCL)CL

TOXICOLOGIE :

L'isomère trans est deux fois plus toxique que l'isomère cis[3]. L'acétone est l'un des métabolites majeurs qui est exhalé dans l'air de respiration. Les métabolites de premier stade sont le 1,2-dichloroéthane et l'acide dichloro-acétique[3].

Cancérogénicité : Aucune étude de carcinogénicité n'a été réalisée

Mutagénécité : non mutagène "in vivo"

Tératogénicité : pas de donnée disponible

Toxicité vis à vis de la reproduction : aucun effet toxique sur la reproduction

Effets locaux : irritant pour la peau et les yeux [3]
aucune sensibilisation cutanée

Effets toxiques : Effets sur le foie, les reins.
Effets hématologiques et cardiovasculaires[6]
Nausées, vomissements, faiblesse, crampes, tremblements, dépression du SNC [3]

DONNEES TOXICOLOGIQUES :

TD (faible) Subchronique, orale : Chez le rat, 14 j, NOAEL= 290 mg/kg/j [6]
Rat, 90 jours, gavage : NOAEL = 32 mg/kg/j [6, 9]
Effets sur le sang et les reins (McCauley et al 1990)
Souris, 90 jours, (eau) : NOAEL de 23 mg/kg/j [6]
LOAEL (2 ans, rat, eau) = 9 mg/kg
NOAEL (même étude) = 10 mg/kg (seulement les mâles)

LD_{50}, orale : 2200-2400 mg/kg pc (rat), [6, 7]
environ 200 - 600 mg/kg (souris) [7]

TD(faible) Aiguë, cutanée :

LD_{50}, Cutanée : supérieure 2 000 mg/kg (lapin)
LC_{50}, inhalation : 13700 mg/m^3 air (rat, 4h) [1]

LC faible, inhalation aiguë 65 000 mg/m^3 air (souris, 2h) [1, 6]
20 000 mg/m^3 air (cat, 6 h) [1]
200 ppm (rat, 8h, effets sanguins) [6]

LC faible, inhalation , subchronique 200 ppm (rat, 2 semaines, 8h/j, 5j/s) [6]
200 ppm (rat, 16 semaines, 8h/j, 5j/s) [6]

Mutagénécité chez les bactéries : Ames négatif [2, 3]

Mutag. / autres microorganismes : saccharomyces : positive [3]

Mutag. / cellules animales : aberrations chromosomiques : négatif [2, 3]
SCE: positive (NTP,

Mutag. in vivo : négative

VALEUR TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE :

VTR à seuil de dose

DJT orale (à seuil) :

DJT orale à seuil de dose : 0,006 mg/kg/j [RIVM, 1999] [9]
Absorption quotidienne tolérable (TDI) de 0,006 mg/kg/jour ; effets sur le poids corporel, et sur le système hématopoïétique chez le rat dans une étude de 90 jours réalisée par McCauley et al. (1995), avec SF de 5000 (10 pour les variations inter- et intra-espèces, 10 pour la durée limitée de l'étude et 5 pour la sévérité du paramètre final).
Pour le RIVM, la fiabilité de cette valeur est moyenne.

DJT orale : = 0,017 mg/kg/jour (OMS, 2004) pour les isomères cis et trans
Déterminée à partir d'un NOAEL = 17 mg/kg (subchronique, voie orale, rat, effet sur le foie), FS= 1000

MRL orale (subchronique) = 0,3 mg/kg/j [ATDSR, 1996] *sous révision*
Basé sur une étude hématologique de McCauley et al., 1990, NOAEL de 32 mg/kg/j, en utilisant un SF=100 (10 pour l'extrapolation de l'animal à l'homme, 10 pour les sous-populations humaines) [6]

TDI orale = 0,006 mg/kg/j [RIVM, 2001]
Basé sur l'étude de McCauley et al, 1990) avec un NOAEL = 32 mg/kg/j, en utilisant un SF=5000 (10 pour l'extrapolation de l'animal à l'homme, 10 pour les sous-populations humaines sensibles, 10 pour la durée de l'extrapolation, 5 pour le fait que l'isomère cis est génotoxique in vitro) [9]

RfD orale = 0,01 mg/kg/j [US EPA, RAIS, 2006] [10]
Basé sur NOAEL = 32 mg/kg/j avec effets sur le sang (McCauley et al., 1990), en utilisant un SF= 3000 (10 pour l'extrapolation de l'animal à l'homme, 10 pour les sous-populations humaines, 10 pour l'extrapolation temporelle, 3 pour le fait que le composé est génotoxique in vitro)

VTR dermale à seuil :

DJT cutanée provisoire = 0,01 mg/kg/jour (RAIS)
Déterminée par RAIS à partir de la DJT Orale et d'un facteur d'absorption, voie orale de 1

RfD dermale = 0,01 mg/kg/j [US EPA, RAIS, 2006] [10]
Basé sur la même étude que pour RfD orale (voir ci-dessus).

VTR inhalation à seuil

TCA inhalation (provisoire) = 0,03 mg/m^3 air [RIVM, 1999]
Le RIVM a choisi une extrapolation de voie à voie à partir de la dose quotidienne tolérable (TDI) pour estimer un TCA provisoire de 0,03 mg/m^3. La TDI a été estimée en utilisant un facteur d'incertitude (UF) de 1000. Ce UF est considéré comme étant suffisamment large pour protéger contre les effets secondaires, suivant une exposition continue par inhalation, en prenant en compte également l'incertitude supplémentaire due à l'extrapolation d'une voie à une autre.
Etude d'exposition chronique par inhalation (Baars *et al*., 2001). Pour le RIVM, il n'existe pas d'étude appropriée permettant de calculer une concentration tolérable dans l'air pour le *cis*-dichloroéthylène. La TCA a donc été calculée provisoirement à partir de la dose journalière admissible (TDI) pour l'isomère *cis* (extrapolation voie-à-voie). La méthode d'extrapolation utilisée n'est pas précisée. Pour le RIVM, la fiabilité de cette valeur est faible.

MRL inhalation (subchronique) = 0,2ppm (= 0,8 mg/m^3 air) [ATDSR, 1996] *sous révision*
Basé sur une étude de 90 jours chez le rat avec LOAEL=200 ppm (Freundt et al, 1977), et un SF= 1000 (10 pour l'extrapolation inter-espèces, 10 pour les sous-populations humaines sensibles, 10 pour l'extrapolation de LOAEL à NOAEL) [6]

La DJT orale retenue est celle du RIVM (= 0,006 mg/kg/j) qui est basée sur des données toxicologiques adaptées. L'US-EPA a utilisé les mêmes données mais en appliquant un facteur d'incertitude moins sécuritaire.

La DJT dermal retenue est celle du RAIS (US-EPA) soit 0,01 mg/kg/j, basée sur la DJT orale avec un facteur d'absorption gastro-intestinal adapté.

Le DJT inhalation retenue est celle du RIVM, bien qu'elle soit provisoire et que les données de base soit jugées légères.

VTR sans seuil de dose

En raison de l'absence de potentiel carcinogène et de données sur la carcinogénicité, aucune donnée ERU pour une voie d'exposition n'a été établie par les autorités de réglementation et les organismes reconnus.

DONNEES ECOTOXICOLOGIQUES

LC_{50}, Poisson :	135 mg/l (96 h), Lepomis [3,9]
LC(faible), Poisson :	-
LC_{50}, Daphnie :	220 mg/l (48 h) [9]
LC(faible), Daphnie :	11,6 mg/l (48 h)
EC_{50}, Algues :	410 mg/ (96 h)
EC(faible), Algues :	240 mg/l (96 h) = EC10
EC_{50}, Bactéries :	supérieure à 100 mg/l (3 h)
Bio-, photodégradation	Demi-vie de photodégradation = 6,1 d [3] Intrinsèquement biodégradable: t/2= 31 d[3]
Bioaccumulation	BCF = 5 (Poisson) [3]
Norme nationale US pour l'eau potable :	cis-: 0,07 mg/l(1993) [3] trans- : 0,1 mg/l
Norme eau potable Californie	Cis- : 0,006 mg/l (1993) [3]
EPA Norme de qualité ambiante de l'eau :	cis-, : 0,033µg/l [6]
EPA Longterm Health Advisory :	2 mg/l (enfants) [6]
PNEC :	LC_{50}, daphnie, aiguë = 11,6 mg/l SF = 1000 (étude chronique) PNEC = 0,011 mg/l

RÉFÉRENCES :

(1) CHEMIDPLUS: http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/ProxyServlet?objectHandle=DBMaint&actionHandle=default&nextPage=jsp/chemidlite/ResultScreen.jsp&TXTSUPERLISTID=000156592

(2) TOXNET CCRIS : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+ccris:@term+@rn+156-59-2

(3) TOXNET HSDB : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+hsdb:@term+@rn+@rel+156-59-2

(4) TOXNET IRIS/EPA : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+iris:@term+@rn+156-59-2

(5) TOXNET ITER : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search /r?dbs+iter :@term+@rn+@rel+"156-59-2"

(6) ATDSR : Toxicological Profile of cis-1,2-dichloroethylene (1996): http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp87.pdf

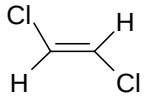
(7) INRS: Fiche Toxicologique No. 79 (2004) : http://www.inrs.fr/

(8) WHO : 1,2-Dichloroethylene in Drinking water (1996). http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/1,2-Dichloroethene.pdf

(9) INERIS: Fiche Toxicologiques (2005): http://chimie .ineris.fr /en/LesPDF/MetodExpChron/dichloroethylene1.pdf

(10) RAIS US-EPA (2006): http://rais.ornl.gov/cgi-bin/tox/TOX_9801

10.3. Trans-1,2-dichloroéthylène

Formule structurale	N°CAS	Toxicité
 $C_2H_2Cl_2$	156-60-5	Toxique pour le foie et les reins.

SYNONYMES :

Chlorure de vinylidène,
(E)-1,2-dichloroéthylène.
Trans-acétylène-dichlorure
Trans-1,2-dichloroéthène

UTILISATION :

Utilisé comme intermédiaire chimique dans la synthèse des solvants chlorés. Il est lui-même également un solvant des cires, résines et autres produits chimiques. Il est également utilisé dans l'industrie alimentaire pour l'extraction des huiles et graisses de tissus animaux et pour la décaféination du café [6]. Il a été utilisé comme anesthésique en médecine humaine[3].

LIMITES D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE :

OSHA standard (PEL) :	50 ppm (=200 mg/m^3 air) [3]
ACGIH TLV (TWA) :	200 ppm [3]
NIOSH REL (TWA):	1 ppm
Valeur MAK Allemagne :	800 mg/m^3 air (les deux isomères), carcinogène cat. 3B (2001)

CLASSIFICATION ET ETIQUETAGE :

EU	F; R11 - Xn; R20 - R52-53 [2]
US EPA :	Cat. D : non classifiable comme carcinogène (2000) [3]

GRANDEURS PHYSICO-CHIMIQUES CARACTERISTIQUES ET COMPORTEMENT ENVIRONNEMENTAL

Solubilité	4520 - 6410 mg/l (à 25 °C) [1, 3]
Masse molaire	96,94 [3]
Densité/eau	1,256 [3]
Point de fusion	-–49,8 °C [1, 3]
Point d'ébullition	48,7 °C [1]
Pression de vapeur	331 hPa (25 °C) [3]
Coefficient de partition	log Pow = 1,86 - 2,09 [1]
Constante de Henry	3,38 x 10^{-3} atm –m^3/mole [1]
1 ppm	3,96 mg/m^3 air [6]
SMILES Code	C(=CCL)CL

TOXICOLOGIE :

L'isomère trans est deux fois plus toxique que l'isomère cis.[3]

Cancérogénicité : Aucune étude de carcinogénicité n'a été réalisée

Mutagénécité : non mutagène [12]

Tératogénicité : pas de donnée disponible

Toxicité vis à vis de la reproduction : aucun effet toxique sur la reproduction

Effets locaux : irritant pour la peau et les yeux
aucune sensibilisation cutanée

Effets toxiques : effets sur le foie, les reins.
Effets hématologiques et cardiovasculaires.
Nausées, vomissements, faiblesse, crampes, tremblements. Dépression du SNC

DONNEES TOXICOLOGIQUES :

TD(faible) Subchronique, orale :	tox. 90 j (eau potable) : effets indésirables sur la chimie du sang et le foie, NOAEL de 17mg/kg/j, (Barnes et al., 1985) [3] étude de 90 j chez le rat (eau potable avec des doses de 402, 1311 ou 3114 mg/kg/j pour les mâles) et de 353, 1257 ou 2809 mg/kg/jour pour les femelles (Hayes et al., 1987) : réduction du poids des reins, NOAEL= 402/353 mg/kg/j [4, 6, 13] Souris, 90 j, NOAEL =23 mg/kg/j (eau potable) effets immunotoxiques. Barnes et al.1985 [6, 9]
LD_{50}, orale :	1235 mg/7kg (rat) [1, 8] 2122 mg/kg (souris) [1]
TD (faible) Aiguë, cutanée :	
LD_{50}, intraperitoneal:	7411 mg/kg (rat) [3]
LD_{50}, Cutanée :	supérieure à 5000 mg/kg (lapin) [1]
LC_{50}, inhalation :	24100 ppm air (= (rat, 4h) [1] 75000 mg/m^3 air (souris, 2h) [1] 43000 mg/m^3 air (cat, 6h) [1]
LC faible, inhalation aiguë	4800 mg/m^3 air (Homme, 10 min) [1] 200 ppm =LOAEL (rat, effets pulmonaires) [9]
LC(faible), inhalation, subchronique	
Tératogénicité	Inhalation 6h/d, jours 6-17 gestation (rats): Pas d'effets sur les fœtus avec un NOEL maternel de 2000 ppm [3, 6]
Toxicité pour la reproduction	Pas d'effets, sur la base de plusieurs études de 90 jours
Carcinogénicité :	pas de donnée disponible
Mutagénécité chez les bactéries :	Test d'Ames équivoque [2]
Mutag. / autres microorganismes :	Test E.coli : négatif [3] Saccharomyces cer. : négatif [3]
Mutag. / cellules animales :	Aberrations chromosomiques : négatif [2] Test SCE : négatif [7]
Mutag. in vivo :	négative [7, 8]

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE :

VTR à seuil de dose

VTR orale à seuil :

RfD orale = 0,02 mg/kg/j [US EPA, IRIS, 1989]
Basé sur une étude de 90 jours sur l'eau potable chez la souris (Barnes et a., 1985), avec NOAEL de 0,1 mg/l (= 17 mg/kg/j) (changements de la chimie sanguine) et SF=1000 (10 pour l'extrapolation de l'animal à l'homme, 10 pour les sous-populations humaines sensibles, 10 pour ajustement à la durée) [4, 5]

TDI orale = 0,017 mg/kg/j [RIVM, 1999]
Basé sur une étude de 90 jours sur l'eau potable chez la souris (Barnes et a., 1985), avec NOAEL= 0,1 mg/l (= 17 mg/kg/j) (changements de la chimie sanguine), et SF=1000 (10 pour l'extrapolation de l'animal à l'homme, 10 pour les sous-populations humaines sensibles, 10 pour ajustement à la durée) [5]

DJT orale = 0.017 mg/kg/j [OMS/WHO, 2004] [9]
Cette valeur a été calculée en appliquant un facteur d'incertitude de 1 000 au NOAEL de 17 mg/kg/j pour les effets sur le foie, établi lors d'une étude de toxicité par voie orale (via l'eau de boisson) de 90 jours chez la souris (Barnes et al. 1985). Un facteur 100 est appliqué pour les variations inter et intraspécifiques et un facteur 10 pour tenir compte de la courte durée de l'étude.

VTR dermale à seuil :

DJT cutanée provisoire = 0,02 mg/kg/jour (RAIS)
Déterminée par RAIS à partir de la DJT Orale et d'un facteur d'absorption, voie orale de 1 [10]

DJT inhalation (à seuil) :

TCA inhalation (provisoire) = 0,06 mg/m^3 air [RIVM, 2001]
Basé sur un LOAEL de 780 mg/m^3 (équivalent à 185 mg/m^3 après ajustement pour exposition continue) (effets sur le foie et les poumons chez le rat) dans une étude réalisée par Freundt et al. (1977), avec SF= 3000 (10 pour les variations inter- et intra-espèces, 10 pour utilisation d'un LOAEL et 3 pour la durée limitée de l'étude). Le RIVM a déterminé que ce TCA est provisoire en raison de la faiblesse de la base de données.

MRL inhalation (subchronique)= 0,2 ppm (= 0,8 mg/m^3 air) [ATDSR, 1996]
L'ATSDR a dérivé un MRL inhalation pour une durée intermédiaire de 0,2 ppm basé sur les effets chez le rat en utilisant la même étude que le RIVM et un facteur d'incertitude de 1000 (10 pour l'utilisation d'un LOAEL, 10 pour l'extrapolation de l'animal à l'homme et 10 pour la variabilité humaine)[10]

La DJT orale retenue est celle de l'OMS (2004) (=0,017 mg/kg/j) ; elle est basée sur la même étude sur des souris que les valeurs proposée par l'US-EPA et le RIVM, mais la valeur n'a pas été arrondie.

La DJT dermale retenue est celle du RAIS, seule valeur disponible, calculée à partir de la DJT orale en utilisant le facteur d'absorption gastro-intestinal.

La VTR inhalation retenue est celle du RIVM ; bien que proviso ire, c'est la seule valeur pour une exposition chronique.

VTR sans seuil de dose

ERU oral : aucun ERU oral n'a été déterminé par les autorités de réglementation et les organismes reconnus.

ERU dermal : aucun ERU dermal n'a été déterminé par les autorités de réglementation et les organismes reconnus,

ERU inhalation sans seuil de dose : aucun ERU inhalation n'a été déterminé par les autorités de réglementation et les organismes reconnus,

DONNEES ECOTOXICOLOGIQUES:

LC_{50}, Poisson :	135 mg/l (96h, Lepomis) [3] 74 mg/l (96h) [7]
LC (faible), Poisson :	
LC_{50}, Daphnie :	220 mg/l (48 h) [7] 79 mg/l (48 h) [7]
LC(faible), Daphnie :	
EC_{50}, Algues :	798 mg/l (96h) [7]
EC(faible), Algues :	
EC_{50}, Bactéries :	
Bio-, photodégradation	Demi-vie de photodégrad.= 3.8 d [7] Intrinsèquement biodégradable: > 8% [3, 7]
Bioaccumulation	BCF = 8 (poisson) [3]

Norme nationale US pour l'eau potable : trans- : 0,1 mg/l [3]
Norme eau potable Californie 0,01 mg/l [3, 11]

EPA Norme de qualité ambiante de l'eau :
EPA Longterm Health Advisory : 2 mg/l (enfant)

PNEC : 0,074 mg/l (en utilisant la valeur de toxicité aiguë du poisson (LC50=74 mg/l, en appliquant un SF=1000 (en raison de l'absence d'étude chronique) établie par le GIDRB

Seuil de détection olfactive : 0,33 – 1975 mg/m^3 air [3]

RÉFÉRENCES :

(1)CHEMIDPLUS: http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/ProxyServlet?objectHandle=DBMaint&actionHandle=default&nextPage=jsp/chemidlite/ResultScreen.jsp&TXTSUPERLISTID=000156605

(2) TOXNET CCRIS : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+ccris:@term+@rn+156-60-5

(3) TOXNET HSDB : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+hsdb:@term+@rn+@rel+156-60-5

(4) US EPA IRIS : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+iris:@term+@rn+156-60-5

(5) TOXNET ITER: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+iter:@term+@rn+@rel+"156-60-5"

(6) ATDSR Toxicological Profile for 1,2-dichloroethylene: http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp87.pdf

(7) EPA HPVVIS: http://iaspub.epa.gov/oppthpv /Public_Search.PublicTabs?SECTION=1&epcount=1&v_rs_list=25076238

(8) WHO/OMS: 1,2-Dichloroethene in Drinking water: 2nd ed. Vol.2. Health criteria and other supporting information. World Health Organization, Geneva, 2003.

(9) INERIS: 1,2-dichloroethylene (2005): http://chimie.ineris.fr/en/LesPDF/MetodExpChron/dichloroethylene1.pdf

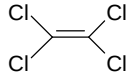
(10) RAIS: http://rais.ornl.gov/cgi-bin/tox/metadata

(11) OEHHA (2006) Public Health Goals for Drinking water, cis-and trans-1,2-dichloroethylene: http://www.oehha.ca.gov/water/phg/pdf/phgcistrans030306.pdf

(12) Expert Opinion on 1,2-dichloroethylene (2004), Byron E. Butterworth, Ph.D., Fellow ATS, November 19, 2004 : http://corporateportal.ppg.com /NR/rdonlyres/EFA49514-B24B-4C82-979A-2A7B0B1F1764/0/ Supplemental Genotoxicity Review_Butterworth.pdf

(13) NTP Abstract TOX-55: http://ntp.niehs.nih.gov/ntpweb/index.cfm?objectid=072D9E41-FD3C-7F1C-16E2B3C3483CD4A&printFriendly=true

10.4. Tétrachloroéthylène

Formule chimique	N°CAS	Toxicité
 C_2Cl_4	127-18-4	Non mutagène, carcinogène chez les rongeurs, toxicité hépatique significative (probablement, prolifération de peroxisomes), effets sur le système nerveux central.

SYNONYMES

1,1,2,2-tétrachloroéthylène
1,1,2,2-tétrachloroéthène
Ethylène, tétrachlorure
Perchloroéthylène

UTILISATION

Intermédiaire chimique, solvant de nettoyage à sec, agent de nettoyage des métaux, décapant pour peinture et fumigène [4].

CLASSIFICATION ET ETIQUETAGE :

UE :	Carc. Cat. 3; R40 - N; R51-53
Valeur MAK Allemagne :	Carcinogène cat 3B ;
Allemagne, classe de dangerosité pour l'eau : 3 (2002)	
IARC	Groupe 2A, éventuellement carcinogène pour l'homme (1995)
US EPA	Groupe B2 éventuellement carcinogène pour l'homme

LIMITES D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE :

ACGIH (TLV (8h-TWA) :	25 ppm (1995)
OSHA PEL (TWA)	100 ppm (1993)
FDA (en additif alimentaire direct)	utilisé dans les adhésifs pour le conditionnement d'aliments (1977)
France (VME):	50 ppm (= 335 mg/m^3 air) [9]
Suisse (TWA)	50 ppm (= 345 mg/m^3 air (2007)

GRANDEURS PHYSICO-CHIMIQUES CARACTERISTIQUES ET COMPORTEMENT ENVIRONNEMENTAL

Solubilité	206 mg/l (25°C) [1]
Masse moléculaire :	165,832 g/mol
Densité/eau	1,622 (20°C) [3]
Point de fusion	- 22,3 °C [1, 3]
Point d'ébullition	121,3 °C [1, 3]
Pression de vapeur	18,5 mm Hg (25°C) [1] / 19 hPa (20°C) [3]
log Pow	3,4 [1]
Constante de Henry :	1,77 E-02 atm m^3/mole [1]
pKa Dissoc. Constant	2,14 [4]
Formule brute	C(=C(\Cl)Cl)(\Cl)Cl
1ppm	= 6,89 mg/m^3 air [3]
Densité de vapeur	5,8 [3, 4]
Demi-vie atmosphérique	96 jours [3,4, 5]

TOXICOLOGIE :

Le tétrachloroéthylène est rapidement absorbé après inhalation, exposition orale ou contact cutané. Seuls 1-3 % sont métabolisés en acide trichloroacétique, la majeure partie étant exhalée sans être métabolisée, la demi-vie du composé est de 12-55 heures dans les tissus riches en sang. L'élimination s'effectue principalement par exhalaison du composé parent. Le composé responsable de sa toxicité est probablement le métabolite acide trichloroacétique qui s'est avéré induire une prolifération des peroxisomes hépatocellulaires chez les rongeurs [5].

Cancérogénicité : carcinogène chez les rongeurs

Mutagénécité : non mutagène [3]

Tératogénicité : non tératogène [12]

Toxicité vis à vis de la reproduction : non toxique pour la reproduction [12]

Effets locaux: irritant pour la peau et les yeux et les voies respiratoires mais non sensibilisant pour la peau [3]

Effets toxiques : Effets hépatiques et rénaux, effets moins prononcés sur les paramètres sanguins et effets sur le système nerveux (anesthésique) [5]

Effets immunologiques (activité réduite)

DONNEES TOXICOLOGIQUES :

TD(faible) Subchronique, orale : 13 semaines, par inhalation chez le rat (6h/j, 5j/s) : NOAEL=100 ppm, effets sur le foie [3]

13 semaines, rat, v. orale (eau potable) : NOAEL= 40 mg/kg/j, effets sur le foie et les reins [3]
13 semaines, souris, inhalation (6h/j, 5j/s) : NOAEL=100 ppm, effets sur le foie [3]

7 mois, inhalation (rat): NOAEL= 70 ppm (effets hépatiques et rénaux) [5]
Exp. prof. humaine, 6-12 ans : NOAEL= 20 ppm (effets rénaux) [5]
90 jours, rat (orale): NOAEL= 14 mg/kg/j (pc et effets rénaux) [Hayes et al, 1986] [5]

TD(faible) Aiguë, orale : 4000 mg/kg (chien) [1]
545 mg/kg (Homme) [1]

LD_{50}, Orale : 2629 – 8850 mg/kg (rat) [1, 3]
5000 mg/kg (lapin) [1]
8100 mg/kg (souris) [1]

TD(faible) Aiguë, cutanée :

LD_{50}, Cutanée : > 3228 mg/kg (lapin) [1]
5000 mg/kg (souris) [3]

LC_{50}, Inhalation : 34200 mg/m^3 air (rat, 8h) [1]
5200 ppm (= 35828 mg/m^3, souris, 4h) [1]
TC(faible) Homme : 96 ppm (7h) [1]

TD (faible) Cancérogénicité : étude de 78 semaines par gavage chez le rat (avec suivi sur 32 semaines) : doses moyennes : 470 et 940 mg/kg/j, extrapolée à la durée de vie complète. Pas d'augmentation des tumeurs [3]

	étude de 78 semaines par gavage chez la souris avec suivi : induction d'hépatocarcinomes chez la souris mâle et femelle à 100 ppm [3] étude de 103 semaines par inhalation chez le rat (6h/j, 5j/s): carcinogène chez le rat mâle (leucémie), et le rat femelle (leucémie), et chez le mâle et la femelle (carcinomes hépatocellulaires, 100 ppm) [3]
TD(faible) Tératogénicité :	2000 mg/m^3 air (7h jour rat : non tératogène [3]
Toxicité pour la reproduction :	étude sur plusieurs génération par inhalation (rat, 6h/j, 5j/s) NOAEL pour tous les paramètres = 100 ppm (soit 689 mg/m^3 air) non toxique pour la reproduction [3]
Mutagénécité chez les bactéries :	Test de Ames : négatif [3, 5] Sacharomyces : équivoque [3, 5]
Mutagénécité cellules animales :	Test du lymphome chez la souris : négatif [5] Test SCE : négatif [5] Test UDS : négatif [5]
Mutag. "in vivo" :	Test drosophile (inhalation) : négatif [3] Lymphocytes humains (exposition à 30-220 pendant 10-19 a) : négatif [3] Moelle osseuse, rat, après inhalation : négatif [3] Test létal dominant (rat) : négatif [3]

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE :

VTR à seuil de dose

VTR orale à seuil :

<u>RfD orale (à seuil) = 0,01 mg/kg/j</u> (par US EPA, IRIS, 1996)
Basé sur une étude par gavage chez la souris pendant 6 semaines [Buben et O'Flharty, 1985] avec effets hépatiques et NOAEL=20 mg/kg/j, en utilisant un SF=1000 (10 pour l'extrapolation interespèces, 10 pour les sous-populations humaines sensibles, 10 pour l'ajustement temporel et une correction pour le fait que l'administration a été réalisée uniquement 5 jours sur 7/semaine [5, 10, 12]

TDI orale (à seuil) = 0,016 mg/kg/j (par RIVM, 2001)
Basé sur une étude sub-aiguë par gavage chez le rat, avec un NOAEL= 16 mg/kg/j, et en appliquant un SF=1000 (10 pour l'extrapolation interespèces, 10 pour les sous-populations humaines sensibles, 10 pour l'extrapolation temporelle) [6]

TDI orale (à seuil) = 0,014 mg/kg/7j par OMS, 2004)
Basé sur une étude de toxicité orale subchronique avec un NOAEL= 14 mg/kg/j (effets hépatiques) et en appliquant un SF=1000 (10 pour l'extrapolation interespèces, 10 pour les sous-populations humaines sensibles, 10 pour l'ajustement temporel) [10]

TDI oral = 0,014 mg/kg/j (par Health Canada, 1996) [14]
Basé sur une étude orale de 90 jours sur des rats (Hayes, etal, 1986) avec un NOAEL = 14 mg/kg/j. Effets : reduction de la prise de poids corporel, augmentation pondérale du foie et des reins. SF=1000.

DJT dermale à seuil :
<u>RfD dermale (à seuil) = 0,01 mg/kg/j</u> (par RAIS, US EPA, 2006)
Basé sur la RfD orale sans correction (facteur d'absorption dermale 1, RAIS[8, 13])

DJT inhalation à seuil :
MRL inhalation chronique = 0,04 ppm (= <u>0,275 mg/m^3</u> air (ATDSR, 1999)
Basé sur une étude humaine chez la femme (n=60), exposée à environ 15 ppm PER pendant 10 ans (avec durée de réactions nerveuses significativement prolongée) (=LOAEL) [Ferroni et al, 1992] avec un SF=1000 10 pour l'extrapolation interespèces, 10 pour les sous-populations humaines sensibles, 3 pour l'extrapolation temporelle et 10 pour l'extrapolation de LOAEL à NOAEL), et ajustement temporel pendant une exposition de 24 h. [5]
(Calcul : 15 ppm x 4/24h x 5/7 j x 1/100 = 0,036 ppm)
TCA inhalation (à seuil) = 0,25 mg/m^3 (par RIVM, 2001 et OMS)
Basé sur une étude sur des volontaires humains avec un NOAEL= 135 mg/m3 air, avec une exposition répétée pendant 8h/jour et en appliquant un SF=500 (pour la durée et l'exposition quotidienne) [6]

TC inhalation = 0.36 mg/m3 air (par Health Canada, 1996) [14]
Basé sur une étude NTP sur des souris (1986), dans laquelle la LOAEL était de . 678 mg/m3 (exposition 6 h/j, 5 jours/sem pendant 103 semaines). Effets : baisse de la durée de vie et hépato-toxicité chez les mâles, congestion pulmonaire et hepatotoxicité pour les 2 sexes. Application d'un SF=1000 pour prendre en compte l'extrapolation inter-espèces, les variations intra-espèce, l'extrapolation de LOAEL à NOAEL, et les faibles signes de carcinogenicité.

La VTR orale retenue est celle de l' US-EPA (1996) (= 0,01 mg/kg/j) basée sur une étude étude valide de toxicité subchronique sur des souris. La valeur est quasiment identique à celles du RIVM, de Health Canada et de l'OMS, bien qu'elles s'appuient sur des études différentes.

La VTR dermal retenue est la seule disponible. Elle a été calculée par le RAIS à partir de la VTR orale et du facteur d'absorption gastrointestinal.

La VTR inhalation retenue est celle de l'ATDSR (1999) (= 0,275 mg/m^3). Elle est basée sur une étude épidémiologique sur des femmes, et est similaire à celle de l'OMS et du RIVM, également basée sur une étude humlaine. La valeur est proche de celle de Health Canada, qui est basée sur une étude animale.

VTR sans seuil de dose

Voie orale :
ERU oral = 0,54 (mg/kg/j)$^{-1}$ (OEHHA, RAIS)
Facteur de pente (oral) = 5,2 E-02 mg/kg/j (US EPA, 1985) [12]
Risque unitaire (oral) = 1,5 E-6 (µg/L)$^{-1}$ (U.S. EPA, 1985) [12]

Lifetime Cancer Risk = 8E-06 (mg/kg/j)$^{-1}$ (par Health Canada, 1996) [14]
Basé sur une étude vie entière du NTP (1986) sur des rats et des souris, avec augmentation les leucémies mononucléaires.

Voie cutanée :
ERU dermal = 0,54 (mg/kg/j)$^{-1}$ (RAIS)

ERU inhal. = 5,9.10^{-3} (mg/m^3)$^{-1}$ (par OEHHA 2002, RAIS US EPA 2006)
Basé sur une étude NTP (1986) par inhalation chez la souris, avec une TD50 = 984 mg/m^3 air (souris femelle avec tumeurs hépatiques) [10]

MADL (maximum allowable daily level) : 0,014 mg/person/day (2006, OEHHA)
TD50 rat : 101 mg/kg/d (kidney & hematopoietic system tumours)
TD50 mouse : 126 mg/kg/j (liver tumours) [7]

Extra Cancer Risk :	10^{-4}	0,02 mg/kg/j
Extra Cancer Risk :	10^{-5}	0,002 mg/kg/j
Extra Cancer Risk:	10^{-6}	0,0002 mg/kg/j (rats males)

L'ERU oral retenu est celui de Health Canada.

L'ERU dermal du RAIS est le seul disponible.

L'ERU inhalation de l'US-EPA est derive d'une étude NTP de bonne qualité.

DONNEES ECOTOXICOLOGIQUES :

LC_{50}, Poisson :	5 – 52 mg/l (96h) [3]
LC(faible), Poisson :	NOEC = 19 mg/l (96h) [3] LOEC= 1,6 mg/l (60 jours, stade de vie précoce) [3]
LC_{50}, Daphnie :	8 - 22 mg/l (48h) [3]
LC(faible), Daphnie :	NOEC= 9 mg/l (48 h) [3] NOEC (reproduction) = 0,51 mg/l (28 jours) [3]
EC_{50}, Algues :	> 250 mg/l (7 jours) = EC3 [3] >816 mg/l (96h) [3]
EC_{50}, Bactéries :	112 mg/l (24h) [3]
Plantes terrestres (EC50):	Eisenia NOEC= 32-100 mg/kg sol (14 jours) [3]
Bio-, photodégradation :	Demi-vie de photodégrad. = 1 h Rapidement biodégradable (>87% en 28 j)[3]
Bioaccumulation :	BCF = 26 – 77 [3, 4]
Demi-vie dans l'eau :	14 jours - 3 a[3, 4]
PNEC eau	0,051 mg/l (NOEC daphnies 28 j, 0,51mg/l) avec un SF=10 (EU RA) [4, 10]
PNECsol	0,381 mg/kg (EU RA) en utilisant des calculs appropriés
PNEC Microorg.	11,2 mg/l (EU RA) basé sur EC50=112 m/l
PNECplantes	0,008 mg/m^3 air (EU RA)
PNEC sed :	0,277 / 0,632 mg/kg sec [10, 11]
Seuil de perception olfactive dans l'air :	1 ppm [5]
Directives eau potable OMS	0,040 mg/l (1993)

REFERENCES :

(1) CHEMIDPLUS: http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/ProxyServlet ?objectHandle=DBMaint&actionHandle=default&nextPage=jsp/chemidlite/ResultScreen.jsp&TXTSUPERLISTID=000127184

(2) TOXNET CCRIS: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search /r?dbs+ccris:@term+@rn+127-18-4

(3) IUCLID Data Set : http://ecb.jrc.it/IUCLID-DataSheets/127184.pdf http://ecb.jrc.it/esis/index.php?GENRE=CASNO&ENTREE=127-18-4

(4) EU Risk Assessment: http://ecb.jrc.it/DOCUMENTS/Existing-Chemicals/RISK_ASSESSMENT/SUMMARY/tetraENVsum021.pdf. http://ecb.jrc.it/esis /index.php?GENRE=CASNO&ENTREE=127-18-4. http://ecb.jrc.it /DOCUMENTS/Existing-Chemicals/RISK_ASSESSMENT/REPORT /tetraENV report021 .pdf

(5) ATDSR: Toxicological Profile for tetrachloroethylene (1997): http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp18.pdf

(6) RIVM Re-evaluation of human toxicological maximum permissible risk levels. (2001). http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/711701025.pdf

(7) Carcingen Potency Database (Berkeley): http://potency. Berkeley .edu/chempages/TETRACHLOROETHYLENE.html

(8) RAIS Information system: http://rais.ornl.gov/cgi-bin/tox/TOX_9801

(9) INRS Fiche Toxicologique No. 29 (2004): http://www.inrs.fr/

(10) INERIS Fiche de données toxicologique pour Tetrachloroethylene (2006): http://chimie.ineris.fr/en/LesPDF/MetodExpChron/tetrachloroethylene.pdf

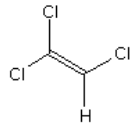
(11) OECD HPV Chemicals, Ethene, tetrachloro- (1993): http://cs3-hq.oecd.org/scripts/hpv/Status/DownloadFile.ASP?CASNUM=127184&StatusCode=SIARC&DataNo=1. http://cs3-hq.oecd.org/scripts/hpv/

(12) RAIS: Toxicity Profiles: http://rais.ornl.gov/tox/profiles /tetrachloroethylene.doc http://rais.ornl.gov/tox/profiles /tetrachloroethylene _f_V1.shtml

(13) US EPA Full IRIS Sumamry: http://www.epa.gov/iris/subst/0106.htm

(14) HEALTH CANADA, Tetrachloroethylene (PERC) 1996 http://www.toronto.ca/health/pdf/cr_appendix_b_tetrachloroethylene.pdf. / Tetrachloroethylene **(Perc)**

10.5. Trichloroéthylène

Formule structurale	N°CAS	Toxicité
 C_2HCl_3	79-01-6	Probablement cancérogène pour l'homme; mutagène in vitro, mais pas in vivo. Toxique pour le système nerveux central, les reins, le foie et le sang.

SYNONYMES :

1,1,2-Trichloroéthène,
Acétylène trichlorure.
1,1-dichloro-3-chloroethylene
Ethinyl-trichlorure

UTILISATION :

La principale utilisation du trichloroéthylène est le dégraissage des pièces métalliques, qui représente en Europe de l'Ouest 95 % de la production.

Excellent solvant pour l'extraction des graisses, huiles, matières grasses, cires, goudrons, etc, il est également utilisé dans l'industrie textile pour le nettoyage du coton, de la laine et dans la fabrication de retardateurs chimiques d'inflammation, d'insecticides, ou comme réfrigérant (INERIS 2002).
Le trichloroéthylène entre également dans la composition de nombreux produits domestiques comme des produits de soin (US EPA).

D'autre part, des algues marines peuvent être une source de production naturelle de TCE[7].

VALEURS D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE DISPONIBLES AUPRES D'ORGANISMES RECONNUS:

Valeur MAK (Allemagne) :	pas de valeur, Cancérogène de catégorie 2
Valeur BAT (Allemagne) :	270 mg/l d'urine.
VME (France)	75 ppm (= 405 mg/m^3) [5]
MEL (UK) TLV (TWA)	100 ppm [7]
OSHA PEL (TWA):	100 ppm

ACGIH TLV (TWA): 50 ppm [9]
NIOSH, niveau d'exposition recommandé (REL) : 25 ppm [9]

Seuil d'odeur : Faible : 0,5 ppm / Elevé : 167 ppm[12]
WHO/OMS (TWA), 1981: 135 mg/m^3 d'air [13]
ATDSR MRL (niveau de risqué minimum): 2 ppm [13] / 0,2 mg/kg/jour

CLASSIFICATION ET ETIQUETAGE

EU (2001)	T ; Cat canc. . 2; R45 Cat. muta. 3; R68 R67 Xi; R36/38 R52-53
ACGIH, TLV (TWA)	50 ppm (= 270 mg/m^3 d'air), Groupe A% (cancérogène)[13]
MAK (Allemagne, 2003)	(Cancérogène Cat. 1); valeur BAT = 20 mg/l d'urine à 50 mg/m^3 d'air pendant 8 heures)
IARC (1995):	Cancérogène groupe 2A: peu de données chez l'homme, données suffisantes chez les animaux [14]
US EPA(1988):	Classe B2/C:

GRANDEURS PHYSICO-CHIMIQUES CARACTERISTIQUES ET COMPORTEMENT ENVIRONNEMENTAL

Solubilité	1,1 g/l (à 25 °C) [5]
Masse molaire	131,39 [5]
Densité/eau	1,462 [4, 7]
Point de fusion	-84,8 °C [6, 7]
Point d'ébullition	86,7 °C [3,6, 7]
Pression de vapeur	77 - 86 hPa (20 °C) [3, 6, 7]
Coefficient de partition	log Pow = 2,38 (2,10-3,03) [3]
Solubilité dans l'eau	1100 – 3400 mg/l [3, 4]
Constante de Henry	1,03 x 10^{-2} atm-m^3/mole [3, 7]
1 ppm	= 5,4 mg/m^3 d'air
SMILES Code	ClC(=CCl)Cl InChI

La grande mobilité dans les sols se traduit par la présence fréquemment observée de trichloroéthylène dans les eaux souterraines (composé ubiquitaire).

TOXICOLOGIE

Le trichloroéthylène, lorsqu'il est absorbé dans l'organisme, est transformé en différents métabolites. Il est impossible de déterminer actuellement quel(s) métabolite(s) est (sont) responsable(s) des effets toxiques. A cause de la complexité du mécanisme d'action du trichloroéthylène, les organismes spécialisés n'ont pas encore déterminé de DJT ou d'excès de risque unitaire (hormis l'OMS).
Chez l'homme, le TCE est métabolisé principalement dans les cellules du poumon et du foie pour former du trichloroéthanol, de l'acide trichloroacétique, et les glucuronates respectifs [4].

Les intermédiaires toxiques comme les composés époxy sont susceptibles d'être responsables du caractère cancérogène du TCE [23].

La demi-vie chez l'homme est approximativement de 10 heures par voie rénale [5].
Les principales voies de métabolisme sont représentées dans le document INRS FT 22 [15].

Effets systémiques

Chez l'homme, l'inhalation prolongée de trichloréthylène induit des céphalées, des léthargies, des vertiges, des nausées et des vomissements. Des études ont montré que l'exposition par inhalation peut provoquer des lésions hépatiques et rénales. Par ingestion, on observe des troubles cardiaques, neurologiques, gastro-intestinaux, immunologiques et respiratoires [INERIS, 2000].

Des effets sur le foie, les reins, ainsi que des troubles endocriniens et du développement ont également été remarqué chez l'homme. Une analyse récente des études épidémiologiques disponibles montre que l'exposition au TCE peut être associée avec de nombreux types de cancers chez l'homme, particulièrement des cancers du foie, des reins, du col de l'utérus et du système lymphatique. Des études animales ont montré une augmentation des tumeurs et des lymphomes du poumon, du foie, des reins et des testicules [25].

Effet cancérogène

Différentes études épidémiologiques réalisées n'ont pu établir clairement un lien entre exposition par inhalation et cancer. Une étude de cohorte a permis de mettre en évidence un excès de myélomes, de lymphomes non hodgkiniens, de cancer du foie et du canal biliaire chez 14 457 employés de maintenance d'une usine d'aviation. Toutefois l'augmentation n'était plus visible en considérant seulement les travailleurs exposés au trichloréthylène [INERIS, 2000 ; IARC, 1995].

Plus de 80 publications sur l'épidémiologie de cancers de personnes exposées au TCE ont été étudiées par Wartenberg et al (2000). La preuve de l'incidence de l'excès de cancer dans des cohortes professionnelles avec une évaluation de l'exposition rigoureuse a été démontrée pour le cancer du rein (risque relatif [RR] = 1.7, 95% CI = 1.1-2.7), le cancer du poumon ([RR] = 1.9, 95% CI = 1.0-3.4) et le lymphome non hodgkinien ([RR] = 1.5, 95% CI = 0.9-2.3), ainsi que pour le cancer des cervicales, la maladie de Hodgkin et les myélomes multiples [3].

Chez l'enfant et le foetus

Concernant les effets tératogènes, aucun lien n'a été clairement établi entre l'exposition aux vapeurs de trichloréthylène et l'augmentation de malformations fœtales [INERIS, 2000].

Enfin, l'enfant est en général plus sensible aux effets cancérogènes. Du fait de ces trois affirmations, une attention particulière semble donc nécessaire lors de l'évaluation des risques, notamment lorsqu'il s'agit de l'exposition d'un enfant à du TCE.

Les résultats suivants sont issus de l'expérimentation animale :

Cancérogénicité :	cancérogène chez le rat et la souris, raisonnablement anticipé comme cancérogène pour l'homme [9]
Mutagénicité :	mutagène in vitro. Non mutagène in vivo
Tératogénicité :	Non tératogène
Toxicité / Reproduction :	fœtotoxique chez le rat et la souris, troubles de la spermatogénèse
Effets locaux :	irritant pour la peau et les yeux. Pas de sensibilité cutanée
Effets toxiques :	effets sur les reins et le foie Les plus sensibles sont les reins avec un NOAEL = 100 ppm (subchronique) Vacuolisation des cellules claires du poumon [7] Système nerveux central (effets narcotiques ou anesthésiques) [5,7]

DONNEES TOXICOLOGIQUES

TD (faible) Subchronique, orale :	LOAEL (90 jours, rat) = 1 000 mg/kg/j LOAEL (4 mois, rat) = 437 mg/kd/j dans l'eau potable : effets négatifs sur le système immunitaire NTP (1990) études sur rats et souris de 90 jours : NOAEL=500 mg/kg (rats), 375 mg/kg (souris) [7]
LD_{50}, Orale :	supérieure à 2 000 mg/kg (rat), [5, 6] supérieure à 2 000 mg/kg (souris) [6] supérieure à 2000 mg/kg (chien) [6]
TD(faible) orale	Homme: 7000 mg/kg = LOAEL [11] Souris : 280 mg/kg = NOAEL, [5]
TD(faible) Aiguë, cutanée :	-
LD_{50}, cutanée : LC_{50}, inhalation :	supérieure à 29 000 mg/kg (lapin) [5, 6] 12000 ppm (rat, 4 heures) [5, 6] 8450 ppm (souris, 4 h) [5, 6] LCfaible, aiguë (chat)= 32 500 mg/m^3 d'air (2h) [11] Homme: NOAEL= 235 ppm/m^3 d'air (1-4h) [5, 7]
TD(faible), inhalation, subchronique:	LOAEL=200 ppm (homme, 7h/j, 5j/semaine, 4 semaines): sécheresse de la gorge, irritation oculaire [5] Inhalation chez le rat, 8 mois (7h/j, 5j/sem), 0, 200, 400 ppm : augmentation de la masse du foie et des reins: NOAEL=200 ppm [7] LOAEL= 50 ppm (souris, 6 sem; réduction de la conscience [5] Singev: NOAEL=400 ppm (6 mois d'exposition) effets sur le foie [5]
TD (faible) Cancérogénicité :	Etude de cancérogénicité de 2 ans sur des souris (NTP, 1988), Gavage: 100, 2000 mg/kg/j, chez les males, 26/50 animaux traités à faible dose et 31/48 à haute dose ont des carcinomes hépatocellulaires, par rapport à seulement 1/20 témoins appariés et 5/77 colonies témoins.

Chez les femelles, des carcinomes hépatocellulaires ont été observés chez 4/50 des animaux faiblement dosés et 11/47 des hautement dosés à comparer avec 0/20 témoins appariés et 1/80 colonies contrôle.[19]

Etude de 2 ans sur un groupe de 50 males et de 50 femelles de rats ACI, A. Marshall, and Osborne-Mendel. Gavage d'huile à des doses de 0, 500, ou 1,000 mg/kg/j, 5 jours par semaine, pendant 103 semaines.

Résultats: des tumeurs des cellules interstitielles des testicules ont été observées chez les mâles des rats Marshall fortement dosés (témoins non traités, 16/46; véhicule témoin, 17/46; faiblement dosé, 21/48; fortement dosé, 32/48);[NTP 1988] [18]

NOAEL inférieur à 500 mg/kg/j (rat, gavage, 2-ans)

Cytomégalie du foie, tumeurs du foie chez les males, quelle que soit la dose [6]

Etude de 104 semaines sur des rats (100, 300, 600 ppm (7h/j, 5j/sem) NOAEL= 100 ppm (foie) = 540 mg/m3 d'air [Maltoni, 1986] [7]

NOAEL = 487 mg/kg/j (souris, 6 mois, Eau potable), effets sur les reins et le foie [6]

Inhalation, souris, 18 mois, 6h/j, 5j/sem, Effets sur le foie et les poumons: NOAEL= 500 ppm[6] Hamster, 18 mois, inhalation (6h/j, 5j/sem) NOAEL=500 ppm [6]

Souris, 78 semaines, gavage, 1000 & 2000 mg/kg: carcinomes du foie chez les souris males et femelles [6, 17]

Rat, 2 ans, inhalation (7h/j, 5j/sem, 100, 300, 600 ppm) adénomes et carcinomes rénaux chez les males [6, 21]

Souris, 2 ans, inhalation (6h/j, 5j/sem, 100, 300, 600 ppm), augmentation des carcinomes et des lymphomes hépato-cellulaires, tumeurs des poumons[6, 21]

TD(faible) Tératogénicité :	foetotoxique chez les rats pour 300 ppm (7h/j, jours 8-21), 1800 ppm :ossification retardée NOAEL = 75 mg/kg/j (rat, tous les paramètres, Reproduction non toxique) [6](multigénération)
Toxicité pour la reproduction :	NOAEL = 75 mg/kg/j (rat, réduction de la mobilité et changement de morphologie des spermatozoïdes,mortalité prématurée des petits) [6] (multigénération)
Mutagénécité chez les bactéries :	mutagène (faible réponse) [7] Autres bactéries et champignons : équivoque[7]
Mutagénicité/cellules animales :	Analyse de lymphomes de souris : mutagène[7, 22]
Mutagène "in vivo" :	Etude de micronucleus, souris : mutagène[22] Test sur souris : équivoque [6] Analyse létalité dominante (inhalation 2430 mg/m^3, 24h): négative [6] Forme des produits lies à l'ADN chez l'homme Evaluation in vivo par risque UE : non mutagène in vivo [7]
Immunotoxicité	Rats exposés par gavage à 500 mg/kg pendant 8 semaines présentent une augmentation du poids du foie et des reins; une réponse IgG réduite, et un changement des paramètres auto-immun.[16]
TD_{50}, rat mâle (testicules):	668 mg/kg/d
TD_{50}, souris mâle/femelle (foie & poumons) : 1580 mg/kg/j [10]	
CT 0.05, inhalation (Health Canada,	1992):82 mg/m^3 d'air (Etude du cancer (Maltoni et al., 1988) rat 104 semaines, 5j/sem, tumeurs des testicules. 556,4 mg/m^3 x 7/24h x 5/7j x (0,1 m^3/j / 70.35kg) / (12m^3/j/27kg*) = 82 mg/m^3 air (* enfant)

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE :

VTR A SEUIL DE DOSE

VTR orale à seuil

DJTorale = 1,46 x 10^{-3} mg/kg/j [OMS (2006)] [3]
LOAEL= 100 mg/kg/j (oral, souris, 6 semaines, 5/7 jours d'exposition) : poids du foie (OMS, 2000). SF=3000 (SF = 100 pour les différences intra et inter-espèces, 10 pour la possibilité de cancérogénicité, 3 pour la durée de l'étude) [5] [100 mg/kg/j x 5/7jours x 1/3000 =0,0238 mg/kg/j]

DJTorale (subchronique (MRL) = 2 x 10^{-3} mg/kg/j [ATDSR (1997)] [5]
LOAEL= 0.18 mg/kg/j (1.5 mg/l d'eau), (SF=100). Etude tératogène de 21 jours (rats femelles), ingestion d'eau contenant 1.5 ppm TCE. Malformations chez les jeunes.

DJT orale, (provisoire)=5 x 10^{-2} mg/kg/j [RIVM (2001)][5]
(SF=1000), (Maltoni et al., 1986) rat oral, 250 mg/kg/j effets sur le foie, NOAEL=50 mg/kg/j, effets sur de nombreux organes.[5]

RfD oral (provisoire) = 0,0003 mg/kg/j (par US-EPA, 2001) [28]
Basé sur une étude subchronique sur des souris et des rats, montrant des effets sur le foie, les reins, pour une dose de 1 mg/kg/j. SF=3000.

VTRcutanée à seuil:

DJT cutanée = 4.5E-05 mg/kg/j (RAIS, 2002) [27]
Basée sur la DJTorale, application d'un facteur d'absorption gastro-intestinale.

DJT inhalation à seuil

MRL inhalation = 0,1 ppm (=0,54 mg/m^3 air) [ATDSR (1997)]
Basé sur une étude sur le rat (8h/j, 5j/sem, 6 semaines), 50 ppm=LOAEL, avec SF=300, (10 pour la population sensible, 10 pour le passage du LOAEL au NOAEL, 3 pour l'extrapolation de l'animal à l'homme).
Calcul: 50 ppm x 8/24h x 5/7j x (0.23m^3/j/0,217 kg) / (20 m^3/j/70 kg) x 1/300 = 0,147 mg/m^3 d'air

DJT inhalation (provisoire)=0,2 mg/m^3 air [RIVM (2001)] [5]
Basé sur Kijelstrand et al., 1983), LOAEL= 200 mg/m^3, souris, effets sur le foie, avec SF=1000 (10 pour le passage de l'animal à l'homme, 10 pour la population sensible, 10 pour le passage du LOAEL au NOAEL) [5] . Rat et souris, foie, reins et SNC; LOAEL = 200mg/kg/j, SF=1000, (études multiples) [1]

REL inhalation = 0,6 mg/m^3 air [OEHHA (2003)] [5, 26]
Basé sur: Vandervort & Polnkoff, 1973), étude épidémiologique humaine, conc 170 mg/m^3 air, 8 ans, effets neurologiques (=LOAEL).avec SF=100 (10 pour l'extrapolation de l'animal à l'homme, 10 la population sensible)
Calcul : 170 mg/m^3 x (10m^3/20m^3) x5/7 jours x 1/100 = 0,6 mg/m^3

VTR inhalation (provisoire) = 0,04 mg/m3 air (par US-EPA, 2001) [27, 28]
Basée sur des effets critiques sur le système nerveux, le foie et le système endocrinien chez l'homme, à 38 mg/m3 air. L'application d'un SF=1000 conduit à une valeur de 0,04 mg/m^3. La RfC de l'ATDSR est critiquée pour être trop élevée.

La VTR orale retenue est celle de l'OMS, qui est récente (2006).

La VTR dermale du RAIS est retenue, bien qu'elle soit issue d'un calcul et non de résultats d'études d'exposition dermale humaines ou animales.

La VTR inhalation retenue est celle de l'US-EPA (= 0,04 mg/m3) bien qu'elle soit provisoire. Les données de base sont plus adaptées que celles utilisées par l'ATSDR et OEHHA.

VTR SANS SEUIL DE DOSE

Pour la voie orale

ERU oral = 1,5.10^{-2} (mg/kg/j)$^{-1}$ [OEHHA, 2005]

ERU oral (provisoire) = 0,02 – 0,4 (mg/kg/j)$^{-1}$ [US EPA, 2001]
Critère de qualité d'eau ambiante, excès de risque de cancer de 10^{-5} = 0,027 mg/l d'eau [EPA OWRS, 1991)] [13]

ERUeau = 0,4 (mg/L)$^{-1}$ d'eau (risque de cancer 10^{-5}) [WHO, HBV]
Valeur basée sur une vie entière (HBV) = 60 kg × 10^{-5}/7,80 × 10^{-4} (mg/kg de masse corporelle par jour)$^{-1}$ × 2 litres/j ≈ 0,4 mg/litre (400 µg/litre) excès de risque de cancer 10^{-5} [3] **(7,8 x 10^{-4}= ERU calculé**)

ERU oral (provisoire) =1,1.10^{-2} (mg/kg/j)$^{-1}$ [US EPA, 1992] [20, 25,]
L'ERUeau correspondant est 3,2 10^{-7} (µg/L)$^{-1}$
Etudes principales: NCI (1976); NTP (1983); U.S. EPA (1985, 1987, 1988) [20]

Pour la voie cutanée :

ERU dermal = 2,67 (mg/kg/j)$^{-1}$ (RAIS US EPA) (27)
Basée sur la VTR orale, avec application d'un facteur d'absorption gastro-intestinal.

Pour la voie inhalation:

ERUi = 4,3 x 10^{-7} (µg/m^3)$^{-1}$ [OMS (2000)]
Basé sur des études menées sur des rat (Maltoni, 1988). Tumeurs des testicules, et effets mineurs sur le foie.

ERUi= 2 .10^{-6} (µg/m^3)$^{-1}$ = 0,002 (mg/m^3)$^{-1}$ [OEHHA (2002)] (5)
Basé sur (Maltoni et al., 1986), souris male, inhalation, à 300 ppm 8/90
Facteur de pente (inhalation)= 7 x 10^{-3} mg/kg/j (classé IARC 2A). Facteur de pente (v. orale) = 0,015 mg/kg/j ; facteur de risque unitaire : 2.10^{-6} (µg/m^3)-1 (2)

ERU inhalation (provisoire)= 1.7 x 10^{-6} (µg/m^3)$^{-1}$ [US EPA, 1992] (20)
L'EPA utilise des modèles mathématiques basés sur des études animales pour évaluer la probabilité pour une personne de développer un cancer en respirant de façon continue de l'air contenant une concentration spécifique de la substance chimique étudiée. L'EPA a calculé une ERU inhalation provisoire estimée à 1,7 . 10^{-6} (µg/m^3)$^{-1}$. Une valeur provisoire est une valeur qui n'a pas reçue l'approbation de toute l'agence. L'EPA est actuellement en train de réévaluer l'ERU inhalation (1).

US EPA: Inhal. Facteur de pente: 6.10^{-3} (mg/kg/j)$^{-1}$ (U.S. EPA, 1992b)
ERU: 1,7 10^{-6} (µg/m^3)$^{-1}$ (U.S. EPA, 1992b)
Etudes principales:Maltoni et al. (1986); Fukuda et al. (1983); U.S. EPA (1988) (20)

ERU Inhalation = 8,2 (mg/m^3)$^{-1}$ [HEALTH CANADA, 1992].
Rat: poumons & testicules, (Maltoni et al.,1986, 1988) cancérogène Groupe 2. (TC05= 82-200 mg/m^3 air). Augmentation de l'incidence des adénomes pulmonaires chez les souris femelles exposées à 0, 100, 300 ou 600 ppm (0, 540, 1620 ou 3240 mg/cu.m) pendant 78 semaines (incidence de 2/90, 2/90, 7/90 et 12/90, ou après correction par le nombre d'animaux en vie à la date d'apparition de la première tumeur pulmonaire – 16 semaines, 2/90, 2/90, 7/89 et 12/87). Aucune augmentation comparable n'a été notée chez les males (Maltoni et al., 1986, 1988). Augmentation de l'incidence des tumeurs des cellules de Leydig dans les testicules (6/135, 16/130, 30/130 et 31/130, ou après correction par le nombre d'animaux en vie à la date d'apparition de la première tumeur de cellule de Leydig – 62 semaines, 6/120, 16/114, 30/114 et 31/120) chez des rats Prague-Dawley males exposés à 0, 100,. 300 or 600 ppm (0, 540, 1620 ou 3240 mg/cu.m) pendant 104 semaines.

Maltoni et al.(1986, 1988): rats mâles Sprague-Dawley; modèle à étapes multiples, tests sur les tumeurs des cellules de Leydig ; modèle à étapes multiples. TC05 = 112,6 ppm pour les données d'incidence "erronées" et 101.9 ppm pour les données d'incidence "correctes" (nombre d'animaux en vie à la date d'apparition de la première tumeur des testicules).

Facteurs de conversion : 1 ppm = 5,46 mg/m^3, 7 heures/j, 5 jours/semaine pendant 104 semaines. Modifiés pour prendre en compte le rapport en volume inhalé/poids du corps du rat [(0,11 m^3/j)/0,35 kg] pour les hommes âgés de 5 à 11 ans [(12 m^3/j)/27 kg]. $TC0_5$ = 91 mg/m^3 pour les données d'incidence; $TC0_5$ = 82 mg/m^3 (corrigé) (1)

L'ERU oral retenu est celui de l'OEHHA (2005), soit 0,015 (mg/kg/j)$^{-1}$, qui est basé sur des données plus fiables que celles de l'OMS, et est proche de celui de l'US-EPA.

La VTR dermale du RAIS est retenue ; c'est la seule disponible.

L'ERU inhalation retenu est celui de l'OEHHA (2005) soit 2.10^{-6} (µg/m^3)$^{-1}$. L'OMS, l'OEHHA, et Health Canada se sont basés sur les mêmes etudes de Maltoni, mais les modèles mathématiques utiliss sont différents.

DONNEES ECOTOXICOLOGIQUES :

LC_{50}, Poisson :	28,3 mg/l (96 h) (5, 6)
LC(faible), Poisson :	12,5 mg/l (NOEC, 96 h) NOEC (28j) = 5,76 mg/l (5, 6)
LC_{50}, Daphnie :	18 mg/l (48 h) (5, 6, 7
LC(faible), Daphnie :	2,2 mg/l = NOEC (Aiguë) (5, 6) NOEC (21 jours) = 0,15 mg/l (6, 7)
EC_{50}, Algues :	36,5 mg/l (72 h) (7)
EC(faible), Algues	12,3 mg/l = EC10 (5, 7)
EC_{50}, Bactéries :	260 mg/l (30 min). (7)
LC_{50} , Eisenia foetida :	NOEC (28d)= >1000 mg/kg sol (6)
Bio-, photodégradation :	persistant, mobile, volatile Peu biodégradable en aérobie (19% in 28j) (7) Photodégradé dans l'air t/2= 5.5 - 10.2 jours (6) Photodegradé dans l'eau t/2= 11 mois (6, 7)
Bioaccumulation :	BCF poisson = 4 – 90 (5, 6, 7) BCF carottes = 15-50 (5, 6)
PNEC eau	= 0,115 mg/l, (EU) (7) PNEC sed = 0,316 mg/kg (poids humide) (EU) (7)

PNEC sol 0,234 mg/kg [5]

NORMES ENVIRONNEMENTALES ET NIVEAUX DE TCE :

TCE concentrations dans l'air (CANADA): 0,1 à 2 µg/m^3 air [3]
TCE dans l'eau (CANADA): 0,1 à 10 µg/l eau ingérée (trouvé dans 15/30 puits) [3]
TCE dans l'eau potable (Allemagne): 0,001 – 21 µg/l [4]
OMS (potabilité de l'eau) : 0,07 mg/l (2004) eau de boisson standard (US EPA, 1989) (Safe Drinking water Act, MCL) : 0,005 mg/l [8, 9]
Lac de Zurich (1974, Grob): 0,038 à 0,065 µg/l [7]
Eau souterraine (moyenne CEFIC, 1986) ~0,1 µg/l [7]
Eau souterraine en Suisse (Fahrni, 1984): moyenne 2,5 µg/l (dans 37% des sites testés) [7]

RÉFÉRENCES :

(1) TOXNET ITER : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~fPBuDE:1

(2) OEHHA, Technical Support Document for Describing Available Cancer Potency Factors (December 2002): http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/pdf/TSDNov2002.pdf

(3) Trichloroethylene in Drinking water , WHO, 2005: http://www.who.int/water_sanitation _health/jwq/chemicals/trichloroethenemay05.pdf

(4) WHO document Chapter 5.15. on Trichloroethylene: http://www.euro.who.int/jocument/aiq/5_15trichloroethylene.pdf

(5) INERIS Trichloroethylene, Fiche toxicologique (2005): http://chimie.ineris.fr/en/LesPDF/MetodExpChron/trichloroethylene.pdf

(6) IUCLID Data Set: http://ecb.jrc.it/IUCLID-DataSheets/79016.pdf

(7) EU RISK ASSESSMENT, vol. 31 (2004): http://ecb.jrc.it/jOCUMENTS/Existing-Chemicals/RISK_ASSESSMENT/REPORT /trichloroethylenereport018.pdf

(8) ATDSR Public Health Statement: http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles//phs19.html

(9) ATDSR Tox Profile: http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp19.html

(10) Carcinogenic Potency Database: http://potency.berkeley.edu/chempages/TRICHLOROETHYLENE.html

(11) CHEMIDPLUS: http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/ProxyServlet?objectHandle=DBMaint&actionHandle=default&nextPage=jsp/chemidlite/ResultScreen.jsp&TXTSUPERLISTID=000079016

(12) HAZ MAP: http://hazmap.nlm.nih.gov/cgi-bin/hazmap_search?tbl=TblAll&queryx=79-01-6

(13) U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological Profile for Trichloroethylene. (Sept. 1997). NTP Report (79-01-6): http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/eleventh/profiles/s180tce.pdf

(14) IARC Monograph vol 63: http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol63/volume63.pdf

(15) INRS Fiche Toxicologique No. 22 : Trichloroethylene. Edition 2002.

(16) NTP Immuno-2 , NTP report no. IMM96007 (1997): http://ntp-apps.niehs.nih.gov/ntp_tox/index.cfm?fuseaction=abstracts.abstract&abstract_url=03E8A906-EC09-52B2-442BAC9395E60085&detail_flag=N&chemical_name=Trichloroethylene

(17) NTP TR-243: http://ntp-apps.niehs.nih.gov/ntp_ tox/index.cfm? fuseaction=abstracts.abstract&chemical_name=Trichloroethylene&cas_no=79-01-6&study_no=C04546E&test_type=Long-Term&study_length=121%20Semaines&abstract_url=07067B36-09A5-8398-7E70FB2C35377215 &next=longtermbioassaydata.datasearch

(18) NTP TR-273: http://ntp-apps.niehs.nih.gov/ntp_tox/index.cfm?fuseaction=abstracts.abstract&chemical_name=Trichloroethylene&cas_no=79-01-6&study_no=C04546B&test_type=Long-Term&study_length=107%20Semaines&abstract_url=07070B02-A17A-CDDD-F846F29AB997D8B9&next=longtermbioassaydata.datasearch

(19) NTP TR-2: http://ntp-apps.niehs.nih.gov/ntp_tox/index.cfm?fuseaction=abstracts.abstract&chemical_name=Trichloroethylene&cas_no=79-01-6&study_no=C04546A&test_type=Long-Term&study_length=2%20Years &abstract_url=07028C7F-AB6E-6D29-3FC1CC9D48574701 &next=longtermbioassaydata.datasearch

(20) RAIS (US EPA): http://rais.ornl.gov/tox/profiles/trichloroethene.doc

(21) TOXNET CCRIS: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+ccris:@term+@rn+79-01-6

(22) TOXNET GENETOX: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+genetox: @term+@rn+@rel+"79-01-6"

(23) TOXNET HSDB: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+hsdb:@term+@rn+@rel+79-01-6

(24) TOXNET IRIS (US EPA): http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+iris:@term+@rn+79-01-6

(25) US EPA air toxic website: http://www.epa.gov/ttn/atw/hlthef/tri-ethy.html

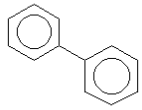
(26) OEHHA Chronic Toxicity Summary , Trichloroethylene (2007) http://www.oehha.ca.gov/air/chronic_rels/pdf/79016.pdf. http://search.ca.gov/search?q=trichloroethylene&output=xml_no_dtd&site=ca_oehha&client=ca_oehha&proxystylesheet=ca_oehha

(27 RAIS Metadata: http://rais.ornl.gov/cgi-bin/tox/TOX_9801)

(28) US-EPA (RAIS): Trichloroethylen: Risk Assessment, Synthesis and Characterisation. http://rais.ornl.gov/tox/TCEAUG2001.PDF

11. Composés divers

11.1.Biphényle :

Formule structurale	N°CAS	Toxicité
 $C_{12}H_{10}$	92-52-4	Toxique pour le sang et le système urinaire, Toxique pour l'environnement

SYNONYMES :

1,1-diphényle
Bibenzène
Phénylbenzène

UTILISATION

Utilisé comme fongicide, bactéricide, conservateur du bois, produits chimiques industriels intermédiaires (émulsifiants, azurants et plastiques), et conservateurs des agrumes.[1, 10]

Il est présent à l'état naturel dans le goudron de houille. C'est un sous-produit des fumées de fuel et d'essence [10]

LIMITES D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE

ACGIH TLV (TWA) :	0,2 ppm (= 7 mg/m^3 air) 1,26 mg
MAK (Allemagne) (2003):	---(Carc. Cat. 3B)
NIOSH Limite d'expo. recommandée :	10 h/moyenne pondérée : 1 mg/cu m (0.2 ppm).[4]
OSHA PEL (TWA):	1 mg/m^3 air (ACGIH, 2006) [7]

GRANDEURS PHYSICO-CHIMIQUES CARACTERISTIQUES ET COMPORTEMENT ENVIRONNEMENTAL

Solubilité	6,94 mg/l (25°C) [1]
Masse molaire	154,21 [4]
Coefficient de partition	Log Kow = 3,98 (expérimentale) [1]
Point de fusion	69 °C [1, 3]
Point ébullition	256.1 °C [1, 3]
Pression de vapeur	0,00893 mm Hg (25°C) [1] 0.08 hPa (20°C) [3]
Constante de Henry	3,08 x 10^{-4} atm-m^3/mole [1]
SMILES Code	C1=CC=C(C=C1)C2=CC=CC=C2
Densité dans l'air	1,156 g/cm^3 (25°C) [3]
	1 ppm = 6,31 mg/cu m
Odeur	Odeur de type géranium [10]

CLASSIFICATION ET ETIQUETAGE :

Classification & étiquetage UE : Xi; N : R36/37/38 R50-53
.US-EPA (2000) : Cat. D: non classable comme carcinogène pour l'homme
IARC non classé

TOXICOLOGIE

Le métabolite majeur est le 4,4'-dihydroxybiphényle. Conjugaison et excrétion rapides dans les urines [3]

Essai sur un volontaire humain absorbant par voie orale 35 mg de biphényle : aucun effet observé [4]

92 % sont excrété en 96 heures chez le rat, 78 % en 24 heures [4].

La formation de tumeurs dans la vessie des mâles est éventuellement due à la formation de calculs (observés) suivie de l'abrasion de l'urothélium et la régénération hyperplasique induite du tissu épithélial ; une autre hypothèse est que le diphényle est métabolisé en 4-hydroxy-diphényle qui est converti en carcinogène puissant 4-amino-diphényle chez le rat mâle mais non chez la femelle [10]

Cancérogénicité : carcinogène chez le rat mâle, mais pas de mécanismes génotoxiques

Mutagénicité : non mutagène
Tératogénicité : not tératogène

Toxicité vis à vis de la reproduction : non toxique pour la reproduction

Effets locaux : non irritant pour la peau, mais irritant pour les yeux
Non sensibilisant [3]

Effets toxiques : effets hépatiques et rénaux, effets éventuels sur le système nerveux central [3]
Calculs dans la vessie [10]

DONNEES TOXICOLOGIQUES

TD (faible) subchronique, orale : Etude de toxicologie 26 jours, voie orale chez le rat (+28 jours de récupération) : 75, 375, 750 mg/kg/j, NOEL= 75 mg/kg/j, (effets sanguins, réversibles) [3]
étude sur le rat, 165 jours (+60 jours de récupération) : 75, 375, 750 mg/kg/j, (NOAEL= 75 mg/kg/j, effets rénaux & sanguins, partiellement réversibles [3, 4]

TD (faible) aiguë, orale :
LD_{50} aiguë, orale : 2140 – 4500 mg/kg (rat) [1, 3, 4]
2400 mg/kg (lapin) [1]
1900 mg/kg (souris) [1]

TD (faible) aiguë, cutanée :

LD_{50} aiguë, cutanée : 2500 - >5050 mg/kg (lapin) [1, 3, 4]
LC_{50} (inhalation): supérieur à 275 mg/m^3 air (4 h, rat)[1, 3, 4, 10]
TD (faible) inhalation: TDfaible aiguë (humain)= 4.4 mg/m3 air .(1)
Etude d'inhalation de 90 jours chez le rat : 7h/j, 5j/semaine : 0.005, 0.04, 0.3 mg/l: NOEL= 0,005 mg/l (=5 mg/m3 air) (3)
TD (faible) Cancérogénicité : Etude de 2 ans, rat, mâle, voie orale : carcinomes cellulaires de la vessie (24/50, à 4500 mg/kg/j)(Umeda et al. 2002)[2, 10]

	Etude de 2 ans par voie orale sur souris femelles, carcinomes hépatocellulaires (10/49, à 6000 mg/kg/j)(Umeda et al, 2005)[2, 10] Rat, 2 ans, voie orale, 0.75, 3.75, 7.5, 37.5, 75, 375, 750 mg/kg/j. (Ambrose et a. 1960): effets significatifs sur le rein, pas de tumeurs. NOAEL=75 mg/kg/j [3]
TD (faible) Tératogénicité :	rat (orale, gavage): 125, 250, 500, 1000 mg/kg/j: à une toxicité maternelle de 1000, pas d'effet tératogène [3]
Toxicité pour la reproduction :	Etude de fertilité chez le rat : 75 & 375 mg/kg/j : pas d'effet sur la reproduction [3] Etude sur 3 génération chez le rat : par d'effets sur la reproduction à 50 mg/kg/j, mais toxicité pour la mère et les petits à 500 mg/kg (4)
Mutagénicité chez la bactérie :	Test de Ames : négatif [2, 3]
Mutagénicité / autres microorganismes :	B. substilis & E. coli : négative [2, 3] Recombinaison mitotique S. cerevisiae : positive [3]
Mutagénicité. Cellules animales :	Test de lymphome chez la souris : positive [2] Aberrations chrom. : négative [3] Test UDS et SCE : négative[3]
Mutagénicité "in vivo" :	Aberration chromosomiques (v. orale et inhalation) : négative [3]
TD_{50}, souris male:	tumeurs mixtes : 0/16 (témoin), 5/17 (68 mg/kg/j): TD_{50}=71,5 mg/kg/j

Pris quotidienne estimée sur la population générale : ~0,4 µg/kg pc/jour (CICAD) [10]

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE

VTR à seuil de dose

<u>DJT Orale : = 0,05 mg/kg/jour</u> (US EPA)(1989)
NOAEL= 50 mg/kg/j *(0,1% dans l'alimentation), toxicité chronique chez le rat [Ambrose et al., 1960]
LOAEL = 0,5 % dans l'alimentation, effets rénaux SF=100 (10 pour extrapolation de l'animal à l'homme, 10 pour la variabilité inter-individus) et SF10= facteur supplémentaire pour la variabilité intra-espèces. [5]

*Facteurs de conversion : (0,1 g/100 g) x (0,05/jour) x (10^{-6} mg/kg) = 50 mg/kg/jour

TDI (provisoire) (CICAD, 1999) = 0,038 mg/kg/j basé sur LOAEL = 38 mg/kg/j dans une étude japonaise sur des rats mâles (modification de la chimie sanguine) avec SF= 1000 (10 pour l'extrapolation de l'animal à l'homme, 10 pour la variabilité intra-individuelle, 10 pour l'extrapolation de LOAEL à NOAEL) [10]

VTR dermale : Aucune DJT dermale n'a été établie par a été établie par une autorité de règlementation ou un organisme reconnu.

VTR inhalation: aucune VTR inhalation n'a été établie par une autorité de règlementation ou un organisme reconnu. GIDRB propose une valeur :

<u>VTR inhalation (provisoire) = 0,0009 mg/m^3 air</u>
Basé sur l'étude d'inhalation sur 90 jours ci-dessus chez le rat : 7h/j, 5j/semaine, avec des niveaux de dose de 0.005, 0.04, 0.3 mg/l: NOEL= 0,005 mg/l (=5 mg/m^3 air) [3]. Après ajustement pour l'exposition humaine (12 h/jour, 7j/semaine, 6 ans), une valeur de 0,09 mg/m^3 air est calculée et en appliquant un SF=100 (10 pour l'extrapolation de l'animal à l'homme, 10 pour les sous-populations sensibles)

La DJT orale retenue est celle de l'US EPA (1989), soit 0,05 mg/kg/j, valeur proche de celle du CICAD.

Aucune VTR dermale n'a été établie par une autorité compétente, et l'on ne dispose pas de données toxicologiques adaptées pour établir une telle valeur.

Aucune VTR inhalation n'a été publiée par les organismes reconnus. La valeur calculée par le GIDRB est basée sur des données adaptées.

VTR sans seuil de dose

Pour la voie orale : aucun ERU dermal n'a été établie par une autorité de règlementation ou un organisme reconnu.
Sur la base de la valeur TD_{50}, souris mêle (tumeurs mixtes): 0/16 (témoins), 5/17 (68 mg/kg/j) : TD50=71,5 mg/kg/j, le risque particulier de cancer peut être calculé :

Risque de cancer	10^{-4}:	0,0143 mg/kg/j
	10^{-5}:	0,00143 mg/kg/j
	10^{-6}:	0,00014 mg/kg/j

Pour la voie dermale : aucun ERU n'a été établi par une autorité de règlementation ou un organisme reconnu.

Pour la voie inhalation : aucun ERU inhalation n'a été établi par une autorité de règlementation ou un organisme reconnu

Aucun ERU (inhalation, dermal, oral) n'a été publié par un organisme reconnu ; la substance n'est pas classable comme cancérigène.

DONNEES ECOTOXICOLOGIQUES:

LC_{50}, Poisson :	1,5 – 4,6 mg/l (96 h) [3, 4]
LC(faible), Poisson :	38 mg/l (96h) Stade de vie précoce (truite) NOAEC= 0,229 mg/l, conc. max. autorisée. = 0,275 mg/l
LC_{50}, Daphnies :	2.1 – 4,7 mg/l (48 h) [3]
LC(faible), Daphnies :	NOEC = 0.17 mg/l (21 jours) [3, 10]
EC_{50}, Algues :	
TC(faible), Algues :	1,28 mg/l (3 h) [3]
EC_{50}, Bactéries :	1,9 – 1000 mg/l (30 min) [3]
LC_{50}, Lactuca sativa:	54 mg/kg sol [3]
Bio-, photodégradation :	facilement biodégradable (100 % en 28 jours) [3]
Bioaccumlation:	BCF = 2,45 – 3,41 / 280 – 4500 (fish) [3, 4]

PNEC $_{eau}$ (CICAD):	0,0017 mg/l (NOAEC la plus faible=0,17 mg/l (Daphnie, 21 jours), SF= 100 (pour l'absence d'études supplémentaires à long terme chez d'autres espèces) [10]

Directives du Minnesota, eau de boisson : 300 µg/l
Directives de Floride, eau de boisson :0.5 µg/l [4]

Du biphényle a été trouvé en Russie et en Finlande dans l'eau de pluie à des concentrations de 0,1 – 1,7 ng/l. Dans les zones rurales des EU, il a été observé des concentrations de 0,5 à 2,4 ng/m^3 air (Montana) [4]

REFERENCES :

(1) TOXNET CHEMIDPLUS : http://chem.sis.nlm.nih.gov /chemidplus /ProxyServlet ?object Handle=DBMaint&actionHandle=default&nextPage =jsp/ chemidlite /ResultScreen.jsp&TXTSUPERLISTID=000092524

(2) TOXNET CCRIS : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search /r?dbs+ccris:@term+@rn+92-52-4

(3) IUCLID Data Set (2000): http://ecb.jrc.it/IUCLID-DataSheets/92524.pdf

(4) TOXNET HSDB: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search /r?dbs+hsdb:@term+@rn+@rel+92-52-4

(5) EPA IRIS: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search /r?dbs+iris:@term+@rn+92-52-4.

(6) EPA HPV data set: http://iaspub.epa.gov /oppthpv/quicksearch .display?pChem=101843

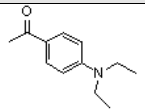
(7) IPCS INCHEM: http://www.cdc.gov/niosh/ipcsneng/neng0106.html

(8) IARC Monographs vol. 1-42 update (Suppl. 7) : http://monographs .iarc.fr/ENG /Monographs/suppl7/suppl7.pdf

(9) Carcinogenic Potency Database (Berkeley), 1969: http://potency .berkeley.edu/chempages/BIPHENYL.html

(10) WHO Concise Intern. Chemical Assessment Document 6: Biphenyl (1999): http://whqlibdoc.who.int/publications/1999/9241530065.pdf

11.2. p-Diéthylaminoacétophénone

Formule structurale	N°CAS	Toxicité
 $C_{12}H_{17}NO$	5520-66-1	Methémoglobinémie, effets sur le foie et le rein

SYNONYME :

1-(4-diéthylaminophényl)- éthanone.
éthanone, 1-[4-(diethylamino)phenyl]-

UTILISATION :

En tant qu'intermédiaire dans la synthèse d'adhésifs et autres produits chimiques, notamment des substances pharmaceutiques.

LIMITES D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE :

Il n'y a aucune limite d'exposition professionnelle publiée pour ce composé.

CLASSIFICATION ET ETIQUETAGE:

Aucune donnée de classification sur les propriétés cancérogènes ou mutagènes de ce composé n'est disponible auprès des organismes suivants: EPA, IARC, NTP, OSHA, NIOSH ou EU.

GRANDEURS PHYSICO-CHIMIQUES CARACTERISTIQUES ET COMPORTEMENT ENVIRONNEMENTAL

Solubilité	2 – 20 mg/l
Masse molaire	191,27 g/mol (1)
Densité/eau	
Point de fusion	64,5 °C
Point d'ébullition	
Pression de vapeur	0,0023 mm Hg (at 25°C) (QSAR à partir de la diméhylaminoacétophenone) (2)
log Pow	2,9 (1)
Constante de Henry	1,56 E-08 atm-m3/mole (QSAR) (2)
Formule brute	CCN(CC)C1=CC=C(C=C1)C(=O)C

TOXICOLOGIE

Il est très probable que le p-diéthylaminoacétophénone soit métabolisé lentement et excrété sous forme inchangée. Aucune donnée toxicologique ou écotoxicologique n'est disponible pour ce composé.

Ce composé a probablement comme effets locaux, l'irritation et la sensibilisation de la peau. Il semble qu'il ne soit ni mutagène, ni cancérogène.

Cancérogénicité : pas de donnée disponible

Mutagénicité : pas de donnée disponible

Tératogénicité : pas de donnée disponible

Toxicité vis à vis de la reproduction : pas de donnée disponible

Effets locaux : irritant, non sensibilisant

Effets toxiques : pourrait causer une méthémoglobinémie (QSAR)

DONNEES TOXICOLOGIQUES :

TD (faible) subchronique, orale :	-
TD (faible) aiguë, orale :	
LD_{50}, orale :	50 – 200 mg/kg (QSAR) [99-92-3] [6]
TD(faible) subchronique, cutanée :	-
TD(faible) aiguë, cutanée :	-
LD_{50}, cutanée :	
LC_{50} , inhalation :	
TD (faible) Cancérogénicité :	pas de donnée disponible
TD(faible) Tératogénicité :	pas de donnée disponible
Mutagénicité chez les Bactéries :	E.coli : négatif [4] [Acétoaniline]
Mutagène dans les cellules animales :	pas de donnée disponible
Mutagène "in-vivo" :	pas de donnée disponible

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE

VTR à seuil de dose

VTR orale : Aucune VTR orale n'a été établie par aucune autorité réglementaire ou organisation reconnue.

DJT cutanée : Aucune VTR cutanée n'a été établie par aucune autorité réglementaire ou organisation reconnue.

DJT inhalation : Aucune VTR inhalation n'a été établie par aucune autorité réglementaire ou organisation reconnue.

Aucune VTR n'a été établie par une autorité compétente, et l'on ne dispose pas de données toxicologiques adaptées pour établir de telles valeurs.

VTR sans seuil de dose

Aucune VTR orale/inhale/cutanée n'a été établie par aucune autorité réglementaire ou organisation reconnue.
Le GIDRB n'a calculé aucune valeur du fait que le composé n'a pas de potentiel mutagène, aucune alerte structurelle de carcinogénicité et aucune donnée permettant le calcul de telles valeurs.

DONNEES ECOTOXICOLOGIQUES:

LC_{50}, Poisson :	8,05 – 23,52 mg/l (96 h) (ECOSAR)
LC (faible), Poisson :	-
LC_{50}, Daphnie :	26,7 mg/l (48 h) (ECOSAR)
LC (faible), Daphnie :	
EC_{50}, Algue :	17,5 mg/l (96 h) (ECOSAR)
EC (faible), Algue	-
EC_{50}, bactérie :	-
Bio-, photodégradation :	non réellement biodégradable (QSAR) [99-92-3] [6] Photodégradation dans l'air: t/2 = 3-7 h (QSAR) [6]
Bioaccumulation :	BCF = 10-50 (QSAR) [99-92-3] [6]
PNECeau (provisoire)	0-008 mg/l Basé sur une faible LD50 chez le poisson (ECOSAR) et un SF=1000 pour l'absence de donnée aiguë ou chronique mesurée.

RÉFÉRENCES :

(1) PUBCHEM : http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary /summary.cgi?sid=714959

(2) CHEMIDPLUS : p-dimethylacatoaniline: http://chem.sis.nlm.nih.gov /chemidplus/ProxyServlet ?objectHandle=DBMaint&actionHandle =default&nextPage =jsp/chemidlite /ResultScreen.jsp &TXTSUPERLISTID =002124314

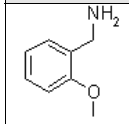
(3) Material Safety Data Sheet , Alfa Aesar: 4'-diethylaminoacetophenone. Alfa Aesar: http://www.alfa.com/CGI-BIN/LANSAWEB?WEBEVENT +L0816D91 F04230800E823055 +ALF+ENG

(4) TOXNET CCRIS p-Acetoaniline: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+ccris:@term+@rn+99-92-3

(5) CHEMIDPLUS (99-92-3): http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus /ProxyServlet?objectHandle =DBMaint&actionHandle=default&next Page=jsp/ chemidlite /ResultScreen.jsp&TXTSUPERLISTID=000099923

(6) TOXNET HSDB (99-92-3) : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis /search/r ?dbs+hsdb:@term+@rn+@rel+99-92-3

11.3. 2-Méthoxybenzylamine

Formule structurale	N°CAS	Toxicité
 $C_7H_7Cl_1O_2S_1$	6850-57-3	Corrosif pour la peau et les yeux, peut causer une méthémoglobinémie et des effets hépatiques

DEUX ISOMERES :

3-Méthoxybenzylamine (CAS # 5071-96-5)
4-Méthoxybenzylamine (CAS # 2393-23-9).

UTILISATION :

Matière première dans l'industrie chimique pour nombre de produits.

LIMITES D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE :

Il n'y a aucune limite d'exposition professionnelle publiée pour ce composé. .

CLASSIFICATION ET ETIQUETAGE :

Classification volontaire : C; R22-34 (Industrie chimique) [2, 8]
Cette classification a été utilisée par analogie avec celle de la benzylamine (C, Xn; R21/22-34)

GRANDEURS PHYSICO-CHIMIQUES CARACTERISTIQUES ET COMPORTEMENT ENVIRONNEMENTAL

Solubilité	soluble dans l'eau (~10'000 mg/7l (25°C) [5]
Masse molaire	137,18 [1, 4, 9]
Densité/eau	-1,05 [8]
Point de fusion	~0 °C (QSAR) [5]
Point d'ébullition	229 °C [1, 8]
Pression de vapeur	0,2 mm Hg (QSAR) [5]

Coefficient de partition	log Pow = 1,15 (calculé) [1, 4]
Formule brute	COC1=CC=CC=C1C[NH3+]
Constante de Henry	~6,0 E-08 atm-m^3/mole (QSAR) [à partir de la benzylamine] [5]

La méthoxybenzylamine est soluble dans l'eau et par conséquent biodisponible.

TOXICOLOGIE

Il n'y a aucune donnée toxicologique disponible dans la littérature pour ce composé.

Il est supposé être moyennement toxique par ingestion, irritant pour la peau et fortement irritant pour les yeux. Il semble qu'il puisse potentiellement induire une sensibilisation cutanée et avoir un effet mutagène. Cependant, cet éventuel effet mutagène est sensé être plus faible que celui des amines aromatiques, du fait de la présence d'un groupement méthyle entre la fonction amine et le cycle aromatique.

La benzylamine (100-46-9) est utilisée en tant que substance de référence pour établir un profil toxicologique de base sur une QSAR : la benzylamine serait plus toxique que la 2-méthoxy-benzylamine, mais elle pourrait servir de substitut pénalisant.

La 2-méthoxy-benzylamine serait métabolisée en acide méthoxy-hippurique et excrétée via l'urine [6]

La benzylamine et ses composes associés montrent une activité de type insuline dans le transport du glucose au travers des membranes cellulaires[7]

Cancérogénicité : non cancérogène (par analogie avec la benzylamine)

Mutagénicité : non mutagène (par analogie avec la benzylamine)

Tératogénicité : pas de donnée disponible

Toxicité vis à vis de la reproduction : pas de donnée disponible

Effets locaux : irritant, non sensibilisant
Corrosif pour la peau et les yeux

Effets toxiques : méthémoglobinémie

DONNEES TOXICOLOGIQUES :

TD (faible) subchronique, orale :	-
TD (faible) aiguë, orale :	
LD_{50}, Orale :	1200 mg/kg (rat) [base sur la benzylamine] (5)
TD(faible) subchronique, cutanée :	-
TD(faible) aiguë, Cutanée :	-
LD_{50}, intraveineux:	56 mg/kg (souris, 89-93-0) (3)
LD_{50}, cutanée :	1400 mg/kg (rat) [basé sur benzylamine] (5)
LC_{50}, inhalation :	
TD (faible) Cancérogénicité :	ne serait pas cancérogène (QSAR à partir de la benzylamine) (6)
TD(faible) Tératogénicité :	pas de donnée disponible
Mutagénicité chez les bactéries :	non mutagène ([benzylamine]
Mutagène dans les cellules animales :	pas de donnée disponible
Mutagène "in vivo" :	pas de donnée disponible

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE

VTR à seuil de dose

DJT oral : Aucune VTR orale n'a été établie par aucune autorité réglementaire ou organisation reconnue..

DJT cutanée : Aucune VTR cutanée n'a été établie par aucune autorité réglementaire ou organisation reconnue.

DJT inhalation à seuil de dose : Aucune VTR inhalation n'a été établie par aucune autorité réglementaire ou organisation reconnue.

Aucune VTR n'a été établie par une autorité compétente, et l'on ne dispose pas de données toxicologiques adaptées pour établir de telles valeurs.

VTR sans seuil de dose

Aucune VTR orale/inhale/cutanée n'a été établie par aucune autorité réglementaire ou organisation reconnue.
Le GIDRB n'a calculé aucune valeur du fait que le composé ne présente pas de potentiel mutagène, d'alerte structurelle de cancérogénicité, et ne dispose d'aucune donnée de cancérogénicité pour calculer de telles valeurs.

DONNEES ECOTOXICOLOGIQUES:

Dans l'environnement, on prévoit que la 2-méthoxybenzylamine soit moyennement toxique pour les poissons et très toxique pour les daphnies et les algues vertes, du fait de la substitution du cycle aromatique par un groupe alkylamine.

LC_{50}, Poisson :	102 mg/l (96 h) [benzylamine] (6)
LC(faible), Poisson :	-
LC_{50}, Daphnie :	
LC (faible), Daphnie :	10 mg/l (QSAR)
EC_{50}, Algue :	
EC (faible), Algue	1 - 10 mg/l (QSAR)
EC_{50}, bactérie :	10-100 mg/l (3 h) (QSAR)
Bio-, photodégradation :	biodégradable (QSAR, basé sur la benzylamine) (6) Demi-vie estimée dans l'air ~15 h (6)
Bioaccumulation :	calculée = 5-20 (basé sur benzylamine)
PNECeau	(provisoire) 0,001 mg/l Basé sur la plus faible LC50 estimée (=1 mg/l pour l'algue) et utilisant un SF=1000 pour le manqué de donnée aiguë ou chronique mesurée

La benzylamine a été trouvée dans une large variété de végétaux et fruits en tant que composé naturel (6)

RÉFÉRENCES :

(1) CHEMIDPLUS (6850-57-3) : http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/ProxyServlet?object Handle=DBMaint&actionHandle=default&nextPage=jsp/chemidlite/ResultScreen.jsp&TXTSUPERLISTID=006850573

(2) Product Information on 2-methoxybenzylamine. Uetikon Chemie, Lahr , Germany (MO 550) : www.uetikon.com/index.php/component/option,com_docman/task,doc_download/gid,102/lang,en/

(3) CHEMIDPLUS (89-93-0, 2-methylbenzylamine): http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/ProxyServlet?objectHandle=DBMaint&actionHandle=default&nextPage=jsp/chemidlite/ResultScreen.jsp&TXTSUPERLISTID=000089930

(4) Log Kow calculation (SYRRES) : http://esc.syrres.com/interkow/interkow.exe?CAS=6850-57-3

(5) CHEMIDPLUS (100-46-9) : http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/ProxyServlet?objectHandle=DBMaint&actionHandle=default&nextPage=jsp/chemidlite/ResultScreen.jsp&TXTSUPERLISTID=000100469

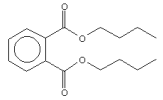
(6) TOXNET HSDB (Benzylamine) : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+hsdb:@term+@rn+@rel+100-46-9

(7) Igelsias-Osma, MC. Et al. (2004) Benzylamine Exhibits Insulin-Like Effects on Glucose Disposal, Glucose Transport, and Fat Cell Lipolysis in Lapins and Diabetic Mice. J. Pharmacol. Exp. Therap. February 20, 2004. http://jpet.aspetjournals.org/cgi/content/abstract/309/3/1020

(8) Sicherheitsdatenblatt 2-Methoxybenzylamin MERCK, Germany (1993)

(9) Technical Data Sheet 2-Methoxybenzylamine. Merck (1995)

11.4.Dibutylphtalate

Formule structurale	N°CAS	Toxicité
 $C_{16}H_{22}O_4$	84-74-2	Toxique pour la reproduction et le développement. Effets œstrogéniques, fait proliférer les peroxisomes chez les rongeurs.

SYNONYMES :

DBP
Ester dibutylique de l'acide 1,2-benzène-dicarboxylique
Phtalate de n-butyle.
Acide 1,2-benzènedicarboxylique, dibutyl ester
Acide phtalique, dibutyl ester

UTILISATION:

Dans le plastique, agent lubrifiant dans les textiles, répulsif pour insectes, adoucissant. Le dibutylphtalate est présent dans de nombreux produits ménagers (>50), incluant toutes sortes de matières plastiques, papiers et cosmétiques [3, 5, 9].

LIMITES D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE:

ACGIH TLV (TWA) :	5 mg/m^3 air (2005), reprotoxique [1]
NIOSH, OSHA PEL (TWA):	5 mg/m^3 air (1998)
UK (OES) :	5 mg/m^3 air

CLASSIFICATION ET ETIQUETAGE :

EU :	T,N : Repr. Cat. 2; R61 Repr. Cat. 3; R62 R50
Health Canada (group VI):	non classifiable quant à sa cancérigénicité (1992)
US EPA	Group D : non classifiable (1987) [7]
Allemagne, classement de la dangerosité pour l'eau :	2

GRANDEURS PHYSICO-CHIMIQUES CARACTERISTIQUES ET COMPORTEMENT ENVIRONNEMENTAL

Solubilité	0,013 g /l à 20 °C [1, 3]
Masse molaire	278,35 [4]
Densité/eau	1,043 g/ml [9]
Point de fusion	-69 °C [1, 3]
Point d'ébullition	340°C [1, 3]
Pression de vapeur	$2{,}01.10^{-5}$ mm Hg (à 23 °C) [1] 0,1 mmHg (à 115 °C) $1{,}6.10^{-4}$ hPa (20°C) [2, 3] 0,0003 hPa (40 °C)
Coefficient de partition	log Pow = 4,50 (expérimentale) [1]
Constante de Henry	1,8 E-06 atm-m^3/mole [1]
1 ppm	= 11,36 mg/m^3 air [12]
SMILES Code	O=C(OCCCC)c(c(ccc1)C(=O)OCCCC)c1

TOXICOLOGIE :

L'absorption des phtalates par les systèmes digestif et pulmonaire est démontrée ; en revanche, l'absorption par voie cutanée est plus limitée et lente[9]

Par voie orale, les études ont montré des caractéristiques d'absorption (sous forme de mono-ester) comparables au plan qualitatif chez l'homme et l'animal. Sur le plan quantitatif, le rongeur présente de meilleures capacités d'absorption que le primate. Distribués notamment dans le foie, les reins et les graisses, les mono-esters sont rapidement éliminés (demi-vies : quelques heures à 2-3 jours) [3, 9].

Il y a de bonnes raisons de penser que les principales propriétés toxiques des phtalates sont dues à la formation du mono-ester ; ceci se confirme avec le phtalate de mono-2-éthylhexyle (MEHP) et le phtalate de monobutyle (MBuP) [9].

L'urine est la voie d'excrétion majeure du DBP, en 48 h plus de 95% du DBP était excrété [3, 9]

Le DBP montre une activité endocrine chez plusieurs organismes [2, 9]

Le DBP n'induisait pas de mutations dans un test de mutation inverse modifié sur plaques chez des souches de Salmonella TA100 et TA98 à des concentrations supérieures à 1000 µg/plaque en présence ou en l'absence d'homogénat hépatique S9 (Kozumbo et al., 1982). Il s'est avéré être un agent faiblement mutagène dans un test de mutation chez Salmonella typhimurium (Seed, 1982).

Le DBP était mutagène dans un test de mutation d'un lymphome chez la souris seulement en présence d'activation métabolique (CMA, 1986). De plus, le DBP a montré une activité clastogène chez les fibroblastes de hamsters chinois (Ishidate and Odashima, 1977) mais elle était négative dans les leucocytes humains (Tsuchiya and Hattori, 1977). La recherche indique que le DBP est hydrolysé en mono-esters (Kluwe, 1982; Rowland et al., 1977; Albro and Moore, 1974). Le DBP indurait une prolifération des peroxisomes (U.S. EPA, 1987) [7].

En une seule administration orale, les phtalates sont très peu toxiques. Chez le rat, les doses létales 50 (dose provoquant la mort de 50 % des animaux testés) s'étalent entre 2 et plus de 50 g/kg.

Des effets peuvent survenir chez l'homme (nausées, vertiges, diarrhées) en cas d'ingestion de plus de 5 grammes.

Leur administration répétée chez le rongeur a permis d'identifier un effet sur le foie, les reins et le système reproducteur mâle, les effets variant d'un phtalate à l'autre.

Un effet sur le foie est commun à l'ensemble des phtalates. Il se traduit chez le rongeur par une prolifération de corpuscules intracellulaires, les peroxysomes. Après une exposition à long terme (sur plusieurs mois ou années), ce mécanisme est susceptible d'entraîner l'apparition de tumeurs hépatiques.[12, 13]

Le DBP présente une faible activité oestrogénique [3]

Cancérogénicité :	non cancérogène [12, 13]
Mutagénicité :	non mutagène [3]
Tératogénicité :	tératogène (étude NTP) [12]
Toxicité pour la reproduction :	toxique vis à vis de la reproduction et du développement pour des doses de l'ordre de 660 mg/kg /j [12]
Effets locaux :	non irritant pour la peau et les yeux, mais irritant pour le system respiratoire [3], aucune sensibilisation [2]

Effets toxiques : mortalité, prolifération de peroxisome. Leucocytose [9]

DONNEES TOXICOLOGIQUES :

TD(faible) subchronique, orale : NOAEL = 125 mg/kg (étude toxicologique par voie orale de 90-j, chez le rat), effets sur le sang et le foie [2]
Etude de 90-j rat avec 30, 152, 752 mg/kg/j : diminution Hb, augmentation du poids du foie, prolifération des peroxisomes, atrophie testiculaire.
NOAEL=152 mg/kg/j [2, 3, 13]
Rats mâles nourris avec un régime contenant 0, 0.01, 0.05, 0.25, et 1.25 % de DBP pendant 1 année. 50% recevant la concentration la plus élevée sont morts durant la première semaine d'exposition. Les autres animaux ont survécu durant toute l'étude sans effet apparent. Il n'y a eu aucune pathologie reportée (ni sanguine, ni histologique).
NOAEL= 0.25% [177 mg/kg/j] NTP 1995 [3, 6, 12]

TD (faible) aiguë, orale : 140 mg/kg (homme) [1]
3000 mg/kg (rat, LDo) [2]

LD_{50}, orale : 6300 - 7500 mg/kg (rat) [1, 2, 3]
3470 – 5290 mg/kg (souris) [1, 2, 3]

TD (faible) subchronique, cutanée : NOAEL = 500 mg/kg pc (rat, 90 jours)

TD (faible) aiguë, cutanée : 6 000 mg/kg pc (rat) [1, 3]
20000 mg/kg (lapin) [2]

LD_{50}, Cutanée : > 8 000 mg/kg (rat) [2]
>20000 mg/kg (lapin) [1, 3]

LC_{50}, inhalation : 4250 – 20000 mg/m^3 air (rat, 4h) [1, 2]
25000 mg/m^3 (souris, 2h) [1]

TC(faible) , inhalation: LOAEL= 0.5 mg/m^3 air (90 j,6h/j [3, 9]
28-j inhal, rat : 1.18 mg/m3 air =LOAEC
Pour effets pulmonaires [10] 28-j inhalation (effets systémiques)
NOAEL=509 mg/m^3 air [3]Singe, 90 jours

TD(faible) Tératogénicité : 2 520 mg/kg pc [NOAEL=331 mg7kg] (malformations) [3, 9, 12]

TD(faible) Cancérogenicité : étude ancienne avec des rats ne montrant aucun signe de cancérogénicité (200, 500 mg/kg/j) [2, 9, 12]

Reprotoxicité: Hamano et al. (1977), souris nourries avec 0.005, 0.05 ou 0.5% dans la nourriture (équivalent à 6.25, 62.5 ou 625 mg/kg pc/j) pendant18 jours de gestation.
Il n'y a pas eu de différence significative dans la mortalité des souris femelles, le taux d'avortements spontanés ou de naissances prématurées entre le contrôle et les groupes exposés.
La dose la plus forte était embryotoxique, mais aussi toxique pour la mère. La fréquence de descendants avec des anomalies externes était également significativement plus grande dans le groupe des hautes doses que dans le contrôle. Le NOEL dans cette étude a été considéré égal à 62,5 mg/kg pc/j sur la base de l'embryotoxicité et de la tératogénicité.

Reprotoxicité Dans une étude sur cinq générations (0, 100, 300, 500 mg/kg de régime) aucun effet indésirable n'a été observé, ni sur les jeunes, ni sur les rats adultes (preuve indirecte de non cancérogénicité) [9]
Souris, étude de reprotoxicité (alimentation continue) : 0,3% dans la nourriture (420 mg/kg/j)
NOAEL, 1% entraîne une reprotoxicité [3, 9, 12] à 2000 mg/kg (rats, 90 jours) atrophie testiculaire [9]
Globalement NOAEL pour reproduction : 50 mg/kg/j [3]

Mutagénicité chez les bactérise : non mutagène (test d'Ames) [3, 8]
Saccharomyces : négatif [9]

Mutag. dans cellules animales : Souris essai lymphome: équivoque [3, 8]
SCE: positive [9]
Test d'aberration chromosomique: négatif [2]

Mutag. "in vivo" :	non mutagène (test du micro-noyau et de la drosophile) [2, 10]
Bioaccumulation (mammifères) :	non bioaccumulable (excrétion rapide sous forme d'acide carbonique ou glucuronoconjuguée).

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE

Le dibutylphthalate est pris en compte dans l'étude de risque (détections par screening). Cependant :
- il s'agit d'un composé très répandu, non spécifiqaue à la décharge
- lors des analyses, il a été détecté dans les échantillons, mais aussi dans les blancs de contrôle. Il est fort probable qu'il provienne du bouchon ou des flacons d'échantillonnage,
- de plus, le taux d'absorption par voie percutanée très faible (0,01 selon RAIS).

VTR à seuil de dose

TDI orale = 0,063 mg/kg/j Health Canada (1992)
(TDI) de 0,063 mg/kg-jour basé sur une NOAEL de 63 mg/kg-j pour des effets sur le développement observé chez la souris. NOEL (62,5 mg/kg pc-j) dans une étude adéquate sur la feototoxicité et la tératogénicité chez la souris observées aux doses directement supérieures (Hamano et al., 1977). Un facteur d'incertitude de 1000 (10 pour les variations intra-espèces, 10 pour les variations inter-espèces et 10 pour la sévérité de l'effet à la LOAEL dans l'étude critique – ex : tératogénicité et inadéquation de la base de données – ex : manque de données adéquates sur la toxicité chronique et la cancérogénicité) a été appliqué. Ce facteur est considéré comme assez conservative compte tenu de la large gamme des doses administrées dans l'étude critique – ex: le LOAEL est 10 fois plus grand que le NOEL.

MRL orale (subchronique)= 0,5 mg/kg /j (ATDSR, 2001)
Basé sur un NOAEL = 50 mg/kg/j pour la reprotoxicité, avec SF=100 (10 pour l'extrapolation inter-espèces, 10 pour la variabilité intra-individuelle) [12]

TDI orale = 0,052 mg/kg/j (RIVM, 2000)
Marsman D. 1995. Rapport technique NTP sur les études de toxicité du dibutylphthalate (CAS no 84-74-2) administré via la nourriture à des rats F344/N et des souris B6C3F1. National Toxicology Program, Toxicity report series no. 30, NIH publication. LOAEL= 52 mg/kg/j (rat, embryotoxicité), SF=1000

RfD oral= 0,1 mg/kg/j (NSF Int., 1987/ US EPA IRIS, 1987)
NSF International adopte la dose de référence de l'US EPA IRIS (RfD) basée sur des niveaux d'exposition à long terme pour des produits chimiques dans l'eau de boisson. Si l'US EPA dispose à la fois d'une RfD pour les effets non cancérogènes et un niveau de risqué pour les effets cancérogènes, NSF International adoptera la plus conservative des deux, qui est classiquement la valeur liée au risqué cancérogène.
NOAEL = 125 mg/kg/j (rat) / LOAEL= 600 mg/kg/j, SF=1000. Smith, C.C. 1953. Toxicity of butyl sterate, dibutyl sebacate, dibutyl phthalate and methoxyethyl oleate. Arch. Hyg. Occup. Med. 7: 310-318.
Des rats mâles Sprague-Dawley par groupes de 10 ont été nourris avec des aliments contenant 0.01, 0.05, 0.25 et 1.25% de dibutylphthalate sur une période d'une année. 50% des rats recevant la concentration la plus forte de dibutylphthalate sont morts durant la première semaine d'exposition. Les animaux survivants ne présentaient aucune pathologie apparente. Aucune pathologie globale ou hémotoxicité n'a été constatée. SF=10 pour les variations inter-espèces, 10 pour la variabilité intra-individuelle, 10 pour l'extrapolation temporelle.

TDI oral (provisoire) = 0,05 mg/kg/j (EU, 1997)

Voie cutanée :

RfD cutanée = 0,1 mg/kg/j (RAIS US EPA, 2006)
Valeur chronique. Basée sur une étude de Smith (1953)

Inhalation :

DJT inhalation : non établie par aucune autorité réglementaire ou reconnue. La substance est relativement peu volatile :

La VTR orale retenue est celle de l'US-EPA (= 0,01 mg/kg/j). Elle est basée sur de solides données tirées de l'expérimentation animale. Les valeurs de Health Canada, du RIVM et de l'ATDSR sont basées sur des données différentes et moins adaptées.

La DJT dermale du RAIS est retenue, bien qu'elle soit transposée à partir de la VTR orale en utilisant le facteur d'absorption gastro-intestinal.

La substance n'est pas prise en compte dans l'exposition par inhalation car peu volatile ; il n'est donc pas nécessaire de disposer d'une VTR inhalation.

VTR sans seuil de dose

Aucune VTR sans seuil n'a été établie par aucune autorité réglementaire ou reconnue. Du fait de l'absence de potentiel cancérogène, aucune valeur n'est nécessaire.

DONNEES ECOTOXICOLOGIQUES:

De nombreux poisons, crustacés et espèces d'algues ont été testées en terme de toxicité aiguë, seules les valeurs les plus faibles sont reportées ci-après. Les plantes ne sont pas sensibles au DBP [2]

LC_{50}, Poisson :	0,7-2,2 mg/l / NOEC= 0,56 mg/l (96h) [2,3,9]
LC(faible), Poisson :	0,56 mg/l (jeune âge) [9]
LC_{50}, Daphnie :	3,4 mg/l / ECo = 1,3 mg/l (48h) [2]
LC(faible), Daphnie :	0,56 – 3,0mg/l (21-j étude sur la reproduction) 0,96 mg/l =NOAEC [2, 3, 9]
EC_{50}, Algue :	1,2 mg/l (72h) / EC10= 1,4 mg/l [2, 3]
EC (faible), Algue	0,2 - 0,6 mg/l (72h) [2, 3, 9]
EC_{50}, bactérie :	2,2 - > 100 mg/l[2, 3, 9]
Bioconcentration (Poisson) :	117 – 2125 [3]
Biodégradation :	biodégradable (>70-80 % en 14 jours) [2, 9].
Photodégradation :	t/2 = 1,8 j (dans l'air) [2, 3]
$PNEC_{aquatic}$	0,01 mg/l (Evaluation du risque UE [3] [99 j avec étude sur Onchrhynchus, NOAEC=0,1 mg/l et SF=10]
$PNEC_{sediment}$	= 1.2 mg/kg (poids sec) [EU RA] [3]
Seuil d'odeur :	0,26 – 1,47 mg/m^3 air [9]
Présence dans l'environnement	composé ubiquitaire : supérieur à 5 µg/l dans de nombreux sites. Dans le Rhin : 0,180 µg/l [2]

Valeur guide dans l'eau de boisson (Maine).
0,22 mg/l [9, 12]
0,1 mg/l (Wisconsin) (1996) [9]

DBP dans l'environnent:	DBP représente une fraction considérable de déchets de produits ménagers [12]

Ingestion estimée (Population générale) : 1,5 – 2,4 µg/kg pc/j [12]
Conc. de référence dans l'air (RAC) (Tennessee) : 0,1 mg/m^3 air [12]

REFERENCES :

(1) CHEMIDPLUS: http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/ProxyServlet?objectHandle=DBMaint&actionHandle=default&nextPage=jsp/chemidlite/ResultScreen.jsp&TXTSUPERLISTID=000084742

(2) IUCLID Data Set for dibutylphthalate: http://ecb.jrc.it/IUCLID-DataSheets/84742.pdf

(3) EU Risk Assessment: http://ecb.jrc.it/DOCUMENTS/Existing-Chemicals/RISK_ASSESSMENT/REPORT/dibutylphthalatereport003.pdf

(4) US EPA Toxic Air contaminants. Hazard Summary (1992) of Dibutylphthalate: http://www.epa.gov/ttn/atw/hlthef/di-n-but.html

(5) ATDSR Toxicity profile of dibutylphthalate: http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp135.pdf

(6) TOXNET ITER: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+iter:@term+@rn+@rel+"84-74-2"

(7) TOXNET IRIS (US EPA): http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+iris:@term+@rn+84-74-2

(8) TOXNET CCRIS: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+ccris:@term+@rn+84-74-2

(9) TOXNET GENE-TOX : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+genetox:@term+@rn+@rel+"84-74-2"

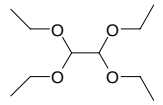
(10) RIVM ; Re-evaluation of human toxicological maximum permissible risk levels(2001): http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/711701025.pdf

(11) INRS, Fiche Toxicologiques Phthalate de dibutyle (FT 98): http://www.inrs.fr/

(12) ATDSR : TOXICOLOGICAL PROFILE FOR DI-n-BUTYL PHTHALATE. (2001).

(13) INRS : Fiche toxicologiques No. 98. (2003)

11.5. 1,1,2,2-tétraéthoxyéthane

Formule structurale	N°CAS	Toxicité
 $C_{10}H_{22}O_4$	3975-14-2	Potentiellement tératogène (comme d'autres acétals), mais jusqu'à 1800 µg/personne/jour, pas de risque toxicologique (pour un large éventail d'acétals). Irritant

SYNONYMES :

1,1,2,2-tétraéthoxyéthane, 1,1,2,2-éthylèneglycol tetraéthyléther.

UTILISATION :

Utilisé comme matériau brut et comme intermédiaire dans la synthèse de divers produits chimiques. Utilisés comme agent aromatisant dans les aliments. Le groupe des acétals est présent dans les céréales, les grains, les fruits, les légumes et les noix. Beaucoup de ces acétals sont utilisés comme fragrance dans notre alimentation quotidienne (réf. 9). (l'éthylène glycol diéthyl-éther a été trouvé dans l'eau potable (réf. 3, 9))

LIMITES D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE :

Non classé dans ACGIG, NIOSH, OSHA, MAK allemande, UE[1].

CLASSIFICATION ET ETIQUETAGE.

Aucune classification n'a été réalisée ni aucun étiquetage proposé par une autorité de réglementation.

GRANDEURS PHYSICO-CHIMIQUES CARACTERISTIQUES ET COMPORTEMENT ENVIRONNEMENTAL

Solubilité	7774 mg/l (ECOSAR)
Masse molaire	206,28 [1]
Densité/eau	0,85 g/cu m @ 20 °C [4]
Point de fusion	< 0°C (liquide) [1]
Point d'ébullition	~160 °C (basé sur Ref. 10)

Pression de vapeur	9 - 20 mmHg [4]
log Pow	1,50 (calculé) [3]
Densité de vapeur	7,1 [1]
Constante de Henry	6.10^{-8} atm-m3/mole (Basé sur réf. 10)
SMILES Code	CCOC(C(OCC)OCC)OCC

TOXICOLOGIE

On ne dispose pas de données toxicologiques pour cette substance. La QSAR est réalisée en utilisant les substances apparentées suivantes :

1,1,1-triéthxy-éthane (CAS 78-39-7)
1,2-diéthoxy-éthane (= éthylene glycol diéthyléther, CAS 629-14-1)
1,1 diéthoxy-éthane (=acétal, CAS 105-57-7)
1,1,1-triéthoxy éthane (=éthyl-orthoacétate, CAS 78-39-7)
1,1,1-triéthoxy méthane (CAS 122-51-0)

En utilisant ces produits, une relation quantitative structure-activité (QSAR) peut être établie pour le 1,1,2,2-tétraéthoxyéthane. Par conséquent, toutes les valeurs et propriétés indiquées sont basées sur une QSAR (excepté pour les propriétés irritantes).

Le 1,1,2,2-tétraéthoxyéthane est rapidement hydrolysé dans l'estomac pour former les acétone,s alcools et acides acétiques respectifs. [10]

Cancérogénicité :	non considéré carcinogène [12]
Mutagénicité :	non mutagène (ECETOC, approche par classe)
Tératogénicité :	tératogène à hautes doses (>150 mg/kg/jour [3, 5]
Toxicité pour la reproduction :	Réduit le nombre des descendants à 10'000 mg/kg pc [3, 5]
Effets locaux :	peut entraîner une irritation de la peau, des yeux et des voies respiratoires [1]
Toxicité :	Dose létale minimale chez l'homme : 0,5 – 5,0 g/kg poids corporel [4] Nausées, vomissement, céphalées, dépressions du SNC [3]

DONNEES TOXICOLOGIQUES :

TD (faible) subchronique, orale :	voir données de tératogénicité
TD (faible) aiguë, orale :	150 (toxicité maternelle, étude de tératogénicité)-
LD_{50}, Orale :	4390 mg/kg pc (rat), (629-14-1) pire des cas 2440 mg/kg pc (cobaye), (629-14-1) 3500 mg/kgpc (souris). [8] 4600 mg/kg pc (rat). [8] (105-57-7) 7060 mg/kg pc [12] (122-51-0)
TD (faible) subchronique, cutanée :	aucune donnée
TD (faible) aiguë, cutanée :	aucune donnée
LD_{50}, Cutanée :	20 000 mg/kg pc (lapin) [12]LC_{50}, inhalation : supérieur 10 000 ppm (1 h, cat) [629-14-1][4, 14]
LC (faible) , inhalation	500 ppm (8h, rats, lapins, cats) [4]
TD (faible) Cancérogénicité :	carcinogénicité improbable [13]
TD(faible) Tératogénicité :	150 mg/kg pc (rat) (basé sur 629-14-1) [6, 8] NOAEL = 50 mg/kg pc /jour (malformations du squelette)
Toxicité pour la reproduction:	peut entraîner une atrophie testiculaire [7]
Mutagénicité chez les bactéries :	non mutagène [7, 12, 13, 16]
Mutagène dans les cellules animales :	non mutagène [7, 13]-
Mutagène "in vivo" :	non mutagène [7, 13]

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE

VTR à seuil de dose

VTR orale à seuil : aucune VTR orale officielle n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.

VTR dermale à seuil : aucune VTR dermale officielle n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.

VTR inhalation à seuil : aucune VTR dermale officielle n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.

Aucune VTR n'a été établie par une autorité compétente, et l'on ne dispose pas de données toxicologiques adaptées pour établir de telles valeurs.

VTR sans seuil de dose

Aucun ERU n'a été établi par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.
En l'absence de potentiel carcinogène ces données ne sont pas nécessaires

DONNEES ECOTOXICOLOGIQUES :

LC_{50}, Poisson :	1096 mg/l (96 h) (ECOSAR)
LC (faible), Poisson :	-
LC_{50}, Daphnie :	1103 mg/l (48 h) (ECOSAR)
LC(faible), Daphnie :	-
EC_{50}, Algue :	654,3 mg/l (96 h) (ECOSAR)
EC(faible), Algue	-
EC_{50}, bactérie :	supérieur à 100 mg/l (ECOSAR)
Bio-, photodégradation :	demi-vie photochimique = 15 heures [4] Rapidement biodégradable [3, 10, 13]
Bioaccumulation.	Pas de bio-accumulation basée sur log Pow [3] BCF calculé = 10 – 50 [9]
PNECeau	calculé pour la EC50 la plus faible (algues = 654 mg/l) avec SF = 1000 → PNEC = 0,654 mg/l eau (10 pour l'absence de données précises, 10 pour l'absence de données chroniques, 10 pour l'utilisation de données issues de composés apparentés)

Les acétals font partie, selon la EFSA (UE) de la classe structurelle I qui présente un seuil de dangerosité toxicologique de 1.80 mg/personne/jour, pour l'absorption orale avec la nourriture [13]

Le composé a été trouvé des les eaux souterraines et les eaux potables dans plusieurs sites dans toute l'Europe [10]. Pour l'acéetal, la Commission UE a proposé un ADI=1 mg/kg nourriture ou litre d'eau. [10]

RÉFÉRENCES :

(1) Material Safety Data Sheet : https://fscimage.fishersci.com/msds/46033.htm

(2) CHEMIDPLUS 3975-14-2: http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/ProxyServlet ?objectHandle=DBMaint&actionHandle=default&nextPage=jsp/chemidlite/ResultScreen.jsp&TXTSUPERLISTID=003975142

(3) PUBCHEM NCBI: http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary /summary.cgi?sid=654657

(4) TOXNET HSDB 629-14-1(Ethyleneglycol diethylether): http://toxnet .nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search

(5) GEORGE JD et al. (1992). The developmental toxicity of ethylene glycol diethyl ether in mice and lapins. FUNDAM APPL TOXICOL; 19 (1). 1992. 15-25. http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~pdY9Uu:6

(6) SCHULER RL et al. (1984). Results of Testing Fifteen Glycol Ethers in a Short-Term In Vivo Reproductive Toxicity Assay. Environmental Health Perspectives, Vol. 57, pages 141-146. http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~pdY9Uu:12

(7) ECETOC Working Group: The toxicology of glycol ethers and its relevance to man: An updating of ECETOC Technical report no 4. ECETOC Technical Report Vol:17 (1985) 66. http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~pdY9Uu:14

(8) NTP-STUDY: 629-14-1 : http://ntp-server.niehs.nih.gov/index.cfm ?objectid =07303E01-E87B-2805-E33AE94318339B0D

(9) ACETAL 105-57-7: http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/ProxyServlet ?objectHandle=DBMaint&actionHandle=default&nextPage=jsp/chemidlite/ResultScreen.jsp&TXTSUPERLISTID=000105577

(10) TOXNET HSDB ACETAL: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis /search/r?dbs+hsdb:@term+@rn+@rel+105-57-7

(12) TRIETHOXY-ETHANE: http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/ProxyServlet ?objectHandle=DBMaint&actionHandle=default&nextPage=jsp/chemidlite/ResultScreen.jsp&TXTSUPERLISTID=000078397

(13) EFSA Opinion on Flavouring group Evaluation 3: Acetals of branched- and straight-chain aliphatic saturated primary alcohols and branched- and straight-chain saturated aldehydes, and an orthoester of formic acid, from chemical groups 1 and 2 (Commission Regulation (EC) No 1565/2000 of 18 July 2000). The EFSA Journal (2004) 107, 1-59.

(14) CHEMIDPLUS 122-51-0 (Acetal): http://chem.sis.nlm. nih.gov/chemidplus/ProxyServletobjectHandle=DBMaint&actionHandle=default &nextPage=jsp/chemidlite/ResultScreen.jsp&TXTSUPERLISTID=000122510

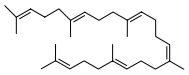
(15) IUCLID 122-51-0: http://ecb.jrc.it/esis-pgm/esis_reponse_self.php ?GENRE=CASNO&ENTREE=122-51-0

(16) TOXNET CCRIS 462-95-3: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search

(17) http ://esc.syrres.com/interkow/interkow.exe?CAS=3975-14-2.

(18) Manning, DT. & Stanburry HA. (1963). 1,2-Dicarbonyl Derivatives Resulting from the Action of Nitrosyl chloride on Alcohols. J. Org. Chem. 27, 1673ff.

11.6. Squalène

Formule chimique	N°CAS	Toxicité
 $C_{30}H_{50}$	111-02-4 7683-64-9 2 isomères	Hépatotoxique à dose élevée

SYNONYMES :

2,6,10,14,18,22-tétracosahexaene, 2,6,10,15,19,23-hexaméthyl-
2,6,10,15,19,23-hexamethyltétracosa-2,6,10,14,18,22-hexaène
2,6,10,15,19,23-hexaméthyltetracosane

UTILISATION :

Cette molécule est produite naturellement par le corps lors de la synthèse du cholestérol. On la retrouve dans certains aliments, cosmétiques et vaccins. L'huile de requin contient de grandes quantités de squalène, on pense qu'elle agit comme cytoprotecteur dans le traitement du cancer [2].

Formé par la condensation de deux molécules de farnésylpyrophosphate par réduction par NADPH qui est un précurseur de la cholestérine. Elle est disponible en tant qu'aliment naturel.

LIMITES D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE :

Pas de limites d'exposition professionnelle définies par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.

CLASSIFICATION ET ETIQUETAGE :

Le squalène n'a pas été classé par IARC, NTP ACGIH, UE, CA65 et autres organismes.

GRANDEURS PHYSICO-CHIMIQUES CARACTERISTIQUES ET COMPORTEMENT ENVIRONNEMENTAL

Solubilité	Peu soluble dans l'eau (huile), $7{,}93.10^{-10}$ mg/l (ECOSAR)
Masse molaire	410,73 [4]
Densité/eau	0,855 g/cm^3 [4]
Point de fusion	-70°C [1, 3]-
Point d'ébullition	285°C (at 25 mmHg) [4]
Pression de vapeur	2 mmHg (at 240°C) [3]
log Pow	14,12 (calculé) [1]
Formule brute	CC(=CCCC(=CCCC(=CCCC=C(C)CCC=C(C)CCC=C(C)C)C)C)C
Densité de vapeur	14,2 [4]

TOXICOLOGIE

Le squalène, en tant que produit naturel et présent dans l'organisme humain, n'a pas été évalué en profondeur d'un point de vue toxicologique [3].

Le squalène est couramment utilisé dans des crèmes et des vaccins. Il fait aussi partie des composés sécrétés dans le sébum, substance naturellement sécrétée par le corps permettant la protection de la peau.

Par conséquent, il ne sera pas inclus dans l'évaluation du risque sanitaire.

Cancérogénicité : non cancérogène

Mutagénécité : non mutagène

Tératogénicité : non tératogène

Toxicité vis à vis de la reproduction : non toxique pour la reproduction

Effets locaux : non irritant cutané et oculaire, aucune sensibilisation

Peut entraîner une irritation des voies respiratoires [4]

Effets toxiques : encéphaloneuropathie, hépatomégalie

DONNEES TOXICOLOGIQUES

TD (faible) Subchronique, orale :	0,25 % dans l'alimentation = NOAEL (21 jours, rat) = 120 mg/kg/j 1% dans l'alimentation, rats traités pendant 16 jours, aucun effet. NOAEL= ~500 mg/kg/j [7] Lapins nourris avec 3 % de squalène pendant 16 semaines : légère augmentation du foie, pas d'autre effet. LOAEL =3% (=1500 mg/kg/j) [8]
TD(faible) Aiguë, orale :	-
LD_{50}, orale :	2 000 mg/kg pc (rat) 5000 mg/kg (souris) [1, 3] 18,1 mg /personne (intraveineux), aucun signe de toxicité chez l'homme. [6]
TD (faible) Aiguë, cutanée :	-
LD_{50}, cutanée :	> 2 000 mg/kg (lapin)
LD_{50}, intraveineux	1800 mg/kg (souris) [1]
TD (faible) Cancérogénicité :	non cancérogène
TD(faible) Tératogénicité :	non tératogène
Mutagénécité chez les bactéries :	non mutagène [5]
Mutagénécité dans les cellules animales :	non clastogène
Mutag. "in vivo" :	non mutagène

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE

VTR à seuil de dose

DJT orale (à seuil) : aucune DJTorale (à seuil) n'a été calculée par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.

DJTdermale (à seuil) : aucune DJTdermale (à seuil) n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.

DJTinhalation (à seuil) : aucune DJT inhalation (à seuil n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.

VTR sans seuil de dose

Aucune VTR sans seuil de dose n'a été publiée par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu en raison de l'absence de potentiel mutagène et carcinogène du composé.

DONNEES ECOTOXICOLOGIQUES :

LC_{50}, Poisson :	non testé, no calculé par l'ECOSAR
LC (faible), Poisson :	-
LC_{50}, Daphnie :	non testé
LC (faible), Daphnie :	-
EC_{50}, Algues :	non testé
EC_{50}, Bactéries :	> 100 mg/l
PNEC	non calculé

RÉFÉRENCES :

(1) CHEMIDPLUS : http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/ProxyServlet?objectHandle=DBMaint&actionHandle=default&nextPage=jsp%2Fchemidlite%2FResultScreen.jsp&responseHandle=JSP&TXTSUPERLISTID=000111024&DT_START_ROW=0&DT_SELECTED_ROW=0&NEW_DATAVIEW=&DT_ROWS_PER_PAGE=0&DC_SEARCH_STRING=&DC_SEARCH_FIELD=&DC_SEARCH_DIRECTION=

(2) Szostak, WB. Et al.(2006). Health properties of shark oil. Przegl Lek. 2006;63(4):223-6. (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=17083160&itool=iconabstr&query_hl=1&itool=pubmed_docsum

(3) MSDS Mallinchrodt & Baker: Squalene. http://www.jtbaker.com/msds/englishhtml/S5800.htm

(4) MSDS-2: https://fscimage.fishersci.com/msds/97208.htm

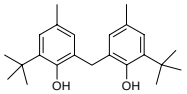
(5) NTP Testing status of Squalene: http://ntp.niehs.nih.gov/index.cfm?objectid=6DD74A52-F1F6-975E-71DE4EFE40D6002C

(6) Relas, H. et al. (2001). Fate of intraveineuxly administered squalene and plant sterols in human subjects. Journal of Lipid Research, Vol. 42, 988-994, June 2001

(7) Rao, CV. Et al. (1998). Chemopreventive effect of squalene on colon cancer. Carcinogenesis, Vol 19, 287-290,

(8) Kritchevsky, D. et al.(1953). Squalene Feeding in Experimental Atherosklerosis. Circulation Research 11 (July 1953), 340-343.

11.7. p-crésol-2,2-méthylènebis-(6-tert.-butyl-)

Formule chimique	N°CAS	Toxicité
 $C_{23}H_{32}O_2$	119-47-1 92880-05-2	Entraîne une atrophie testiculaire et ovarienne à doses élevées.

SYNONYMES :

Anti-oxydant 2246,
2,2'-méthylènebis(4-méthyl-6-tert-butylphénol),
6,6'-di-tert-butyl-2,2'-méthylènedi-p-crésol,
Phénol, 2,2 -méthylènebis[6-(1,1-diméthyléthyl)-4-méthyl-,
Vulcanox., Cyanox 2246
AO 2246
Sumilizer MDP

UTILISATION:

Anti-oxydant, stabilisant utilisé pour certains polymères (styrène, oléfine…), additif alimentaire indirect.

LIMITES D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE:

Pas de limites d'exposition professionnelle établie par une autorité de réglementation.

CLASSIFICATION ET ETIQUETAGE :

Aucune classification n'a été réalisée ni aucun étiquetage proposé par une autorité de réglementation.

GRANDEURS PHYSICO-CHIMIQUES CARACTERISTIQUES ET COMPORTEMENT ENVIRONNEMENTAL

Solubilité [3]	0,02 g/l à 25 °C [1, 3]
Masse molaire [3]	340,50 [4]
Densité/eau [3]	1,08 [3]
Point de fusion [3]	123 - 131°C [1, 3]
Point d'ébullition	187 °C (à 0,07 hPa) [3]
Coefficient de partition [6]	Log Pow = 6,25 [1, 3]
Pression de vapeur	4,7 E-11 Pa [3]
Constante de Henry	7,9E-12 atm m^3/mole [1, 4]
SMILES Code	Oc(c(cc(c1)C)Cc(c(O)c(cc2C)C(C)(C)C)c2)c1C(C)(C)C

TOXICOLOGIE :

Cancérogénicité : non cancérogène

Mutagénécité : non mutagène

Tératogénicité : non tératogène

Toxicité pour la reproduction : toxique pour les organes sexuels masculins (testicules, épididyme)

Effets locaux : irritant pour la peau et les yeux, aucune sensibilisation [3, 4, 8]

Effets toxiques : foie, CNS aux fortes doses.

DONNEES TOXICOLOGIQUES :

TD (faible) Subchronique, orale : 18 mois, rat (oral) NOAEL=12.7 mg/kg/j, [3] Aucune tumeur observée
LOAEL = 50 mg/kg-j (rat, CNS et foie, 28jours) [3]
chien, 90 jours, NOAEL=11mg/kg/j [3]

TD(faible) Aiguë, orale : -

LD_{50}, Orale : 10 000 mg/kg pc (rat) [1, 3, 4], 11 000 mg/kg (souris) [1, 3, 4]

TD (faible) Aiguë, cutanée : -

LD_{50}, Cutanée : > 10 000 mg/kg pc (lapin) [3]
LC_{50} , inhalation : 100 mg/m^3 air (rat) [3]

TD (faible) Cancérogénicité : 2 rat carcinogenicity studies were negative at dose levels of o, 5, 15, 50 mg/kg/d (female) and 0, 4, 12, 40 mg/kg/d (male). No tumours developed.

TD(faible) Tératogénicité : rat (oral, gavage), issue fatale mais pas d'effets tératogènes, NOAEL de 93,2 mg/kg/j [3, 6]

TD(faible) Reproduction et toxicité : OECD 421 reprod. Criblage : rat (53 jours),
NOAEL= 12,5 mg/kg/j (effets sur les testicules et l'épididyme) [3, 7]

Mutagénécité chez les bactéries : non mutagène [3, 5]
Mutagénécité cellules animales : non clastogène [3]
Mutag. "in vivo" : -

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE :

VTR à seuil de dose

VTR orale à seuil : aucune DJT orale n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu. Par conséquent, le GIDRB a calculé cette valeur sur la base de données toxicologiques existantes.
DJT orale (à seuil provisoire) = 0,012 mg/kg/j (par GIDRB) [10]
Basé sur un NOAEL subchronique général = 12,5 mg/kg/j, et en utilisant un SF de 1000 (10 pour l'extrapolation interespèces, 10 pour les sous-populations humaines sensibles, 10 pour extrapolation temporelle)

VTR dermale à seuil de dose : aucune DJTdermale n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu..

La DJT orale proposée par le GIDRB est basée sur des données toxicologiques adaptées, montrant un NOAEL = 12,5 mg/kg/j. Le facteur d'incertitude adopté (SF =1000) conduit à une VTR très sécuritaire

Aucune VTR dermale n'a été établie par une autorité compétente, et l'on ne dispose pas de données toxicologiques adaptées pour établir une telle valeur.

Aucune VTR inhalation n'a été publiée ; la substance n'est pas volatile et n'a pas été prise en compte dans l'exposition par inhalation.

VTR sans seuil de dose

Aucune VTR sans seuil de dose n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu. La substance ne présente pas de potentiel génotoxique et carcinogène.

DONNEES ECOTOXICOLOGIQUES:

LC_{50}, Poisson :	>5 mg/l (96 h) / NOEC(96h) = 5 mg/l [3]
LC (faible), Poisson :	-
LC_{50}, Daphnie :	>4.8 mg/l (48h) / NOEC(48h)= 4,8 mg/l [3]
LC(faible), Daphnie :	NOEC = 0,34 mg/l (21 jours reproduction) [3]
EC_{50}, Algues :	> 5 mg/l (72h) / NOEC (72h) = 1,3 mg/l [3]
EC_{50}, Bactéries :	> 100 mg/l.
Bio-, photodégradation :	Photodégrad. T/2= 3,141 h [3] Non biodégradable (0% pour 28 j) [3, 4]
Bioaccumulation:	BCF = 23-125 (poisson, 8 semaines) [3]
PNECeau	NOEC= 0,34 mg/l, SF=50, PNEC = 0,0068 mg/l (OECD-SIDS) [3]

RÉFÉRENCES :

(1) CHEMIDPLUS (119-47-1 : http://chem.sis.nlm.nih.gov/ chemidplus /ProxyServlet ?objectHandle=DBMaint&actionHandle =default&nextPage =jsp/chemidlite /ResultScreen.jsp&TXTSUPERLISTID =000119471

(2) Takagi, A. et al. (1994). Acute, subchronic and chronic toxicity studies of a synthetic antioxidant, 2,2'-methylenebis(4-methyl-6-tert-butylphenol) in rats. Toxicol. Sci. 19 (2), 77-88. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez /query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=8072042 &itool=iconabstr&query_hl=1&itool=pubmed_docsum

(3) OECD-SIDS Document on 6,6'-di-tert-butyl-2,2'-methylenedi-p-cresol. UNEP Publication.

(4) Toxnet HSDB : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r ?dbs+hsdb :@term+@rn+@rel+119-47-1

(5) TOXNET CCRIS: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r ?dbs+ccris:@term+@rn+119-47-1

(6) Tanaka et al: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed &cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=1364361&query_hl=3&itool=pub med_docsum

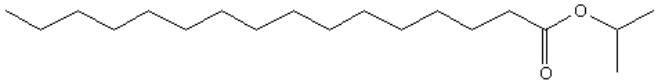
(7) Japanese authorities: http://wwwdb.mhlw.go.jp/ginc/cgi-bin/db1_ search.pl?CAS=119-47-1&MID=72

(8) CSST: Advastab 405: http://www.reptox.csst.qc.ca/Produit.asp?no_produi t=135004&nom=ADVASTAB+405&incr=0

(9) IUCLID Data Set on 119-47-1: (2000)

(10) INCHEM ORG : SIDS docuement on 119-47-1 : http://www.inchem.org/documents/sids/sids/119471.pdf. / 6,6'-DI-TERT-BUTYL-2,2'-METHYLENEDI-P-CRESOL CAS N°: 119-47-1

11.8. Isopropyl palmitate



Formule chimique	N°CAS	Toxicité
$C_{19}H_{38}O_2$	142-91-6	Non toxique

SYNONYMES :

Acide acétique, octadécylester,
acide hexadécanoïque, 1-méthyléthylester.

UTILISATION :

Répulsif contre les insectes, adjuvant en parfumerie et en cosmétique.

OCCUPATIONAL EXPOSURE LIMITS:

Pas de limites d'exposition professionnelle établie par une autorité de réglementation.

CLASSIFICATION AND LABELLING :

Aucune classification n'a été réalisée ni aucun étiquetage proposé par une autorité de réglementation.

GRANDEURS PHYSICO-CHIMIQUES CARACTERISTIQUES ET COMPORTEMENT ENVIRONNEMENTAL

Solubilité	< 1 mg/l (25 °C)
Masse molaire	410,73
Densité/eau	0,84 g/cm^3

Point de fusion	13,5 °C
Point d'ébullition	160 °C (2mmHg)
Pression de vapeur	5,6.10-^{5} mm Hg at 25 deg C
Coefficient de partition	log Pow = 8,16 (calculé)
SMILES Code	O=C(OC(C)C)CCCCCCCCCCCCCCC
Bio/photodégradation	Biodégradable
Bioaccumulation	Non bioaccumulable (BCF = 53).

TOXICOLOGIE :

Cancérogénicité : non cancérogène

Mutagénécité : non mutagène

Tératogénicité : -

Toxicité pour la reproduction : aucun effet toxique sur la reproduction

Effets locaux : irritant pour la peau, non irritant pour les yeux, aucune sensibilisation

Effets toxiques : non toxique

VALEURS TOXICOLOGIQUES :

TD(faible) Subchronique, orale : -
TD(faible) Aiguë, orale : -

LD_{50}, Orale : > 2 000 mg/kg pc (rat)
LD_{50}, i.p. : 100 mg/kg (souris)

TD(faible) Aiguë, cutanée : -

LD_{50}, Cutanée : > 2 000 mg/kg pc (rat)

TD (faible) Cancérogénicité : -
TD (faible) Tératogénicité : -

Mutagénécité chez les bactéries : non mutagène
Mutagénécité cellules animal es : non clastogène (SAR)
Mutag. "in vivo" : -

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE :

Aucune DJT ou ERU n'a été déterminée, du fait du manque de donnée et de la faible toxicité apparente du composé.

Le palmitate d'isopropyl est utilisé comme adjuvant en cosmétique. Il est non toxique.

Par conséquent, il ne sera pas inclus dans l'étude des risques sanitaires pour l'homme.

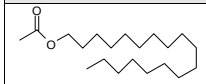
DONNEES ECOTOXICOLOGIQUES :

LC_{50}, Poisson :	> 100 mg/l
LC (faible), Poisson :	-
LC_{50}, Daphnie :	> 100 mg/l
LC (faible), Daphnie :	-
EC_{50}, Algues :	> 100 mg/l
EC_{50}, Bactéries :	> 100 mg/l
PNECeau	LC50 > 100mg/l, SF = 1000, PNEC = 0,1 mg/l.

RÉFÉRENCES :

http ://chemfinder.cambridgesoft.com/result.asp
http ://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~AAA0eaGsx :1
http ://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~AAAZZaqYA :9
http ://esc.syrres.com/interkow/interkow.exe?CAS=142-91-6

11.9. Octadécylacétate

Formule chimique	N°CAS	Toxicité
 $C_{20}H_{40}O_2$	822-23-1	-

SYNONYMES :

Acide acétique, octadécylester
Acétate de stéaryle

UTILISATION :

Produit naturel issu des plantes, phéromones chez les animaux, biocide, utilisé en cosmétique. Il existe chez de nombreuses espèces d'insectes sous forme de phéromone (chimioattractif) [1]

LIMITES D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE :

Pas de limites d'exposition professionnelle pour l'octadécylacétate.
ACGIH TLV (TWA) for Mg-Stearate : 10 mg/m^3 air (2001) [8]
NIOSH TLV (TWA) 10 mg/m^3 air (stéarate de zinc, [11]

CLASSIFICATION ET ETIQUETAGE :

Pas de classification proposée par une agence de réglementation ou un organisme reconnu.
ACGIH: Le stéarate de méthyle n'est pas classifiable comme carcinogène humain (A.4). 2005

GRANDEURS PHYSICO-CHIMIQUES CARACTERISTIQUES ET COMPORTEMENT ENVIRONNEMENTAL

Solubilité	$3{,}69.10^{-4}$ mg/l [5]
Masse molaire	312,53 [4]
Densité/eau	-
Point de fusion	34,5 °C [3]
Point d'ébullition	-
Pression de vapeur	~2,5 E-05 (basé sur méthylstéarate, [14])
log Pow	8,72 (calculé) [2]
Constante de Henry :	2,5 E-02 atm-m3/mole [14]
SMILES Code	CCCCCCCCCCCCCCCCCCCOC(=O)C

TOXICOLOGIE :

On ne dispose que de peu de données sur cette substance naturelle. Certaines données proviennent des substances étroitement apparentées telles que l'éthyl-stéarate ( ), le stératae de sodium (822-16-2) et le méthyl-stéarate.

Le stéarate, son alcool et son acide sont présents dans les végétaux et chez les animaux, chez un grand nombre d'espèces et fait partie de notre alimentation quotidienne. La substance est pratiquement non toxique, facilement digestible et présente une faible pression de vapeur, ce qui rend son inhalation assez improbable. De plus, l'absorption dermique est négligeable [5].

Le stéarate d'érythrocine est utilisé comme médicament antibactérien intestinal, le stéarate étant la substance véhicule ; les doses quotidiennes cumulées ne doivent pas dépasser 4000 mg/personne (dose habituelle : 1000 mg/personne/jour)[7, 13].

Cancérogénicité : non cancérogène (SAR)

Mutagénécité : non mutagène

Tératogénicité : non tératogène (SAR)

Toxicité vis à vis de la reproduction : aucun effet toxique sur la reproduction

Effets locaux : irritant cutané et oculaire (SAR).[5]

Effets toxiques : vomissement comme pour les savons [5]

DONNEES TOXICOLOGIQUES :

TD (faible) Subchronique, orale :	6 mois, rat (orale via la nourriture) 100, 200, 500, 1000 mg/kg pc. Aucun effet secondaire, NOAEL = 1000 mg/kg/j [9] pour l'ascorbylstéarate Rats recevant 0,3% d'acide stéarique dans la nourriture [=150 mg/kg/j] pendant 209 jours, pas de signe observé de toxicité après examinen [12]
TD(faible) Aiguë, orale :	> 1 000 mg/kg pc (rat) [5]
LD_{50}, Orale :	> 5000 mg/kg (rat) [5]
TD (faible) Aiguë, cutanée :	-
LD_{50}, Cutanée :	> 2 000 mg/kg pc (rat) [5]
TD (faible) Cancérogénicité :	non carcinogène (ascorbylpalmitate administré pendant 2 ans à des rats [9]
TD(faible) Tératogénicité :	-
Mutagénécité chez les bactéries :	Non mutagène
Mutagénécité cellules animales :	Non clastogène (SAR).
Mutag. "in vivo" :	pas de donnée disponible
Recommandation IPCS INCHEM :	On estime acceptable une absorption quotidienne de 0-1,25* mg/kg pc chez l'homme. [9] Comme l'ascorbyl-palmitate ou stéarate, le Ca-stéarate est utilisé en additif alimentaire direct. Son métabolite primaire, l'acide stéarique (le même que pour l'acétylstéarate)

L'acide stéarique dans l'alimentation humaine est constitué de 0,02 – 1.2 % d'acide stéarique et de composés apparentés [12]

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE :

Aux faibles concentrations (µg/l), il semble raisonnable de considérer l'acétate d'octadécyle comme non toxique; il n'est donc pas inclus dans l'étude des risques sanitaires pour l'homme.

VTR à seuil de dose

DJT orale à seuil : aucune DJT orale (à seuil) n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu. A titre indicatif, le GIDRB a calculé une telle valeur sur la base des données disponibles.
DJTorale (à seuil) provisoire = 1 mg/kg/j (par GIDRB)
Basé sur une étude de toxicité orale de 6 mois chez le rat avec un NOAEL= 1000 mg/kg/j et en utilisant un SF=1000 (10 pour l'extrapolation interespèces, 10 pour les sous-populations humaines sensibles, 10 pour l'extrapolation temporelle).

DJT dermale à seuil : aucune DJT dermale (à seuil) n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.

DJT inhalation à seuil : aucune DJT dermale (à seuil) n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu :

La substance n'est pas prise en compte dans l'EDR en raison de sa très faible toxicité.

VTR sans seuil de dose

Aucune DJT sans seuil (orale, dermale, inhalation) n'a été établie par une autorité de réglementation compte tenu du fait que le composé n'est ni mutagène ni carcinogène.

DONNEES ECOTOXICOLOGIQUES :

LC_{50}, Poisson :	0,012 mg/l(ECOSAR)
LC(faible), Poisson :	-
LC_{50}, Daphnie :	0,00019 mg/l (ECOSAR)
LC(faible), Daphnie :	-
EC50, Algues :	0,0012 mg/l (ECOSAR)
EC_{50}, Bactéries :	mg/l
Bio-, photodégradation :	photosensible dans l'air et l'eau [6] Rapidement biodégradable
Bioaccumulation :	faible accumulation (l'hydrolyse de l'ester est rapide). BCF= 30-80 (SAR)
PNECeau:	0,00002 mg/l (SF=10), basé sur toxicité pour les daphnies.

REFERENCES :

(1) The Pherolist : http://www.nysaes.cornell.edu/pheronet/cpds/18ac.html

(2) SYRRES: http://esc.syrres.com/interkow/interkow.exe?CAS=822-23-1

(3) CHEMIDPLUS : http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/ProxyServlet ?objectHandle=DBMaint&actionHandle=default&nextPage=jsp/chemidlite/ResultScreen.jsp&TXTSUPERLISTID=000822231

(4) PUBMED : http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/ summary.cgi?sid=212152

(5) CHEMIDPLUS Ethylstearate: http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/ProxyServlet?objectHandle =DBMaint&actionHandle=default&next Page=jsp/chemidlite /ResultScreen.jsp&TXTSUPERLISTID=000111615

(6) Sodium Stearate: CHEMINFO: http://www.intox.org/databank/documents/chemical/sodstear/cie526.htm

(7) DRUGLIB: http://www.druglib.com/druginfo/erythrocin-stearate/

(8) Magnesium Stearate; ILO-IPCS: http://www.ilo.org/public/english/protection/safework /cis/products/icsc/dtasht/_icsc14/icsc1403.htm

(9) Ascorbyl stearate: IPCS INCHEM, WHO Food Additives Series No. 5 (1974): http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v05je21.htm

(10) MSDS, Zinc stearate: http://ptcl.chem.ox.ac.uk/MSDS/ZI/zinc_stearate.html

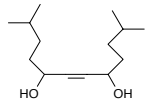
(11) NIOSH, Zinc stearate: http://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0676.html

(12) National Organic Standards Board Technical Advisory Panel (TAP) ReviewCompiled by University of California Sustainable Agriculture Research and Education Program (UC SAREP), for the USDA National Organic Program, September 4, 2002 Page 1 of 11. Calcium Stearate Processing Sept. 04, 2002

(13) TheMedicinenet: http://www.themedicine.net/drugs/erythrocin-stearate.html

(14) TOXNET HSDB Methylstearate; http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~6n17CE:1

11.10. Surfinol

Formule chimique	N°CAS	Toxicité
 $C_{14}H_{26}O_2$	126-86-3	Pas de toxicité specifique, Toxique pour l'environment

SYNONYMES :

2,4,7,9-tétraméthyl-5-décyne-4,7-diol
5-décyne-4,7-diol, 2,4,7,9-tétraméthyl-
1,4-diisobutyl-1,4-diméthylbutynediol
SURFYNOL 104
2,4,7,9-tétraméthyl-5-décyne-4,7-diol

UTILISATION :

Détergent non ionique en poudre ou liquide (en fonction de la température), doté de propriétés anti-mousse.

Utilisation principale : agent mouillant et anti-mousse. Utilisé également pour solutions de rinçage [(2)].

Il est utilisé dans de nombreux produits domestiques et dans des formulations destinées à l'agriculture.

LIMITES D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE :

Pas de limites d'exposition professionnelle définies par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.

CLASSIFICATION ET ETIQUETAGE :

Pas de classification proposée par une agence de réglementation ou un organisme reconnu.

GRANDEURS PHYSICO-CHIMIQUES CARACTERISTIQUES ET COMPORTEMENT ENVIRONNEMENTAL

Solubilité	1700 mg/l (20°C) [(4)]
Masse molaire	226,12 [(2)]
Densité/eau	
Point de fusion	54-55 °C [(4)]
Point d'ébullition	262-263 °C [(4)]
Pression de vapeur	0,0062 – 0,007 hPa (at 20°C) [(4)]
log Pow	2,8 – 3,3 [(3, 4)]
Constante de Henry :	8.58483E-007 Atm-m3/mol [(4)]
pKa Dissoc. Constant	
Formule brute	CC(C)CC(C)(C#CC(C)(CC(C)C)O)O [(3)]

TOXICOLOGIE :

Cancérogénicité : pas de donnée disponible

Mutagénécité : non mutagène

Tératogénicité : non tératogène

Toxicité pour la reproduction : non toxique pour la reproduction

Effets locaux : irritant cutané et oculaire [(4)]

Effets toxiques : Effets sur le foie et le SNC [(4)]

DONNEES TOXICOLOGIQUES :

TD(faible) Subchronique, orale : étude de 28 jours, orale, dans la nourriture avec 625, 1250, 2500 et 5000 ppm : NOAEL=5000 ppm (= ~333 mg/kg/j) [(4)]
étude de 130 jour chez le chien, orale, avec 200, 250, 300 mg/kg/j (capsules) : LOAEL= 200 mg/kg/j
(convulsions, tremblements, augmentation du poids du foie [(4)]

TD(faible) Aiguë, orale : -

LD_{50}, Orale :	500 mg/kg (rat) [4]
TD(faible) Aiguë, Cutanée :	
LD_{50}, Cutanée :	> 2000 mg/kg (rat) [4] > 1000 mg/kg (lapin) [4]
LC_{50}, Inhalation :	20'000 mg/m3 air (1 heure) [4]
TD (faible) Cancérogénicité :	
TD(faible) Tératogénicité :	étude de 1-gén. pour la repro. (voir ci-dessous :
	pas d'effet sur le développement des descendants [4]
Toxicité vis-à-vis de la Reproduction : 500,	étude de 1-gen. repro (rat, orale) avec 1000 % 2000 mg/kg/j (135 jours): NOAEL (parent & descendants) = 500 mg/kg/j (effets: poids corporel, augmentation du poids du foie, pas d'effet sur la reproduction et la fertilité [4]
Mutagénécité chez les bactéries :	Test de Ames : négatf [4]
Mutagénécité cellules animales : CHO : négatif [4]	Aberration chrom. dans les cellules
Mutag. "in vivo" :	-

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE :

VTR à seuil de dose

VTR orale à seuil : aucune DJT orale (à seuil) n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu : par conséquent, le GIDRB a calculé une valeur sur la base des données disponibles.
<u>DJTorale provisoire = 0,50 mg/kg/j</u> (par GIDRB, 2007)
Basé sur une étude de reproduction sur une génération, durant 135 jours, avec un NOAEL=500 mg/kg/j et en appliquant un SF=1000 (10 pour l'extrapolation interespèces, 10 pour les sous-populations humaines sensibles, 10 pour l'extrapolation temporelle et l'absence de données de carcinogénicité)

VTR dermale à seuil :
Aucune DJT dermale (à seuil) n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu :.

VTR inhalation à seuil :
Aucune DJT dermale (à seuil) n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu :

La VTR orale proposée par le GIDRB est retenue dans l'évaluation des risques. Elle est basée sur une étude jugée de qualité adaptée. L'application d'un facteur d'incertitude SF=100 la rend très sécuritaire.

Aucune VTR dermale n'a été établie par une autorité compétente, et l'on ne dispose pas de données toxicologiques adaptées pour établir une telle valeur.

Aucune VTR inhalation n'a été publiée, et le GIDRB n'a pas calculé de valeur en l'absence de données adaptées et compte tenu de la faible volatilité de la substance.

VTR sans seuil de dose

Aucune DJT sans seuil (orale, dermale ou inhalation) n'a été établie par une autorité de réglementation compte tenu du fait que le composé n'est ni mutagène ni carcinogène.

DONNEES ECOTOXICOLOGIQUES :

LC_{50}, Poisson :	36 mg/l (96 h) [4]
LC(faible), Poisson :	-
LC_{50}, Daphnie :	88 mg/l (48 h) [4]
LC(faible), Daphnie :	-
EC_{50}, Algues :	15 mg/l (72 h) [4]
EC(faible), Algues :	1,8 mg/l / NOEC = 1 mg/l [4]
EC_{50}, Bactéries :	840 mg/l (3 heures) [4]
Bio-, photodégradation :	Demi-vie de photodégrad. : t/2= 3,02 h [4] Non facilement biodégradable (15,7% en 28 j)[4]
Bioaccumulation :	
Stabilité dans l'eau :	> 1 an (à 25°C) à tous pH [4]

PNECeau	0,15 mg/l (GIDRB), basé sur la valeur EC50 des algues, et en appliquant un SF=100 (10 pour l'absence de données chroniques et 10 pour l'absence de NOECs)

REFERENCES :

(1) CHEMIDPLUS: http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus /ProxyServlet?objectHandle=DBMaint&actionHandle=default&nextPage=jsp/chemidlite/ResultScree.jsp&TXTSUPERLISTID=000126863

(2) TOXNET HSDB : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+hsdb:@term+@rn+@rel+126-86-3

(3) PUBCHEM : http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary /summary.cgi?sid=173428

(4) US High Production Volume Chemical : http://iaspub.epa.gov/oppthpv/quicksearch.display?pChem=100400

11.11. 1,4-dioxane

Formule chimique	N°CAS	Toxicité
$C_4H_8O_2$	123-91-1	Non génotoxique, carcinogène, effets sur le foie et les reins, peut entraîner des défaillances du système nerveux central.

SYNONYMES :

1,4-diéthylène-dioxyde,
1,4-dioxacyclohexane
Diéthylène-éther
p-dioxane
Tétrahydro-1,4-dioxane

UTILISATION :

Agent déshydratant ; solvant polaire miscible dans l'eau et dans la plupart des solvants organiques. Solvant utilisé également dans les produits domestiques tels que les composants automobiles et les adhésifs.

Utilisé comme solvant dans les cosmétiques, déodorants. De plus, il est utilisé comme solvant pour l'extraction des graisses et huiles végétales et animales.[4]

Il est également utilisé comme stabilisant du 1,1,1-trichloroéthane [4]

LIMITES D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE :

ACGIH TLV (TWA) :	20 ppm (= 72 mg/m^3 air) A3, foie, reins (2001)
Valeur MAK Allemagne :	73 mg/m^3 air. Carcinogène cat. 4 (2003) Une exposition humaine habituelle à 40 g/m^3 air, pendant un jour est de 420 mg/personne [4]
Danemark (8h-TWA):	10 ppm (= 35 mg/m^3 air) (1996) [4]
RU (8h-TWA):	25 ppm (= 90 mg/m^3 air) (HSE, 1996) [4]
NIOSH (plafond recommandé) :	1 ppm (= 3.6 mg/m^3 air)

CLASSIFICATION ET ETIQUETAGE :

UE :	F; R11-19 Carc. Cat. 3; R40 Xi; R36/37 R66 (28ème ATP) [4]
IARC:	Groupe 2B carcinogène pour l'animal (1999) [4, 5]
US EPA:	Groupe B2 carcinogène

GRANDEURS PHYSICO-CHIMIQUES CARACTERISTIQUES ET COMPORTEMENT ENVIRONNEMENTAL

Solubilité	10^6 mg/l (20°C) [1]
Masse moléculaire :	88,1051 gm/cm^3
Densité/eau	1,034 gm/cm3 [4]
Point de fusion	11,8 °C [1,4]
Point d'ébullition	101,5 °C [1,4]
Pression de vapeur	38,1 mm Hg (25°C) [1]/ 40 hPa (20°C) [4]
log Pow	-0,27 [1, 6]
Constante de Henry :	4,80 E-06 atm-m^3/mole (25°C) [1]
pKa Dissoc. Constant	-2,92 [6]
Formule brute	C1COCCO1
1ppm	3,54 gm/cm3 [6]
Densité de vapeur	3,6 mg/m^3 air [4]
Demi-vie atmosphérique	3,9 h [6]

TOXICOLOGIE :

L'absorption du 1,4-dioxane est rapide par voie orale et inhalation et moins efficace par voie dermique. En 48 h, la majeure partie du matériau absorbé est éliminée par voie urinaire ou expirée en CO_2 [4] . La demi-vie plasmatique du 1,4-dioxane est de 1,5 heures après inhalation [4]

Plusieurs métabolites ont été identifiés chez les rongeurs. Chez l'homme, la majeure partie du 1,4-dioxane inhalé est métabolisée pour former l'acide β-hydroxyéthoxy-acétique (HEAA). [4]

Cancérogénicité :	carcinogène chez les rongeurs, pas de signe d'induction de tumeur chez l'homme dans des études épidémiologiques [4, 7] On pense que le 1,4-dioxane favorise les tumeurs, mais ne les induit pas. [4] non carcinogène par inhalation [4]
Mutagénécité :	non génotoxique selon l'UE [4]
Tératogénicité :	non tératogène
Toxicité vis à vis de la reproduction :	non toxique pour la reproduction
Effets locaux :	Légèrement irritant pour la peau et les yeux[4] Non sensibilisant pour la peau [4]
Effets toxiques :	Lésions rénales et hépatiques. Effets sur le SNC

DONNEES TOXICOLOGIQUES :

TD(faible) Subchronique, Orale :	étude orale sur 13 semaines (eau) chez la souris: NOAEL=170 mg7kg/j, (effets sur le foie et le système olfactif) [4] Effets sur le SNC à haute dose. étude de 13 semaines chez le rat (eau potable) : foie et reins et effets sur le système olfactif. NOEL= 10 mg/kg/j [4], étude par inhalation de 2 ans chez le rat : 108 mg/kg/j, basé sur pc=400g, 400 mg/m3 dioxane, 7h/j exposition, 5j/semaine, 100% absorption, 240 ml(taux de respiration min. Cette dose = NOAEL. [4]
TD(faible) Aiguë, orale :	
LD_{50}, Orale :	4200 mg/kg pc (rat) [1,4] 2000 mg/kg (lapin) [1] 5300 mg/kg (souris) [1] 2000 mg/kg (chat) [1]
TD(faible) Aiguë, cutanée :	

LD_{50}, Cutanée :	7600 mg/kg (lapin) [1,4]
LC_{50}, Inhalation :	46000 mg/m^3 air (rat, 2 h) [1,4] 37000 mg/m^3 air (souris, 2 h) [1]
TCfaible, inhalation :	5500 ppm / 1min [1](470 ppm (3 jours) [1] 44000 mg/m^3 air (chat, 7 h) [1] 72 mg/m^3 (2 h) = NOEL pour l'homme [2]
TD (faible) Cancérogénicité :	étude de 104 semaines chez le rat (eau potable) : carcinomes hépatocellulaires. NOAEL= 9,6-19 mg/kg/j : carcinogène [4,8,10] étude de 104 semaines chez la souris (eau potable : effets sur le foie, poids corporel, mortalité. Carcinomes hépatocellulaires accrus chez les deux sexes. Effets sur les organes reprod LOAEL= 66 mg/kg/j: carcinogène [4,8, 10] étude de 104 semaines par inhal. chez le rat: NOAEL= 400 mg/m^3 air pour lésions néoplasiques [4]
TD(faible) Tératogénicité :	non tératogène chez le rat à des doses jusqu'à 1000 mg/kg , NOAEL= 517 mg/kg/j [4]
Toxicité pour la reproduction :	non toxique pour la reproduction [12]
Mutagénécité chez les bactéries :	Test de Ame : négatif [3, 4]
Mutagénécité cellules animales :	Test lymphomes chez la souris : négatif [3] Test aberration chrom. : négatif [3] Test SCE : équivoque [3] Test transformation cell.: négatif [11] Lésion ADN : positif [4]
Mutag. "in vivo" :	Micro-noyaux, souris micronucleus: équivoque [4] Test létal dominant : négatif UDS chez le rat hépatocytes: négatif [4]

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE :

VTR à seuil de dose

VTR orale à seuil :
DJTorale = 0,1 mg/kg/j (ATDSR, chronique MRL, 2004)
Basé sur NOAEL = 9,6 mg/kg/j d'une étude de carcinogénicité chez le rat avec l'eau potable, SF= 100 (10 pour l'extrapolation interespèces, 10 pour les sous-populations humaines sensibles), (effets hépatiques, Kociba et al., 1974)

VTR dermale à seuil : aucune VTRdermale n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.

VTRinhalation (à seuil) = 3 mg/m^3 air (ATDSR, chronique MRL, 2004)
Basé sur une étude de 2 ans par inhalation chez le rat avec ajustement en fonction du temps NOAEL= 83 mg/m^3, et SF=30, (2,766 mg/m^3). Effets hépatiques chez le rat, (Torkelson et al, 1974).

La DJT orale de l'ATSDR est retenue pour les calculs ; les données de base sont adaptées et le facteur d'incertitude est jugé suffisant.

Aucune VTR dermale n'a été établie par une autorité compétente, et l'on ne dispose pas de données toxicologiques adaptées pour établir une telle valeur.

La VTR inhalation de l'ATSDR est retenue pour les calculs ; les données de base sont adaptées.

VTR sans seuil de dose

Voie orale:
ERUoral = 0,011 (mg/kg/j)$^{-1}$ (IRIS US EPA, RAIS) [9, 13]
Risque unitaire, oral (IRIS, US EPA) : 3,1.10^{-10} (mg/L)$^{-1}$ eau (1991)
Basé sur une étude de 2 ans, sur l'eau potable avec NOAEL= 9,6 mg/kg/j,
Risque de cancer particulier 10^{-6} : 3 µg/l eau pendant toute la vie [9]
NSF Intl. oral RSD (risque de cancer) : 9,1.10^{-4} mg/kg/j (pour l'eau potable) (US-RPA, 1988):
Tumeurs nasales dans l'étude NCI, 1978
facteur de pente oral : 2,7.10^{-2} (mg/kg/j)$^{-1}$ (OEHHA, 1989)

Voie dermale :

ERU dermal = 1,38.10^{-2} (mg/kg/j)$^{-1}$ (RAIS)

VTR inhalation sans seuil :

ERU inhalation : 7,7.10^{-3} (mg/m^3)$^{-1}$ (OEHHA) [9]

Pour la carcinogénicité
TD50: 204 mg/kg/j (souris, tumeurs hépatiques) [15]
Risque particulier de cancer de : 10^{-4}: 0,041 mg/kg/j
Risque particulier de cancer de :. 10^{-5}: 0,004 mg/kg/j
Risque particulier de cancer de : 10^{-6}: 0,0004 mg/kg/j
(base de données de puissance carcinogène, Berkeley)

L'ERU oral retenu pour les calculs est celui de l'ES-EPA, qui est basé sur le risque unitaire eau potable.

L'ERU dermal cité par le RAIS semble transposé à partir de l'ERU oral de l'US-EPA en utilisant le facteur d'absorption gastro-intestinal. Seul ERUdermal disponible, il est retenu pour les calculs de risques.

L'ERU inhalation de l'OEHHA est retenu dans l'évaluation des risques, bien que les données de base et les calculs effectués ne soient pas clairement indiqués.

DONNEES ECOTOXICOLOGIQUES :

LC_{50}, Poisson :	6700 mg/l (96h) [4] 10800 (96h) [4]
LC(faible), Poisson :	test sur 33 jours : NOEC= > 103 mg/l [4]
LC_{50}, Daphnie :	4700 mg/l 24h) [4]
LC(faible), Daphnie :	
EC_{50}, Algues :	NOEC=5600 mg/l (8 jours) [4] NOEC= 575 mg/l (Microcystis aeruginosa)
EC50, Bactéries :	NOEC= 2700 mg/l (16 h) [4]
EC50,Plantes terrestres :	-
Bio-, photodégradation :	Photo-oxydation: 3,4 h [4] Non rapidement biodégradable [4]
Bioaccumulation :	BCF = 0,2 – 0,7 (non accumulation) [4]
Demi-vie dans l'eau :	672 heures [6]
Demi-vie dans le sol :	>800 heures [6]
PNECeau	57,5 mg/l (SF= 10) [4] (algues, NOEC)
PNECsol/sédiment	43,3 mg/kg (EUSIS calculé) [4]

Résidus dans l'eau potable :	0,01 – 0,5 µg/l [4] en Allemagne
Conc. air ambiant (USA)	0,1 – 0,4 µg/ m^3 air [4]

Exposition consommateur par shampooing :0.92 µg/kg pc/jour (calculé) [4]

REFERENCES :

(1) CHEMIDPLUS: http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus /ProxyServlet ?objectHandle =DBMaint&actionHandle=default&nextPage=jsp/chemidlite /ResultScreen.jsp&TXTSUPERLISTID=000123911

(2) Ernstgard, L. et al. (2006) Acute effects of exposure to vapours of dioxane in humans. Hum. Exper. Toxicol. 25(12), 723-729. http://www.ncbi.nlm.nih.gov /entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=17 286150&itool=iconabstr&query_hl=1&itool=pubmed_docsum

(3) NTP studies : http://ntp-apps.niehs.nih.gov/ntp_tox/index.cfm ?fUTILISATIONaction=ntpsearch.searchresults&searchterm=123-91-1

(4) EU RIK ASSESSMENT Report on 1,4-Dioxane (vol. 21) 2002: http://ecb.jrc.it/DOCUMENTS/Existing-Chemicals/RISK_ASSESSMENT /REPORT /dioxanereport038.pdf

(5) IARC Monograph no-71 (1999): http://monographs. iarc.fr /ENG/Monographs/vol71/volume71.pdf

(6) IUCLID 1,4-Dioxane: http://ecb.jrc.it/esis/index.php ?GENRE=CASNO &ENTREE=123-91-1. http://ecb.jrc.it/IUCLID-DataSheets/123911.pdf

(7) NTP report on carcinogens: http://ntp.niehs.nih.gov /ntp/roc/eleventh/profiles/s080diox.pdf

(8) NTP TR-80 (1978): http://ntp-apps.niehs.nih.gov/ntp_tox /index.cfm ?fUTILISATIONaction=abstracts.abstract&chemical_name=1%2C4-Dioxane &cas no=123-91-1&study_no=C03689B&test_type=Long-Term&study length =2%20Years &abstract_url=0703C9B2-9F3B-C96D-D7039F6B47F18098 &next =longtermbioassaydata.datasearch

(9) ROXIC air pollutants: http://www.epa.gov/ttn/atw/hlthef/dioxane.html

(10) TOXNET CCRIS: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search /r?dbs +ccris:@term+@rn+123-91-1

(11) TOXNET GENE: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+genetox:@term+@rn+@rel+"123-91-1

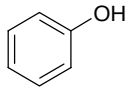
(12) TOXNET HSDB: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+hsdb:@term+@rn+@rel+123-91-1

(13) TOXNET IRIS: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+iris:@term+@rn+123-91-1

(14) ITER: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs +iter :@term+ @rn+@rel+"123-91-1"

(15) Carcinogen Potency database: http://potency.berkeley.edu/chempages/1%2C4-DIOXANE.html

11.12. Phénol

Formule chimique	N°CAS	Toxicité
 C_6H_6O	108-95-2	Neurotoxique, immunotoxique, toxique hépatique et rénal et effets sur la rate et la moelle osseuse, corrosif.

SYNONYMES :

Acide carbolique
Hydroxybenzène
Acide phénylique

UTILISATION :

Le phénol est un produit de départ pour la production de résines phénoliques, de bisphénol A, de caprolactame, de chlorophénols et de plusieurs alkylphénols et xylénols. Le phénol est également utilisé dans les désinfectants et les antiseptiques. Il a également été détecté dans les gaz d'échappement automobiles et les fumées de tabac[5, 8]

Le phénol est également présent dans les produits de soin personnels comme bactéricide. Le phénol est présent dans les végétaux et les animaux sous forme de produits de dégradation de molécules aromatiques supérieures[13]

CLASSIFICATION ET ETIQUETAGE :

UE :	Muta. cat. 3; R68 T; R23/24/25 Xn; R48/20/21/22 C; R34
IARC :	Le phénol n'est pas classifiable du point de vue de sa carcinogénicité pour l'être humain (Groupe 3).[5]
US EPA:	Cancer Cat. D, non classifiable comme carcinogène pour l'homme

Allemagne (classe de dangerosité pour l'eau) : 2

LIMITES D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE :

NIOSH REL (TWA) :	5 ppm (=19 mg/m^3 air) (2005)
OSHA PEL (TWA) :	5 ppm (2005)
Allemagne TRGS 900:	2 ppm (=7,8 mg/m^3 air) (2006)
Valeur MAK Suisse (TWA), UK:	5 ppm (= 10 mg/m^3 air (2007)
France (VME) :	19 mg/m^3 air (2004)

GRANDEURS PHYSICO-CHIMIQUES CARACTERISTIQUES ET COMPORTEMENT ENVIRONNEMENTAL

Solubilité	82800 mg/l (25°C) [1]
Masse moléculaire :	94,11 gm/cm3 [3]
Densité/eau	1,06 – 1,071 gm/cm3 (25°C) [2]
Point de fusion	40,9 °C [1, 2]
Point d'ébullition	181,8 °C [1, 2]
Pression de vapeur	0,35 mm Hg (25°C) [1], 47 Pa (20°C) [2]
log Pow	1,46 [1, 2]
Constante de Henry :	3,33 E-07 atm m^3/mole (25°C) [1]
pKa Constante de dissoc.	9,994 (25°C) [1]
Formule brute	c1(ccccc1)O
1ppm	3,85 mg/m^3 air
Densité de vapeur	3,2
Demi-vie atmosphérique	10 – 60 min [8, 13]

TOXICOLOGIE

Le phénol est bien absorbé par les voies gastro-intestinales, par la peau et par inhalation. Sa principale voie de métabolisme est la conjugaison par sulfatation ou glucuronidation, mais il peut également être oxydé pour former des structures quinoïdes[5]. L'excrétion du phénol après une dose unique est terminée au bout de 24 heures [3, 13]. La demi-vie d'élimination est de 14 heures chez l'homme.

Le phénol dénature les protéines et détruit la paroi cellulaire chez de nombreux organismes. [13]

Cancérogénicité : preuves inadéquates de carcinogénicité chez l'animal et l'homme [5, 7]
peut agir comme promoteur de tumeurs [3]

non carcinogène chez l'animal (rat et souris) [11]

Mutagénicité : mutagène in vitro, mais non mutagène in vivo [3]

Tératogénicité : non tératogène

Toxicité vis à vis de la reproduction :

Effets locaux : corrosif pour la peau et les yeux[2]
non sensibilisant pour la peau

Effets toxiques : effets neurotoxiques, effets immunotoxiques [3]
Effets sur la moelle osseuse et le système hématopoïétique [4]

DONNEES TOXICOLOGIQUES

TD(faible) Subchronique, orale : Souris, v. orale (eau de boisson) 28 jours : réduction du nombre de globules, effets immunologiques, réduction de la dopamine dans le cerveau ;
LOAEL=1.8 mg/kg/j) [2]
18 j dermale lapin (5h/j, 5j/s) : LOAEL= 64 mg/kg/j, tremblement et mort [2]
20 jours, inhalation, cobaye (7h/j, 5j/s) :LOAEL= 25 ppm [2]
90 jours, singe, inhalation (24h/j, 7j/s) : NOAEL= 5ppm, effets sur le sang, le foie, les reins, effets sur le sang, le foie, les reins [4] (*résultats identiques pour rat et souris*)

TD(faible) Aiguë, orale : 420 mg/kg (lapin) [1] 140 mg/kg (homme) [1]
LD_{50}, Orale : 317 – 650 mg/kg (rat) [1, 2]
270 – 300 mg/kg (souris) [1, 2]
500 mg/kg (dog) [1]

TD(faible) Aiguë, cutanée : 80 mg/kg (chat) [1]
LD50, Cutanée : 669 mg/kg (rat) [1]
850 – 1400 mg/kg (lapin) [2]

LC_{50}, Inhalation : 316 mg/m^3 air (rat, 4h) [1, 2]
900 mg/m^3 air (rat, 8h) [2]
177 mg/m^3 air (souris, 4h) [1]

TD (faible) Cancérogénicité :	étude chez le rat, 103 semaines, eau de boisson : non carcinogène LOAEL = 270 mg/kg/j [2, 12,16] étude de 103 semaines, souris, dans l'eau de boisson : non carcinogène, LOAEL=281 mg/kg/j [2,11,16]
TD(faible) Tératogénicité :	étude v. orale, rat avec NOAEL=40 mg/kg/j étude, v. orale rat, avec NOAEL= 30 mg/kg/j, non tératogène, mais embryo/feototoxique à 120 mg/kg/j [2, 17]
Toxicité pour la reproduction :	étude de reproduction sur 2 gén. chez le rat, par l'eau de boisson : réduction du poids corporel, pas d'effet sur les paramètres de reproduction chez le rat mâle et femelle, NOAEL= 71 mg/kg/j pour tous les paramètres et descendants (3). Effets aux doses toxiques maternelles [15]
Mutagénicité chez les bactéries :	Test de Ames : négatif [2, 3, 12]
Aspergillus	mutagène [3, 12]
Mutagénicité cellules animales :	Test HGPRT (cellules CHO) : positif [2] Test lymphomes chez la souris : positif [2] Test SCE: positif [2]
Mutag. "in vivo" :	Test cytogénétique chez le rat : positif [2] Drosophile : pas d'augmentation de mutants[2] Test micronoyaux souris : équivoque[2] Test d'élution alcaline : négatif [2]

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE :

VTR à seuil de dose

VTR orale à seuil :

TDI orale (à seuil) = 0,04 mg/kg/j (par RIVM, 2001) [5]
Basé sur un NOAEL=40 mg/kg/j dans une étude de tératogénicité orale chez le rat, en appliquant un SF= 1000 (10 pour l'extrapolation interespèces, 10 pour les sous-populations humaines sensibles 3,3 pour la durée limitée de l'étude et 3,3 pour la base de données limitée au moment du calcul) [5]

TI orale (à seuil) = 0,12 mg/kg/j (par Health Canada, 1997)
Basé sur une étude orale chez le rat (14 jours, gavage) avec un NOAEL= 12 mg/kg/j et en appliquant un SF=100 (10 pour l'extrapolation interespèces, 10 pour les sous-populations humaines sensibles) [Berman et al., 1995]

RfD orale (à seuil) = 0,3 mg/kg/j (par NSF Intl. (USA), 2002)
Basé sur la valeur US EPA IRIS de la dose de réf. (adoption)

RfD orale (à seuil) = 0,3 mg/kg/j (par US EPA IRIS, 2002) [10]
Basé sur une étude de toxicité pour le développement [ArgusRes. Labs., 1997] avec un NOAEL= 60 mg/kg/j, et un BMDL = 93 mg/kg/j, (diminution du poids corporel maternel, et un SF=300 (10 pour l'extrapolation interespèces, 10 pour les sous-populations humaines sensibles et 3 pour prendre en compte les incertitudes relatives à l'immunotoxicité).
(BMDL= intervalle de confiance inférieur 95% sur la probabilité maximale estimée de la dose correspondant à un changement d'écart type de la moyenne BMD = probabilité maximale estimée de la dose correspondant à un changement de l'écart type en moyenne) [10]

DJT dermale à seuil : aucune VTRdermale n'a été établie par une organisation de réglementation ou un organisme reconnu.

DJT inhalation à seuil :

TCA inhalation (à seuil) provisoire= 0,02 mg/m^3 air (par RIVM, 2001) [5]
Basé sur un NOAEC=20 mg/m3 air dans une étude de toxicité subchronique en utilisant un SF= 1000 (10 pour l'extrapolation interespèces, 10 pour les sous-populations humaines sensibles, et 10 pour l'extrapolation temporelle) [5]

REL inhalation (à seuil) = 0,2 mg/m^3 air (par OEHHA, 2003)
Basé sur la même étude que celle utilisée par le RIVM, avec un NOAEL= 20 mg/m3 air, et en appliquant un SF=100 (3.3 pour l'extrapolation interespèces, 10 pour les sous-populations humaines sensibles, 3.3 pour l'extrapolation temporelle) [8]

La DJT orale retenue est celle de l'US-EPA (IRIS) ; elle est basée sur des données et des calculs adaptés.

Aucune VTR dermale n'a été établie par une autorité compétente, et l'on ne dispose pas de données toxicologiques adaptées pour établir une telle valeur.

La VTR inhalation retenue est celle de l'OEHHA, basée sur la même étude que celle du RIVM, mais avec un FS moins élevé.

VTR sans seuil de dose

Aucune VTR sans seuil n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu. D'après la Carcinogen Potency Database (Berkeley), il n'y a pas d'augmentation statistiquement significative des tumeurs chez une espèce animale quelconque testée [14]. Sur la base de l'absence de potentiel carcinogène, le GIDRB n'a pas calculé de VTR (sans seuil).

DONNEES ECOTOXICOLOGIQUES :

LC_{50}, Poisson :	5.02 – 36 mg/l (96h) [2, 3, 8]
LC(faible), Poisson :	5,7 mg(l (96h, LCo) [2]
NOEC, Poisson	0,002 mg/l (27 jours, poisson, éclosion) [2, 3] NOEC = 0,077 mg/l [60 jours] [3]
LC_{50}, Daphnie :	3,1 – 15,5 mg/l (48h) [2, 3, 8]
LC(faible), Daphnie :	0,16 mg/l (16 d) [2] 0,16 – 1,4 mg/l (16 d, NOEC) [2]
EC_{50}, Algues :	7,5 mg/l (9 jours) [2] 7,5 – 370 mg/l (différents moments) [3, 8] 61 mg/l (96 h) [3]
EC_{50}, Eisenia (sol) :	136 - 401 mg/kg p (14 d) [2, 8]
EC_{50}, Bactéries :	860 mg/l (3 h) [2]
Plantes terrestres (EC50) :	120 mg/l (Lactuca sativa, 5j) [2]
Bio-, Photodégradation :	Photolytique t/2=10 – 60 min [2] Demi-vie dans le sol = 4-5 jours [2] Rapidement biodégradable (>80% en 10 j) [2, 8]
Bioaccumulation :	BCF = 0-20 [2, 3] (Butte, 1985)
Demi-vie dans l'eau :	100 - 200 h [3] (minéralisation)
PNECeau	0,0077 mg/l (basé sur poisson : NOEC=0.077 mg/l et en utilisant un SF=10 (EU RA) [3, 8]
PNECsol	0,136 mg/kg sol (EU RA) [3, 8]
PNEC sed	0,017 mg/kg ww [8]
Danemark : limite eau potable :	0,0005 mg/l, basé sur chloration de l'eau (2001) [3]

Dir. fédérales US eau potable :	2,0 mg/l eau (1993)
Floride	0,01 mg/l (1993) [13]

Le phénol peut également être formé par la combustion de matières organiques, en particulier de benzène[3]. Pain water en Oregon (USA) et la Suisse ont des concentrations de phénol mesurées de 0,1 – 8 µg/l [13]

Basé sur des propriétés physico-chimiques, il est hautement improbable que le phénol survive plus de 30 jours dans l'environnement, soit dans l'eau, dans l'air, dans les sols et de façon indépendante de la dégradation abiotique et biotique[13]

REFERENCES

(1) CHEMIDPLUS: http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/Proxy Servlet?object Handle=DBMaint&action Handle=default&nextPage=jsp/chemidlite /Result Screen .jsp&TXTSUPERLISTID=000108952

(2) IUCLID Data Set: http://ecb.jrc.it/IUCLID-DataSheets/108952.pdf http://ecb .jrc.it/esis/index.php?GENRE=CASNO&ENTREE=108-95-2

(3) EU Risk Assesment; http://ecb.jrc.it/DOCUMENTS/Existing-Chemicals/RISK_ASSESSMENT /REPORT/phenolreport060.pdf. http://ecb .jrc.it/esis /index.php?GENRE=CASNO&ENTREE=108-95-2

(4) ATDSR Toxicological profile: http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp115.pdf

(5) IARC Monographs vol 71 (1999) p 749ff: http: //monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol71/volume71.pdf

(6) RIVM, Report 711701/025. Re-evaluation of Human toxicological maximum permissible risk levels. (March 2001) http://www.rivm.nl /bibliotheek/rapporten/711701025.pdf

(7) INRS Fiche Toxicologique No. 15 : http://www.inrs.fr/

(8) INERIS Fiche Toxicologique : PHENOL : http://chimie .ineris.fr/en/LesPDF/MetodExpChron/phenol.pdf

(9) EPA Toxicological Review of Phenol (2002) : http://www.epa.gov/IRIS/toxreviews/0088-tr.pdf

(10) US EPA IRIS: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search /r?dbs +iris:@term+@rn+108-95-2

(11) NTP Technical Report: http://ntp.niehs.nih.gov /index.cfm?objectid=0705E8C9-F117-61E4-CE2196774C025A07

(12) TOXNET CCRIS: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search /r?dbs+ccris:@term+@rn+108-95-2

(13) TOXNET HSDB: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+hsdb:@term+@rn+@rel+108-95-2

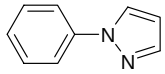
(14) Carcinogen Potency Database: http://potency.berkeley.edu/chempages/PHENOL.html

(15) OEHHA: Evidence of Developmental and Reproductive Toxicity of Phenol. (Presentation)

(16) NTP: Phenol: http://ntp-apps.niehs.nih.gov/ntp_tox/index.cfm?fUTILISATIONaction=abstracts.abstract&chemical_name=Phenol&cas_no=108-95-2&study_no=C50124&test_type=Long-Term&study_length =2%20Years &abstract_url=0705E8C9-F117-61E4-CE2196774C025A07 &next=longterm bioassaydata.datasearch

(17) NTP Terato: http://ntp-apps.niehs.nih.gov/ntp_tox/index.cfm?fUTILISATION action=abstracts.abstract&abstract_url=072FC3D0-AFF6-54AF-752E6554783FA2CB&detail_flag=N&chemical_name=Phenol

11.13. 1-phénylpyrazole

Formule chimique	N°CAS	Toxicité
 $C_9H_8N_2$	1126-00-7	Probablement toxique pour la reproduction, irritant, inducteur d'enzymes hépatiques.

SYNONYMES :

1-phényl-1H-pyrazole

UTILISATION :

Il est utilisé comme intermédiaire dans la production de produits chimiques, de colorants et de pigments.

CLASSIFICATION ET ETIQUETAGE :

Non classé par l'ACGIH, IARC, NIOSH, NTP, ou l'OSHA.
Clqssification ey étiquetage volontaires : Xi, R36/37/38 [3]

Le pyrazole est présent à l'état naturel dans les végétaux mais est principalement de nature anthropogène.

LIMITES D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE :

Pas de limites d'exposition professionnelle définies par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu. Les dérivés du pyrazole sont également analysés en tant que médicaments anti-cancéreux.

GRANDEURS PHYSICO-CHIMIQUES CARACTERISTIQUES ET COMPORTEMENT ENVIRONNEMENTAL

Solubilité	1060 mg/l(25°C) [1]
Masse moléculaire :	144,1759 gm/mol (25°C) [2]
Densité/eau	1,09 gm/cm3 [2]
Point de fusion	0 °C [3]
Point d'ébullition	141-142 °C [2]
Pression de vapeur	0,01 mm Hg (25°C) [1]
log Pow	2.2 [1]
Constante de Henry :	1,34 E-08 atm m^3/mole (25°C) [1]
pKa Constante de dissoc.	-
Formule brute	CC1(C)C(C)=NNC1=O
1ppm	-
Densité de vapeur	4,97 [4]
Demi-vie atmosphérique	-

TOXICOLOGIE :

Le 1-phénylpyrazole est un puissant anti-oxydant et par conséquent, il est irritant pour la peau et les yeux et peut entraîner des dommages oculaires et muqueux irréversibles [3]

Le pyrazole est un antagoniste de l'alcool déshydrogénase.

On ne dispose pas de données toxicologiques sur ce composé dans toutes les bases de données disponibles.

Pour calculer les VTR, les données relatives au pyrazole (CAS 288-13-1) et au 4-méthylpyrazol (CAS 7554-65-6) sont utilisées en supposant une approximation du pire des cas. Les hypothèses du pire des cas sont considérées appropriées sur la base de relations étroites des molécules en question, et compte tenu du fait que les molécules de référence sont de taille supérieure et plus réactives que le 1-phénylpyrazol.

Le 1-méthyl-pyrazole est le formézipole ou l'antizol (=4MP), un médicament utilisé pour traiter les intoxications au glycol ou à l'éthanol chez les patients, il a été autorisé par la US-FDA en 1997 et au RU en 1999 [10].

L'antizol est un inhibiteur concurrent de l'alcool déshydrogénase, inhibant ainsi la formation de métabolites toxiques d'une intoxication au glycol, au méthanol ou à l'éthanol. [10] Le 4MP est rapidement absorbé par les voies gastro-intestinales et est complètement éliminé en 24 heures, principalement sous forme de molécule parente ou de 4-carboxypyrazol. Étant métabolisé dans le foie, il peut induire les enzymes cytochrome P-450.

Les effets indésirables du 4MP se limitent aux céphalées, vertiges et nausées après des intraveineuses répétées chez des volontaires sains.[10]

Dose recommandée (intraveineuse) d'antizol : 10-20 mg/kg poids corporel [10]

Cancérogénicité : vraisemblablement non carcinogène

Mutagénicité : vraisemblablement non mutagène

Tératogénicité : effets tératogènes possibles à hautes doses

Toxicité vis à vis de la reproduction : effets indésirables prévus sur les testicules

Effets locaux : irritant pour la peau, les yeux et les muqueuses [4]

Effets toxiques : Hépatite (*pyrazol*), Inducteur des enzymes hépatiques [cytchrome P450] et effets sur le système cardiovasculaire[8]

DONNEES TOXICOLOGIQUES

TD(faible) Subchronique, orale : 110 mg/kg pendant 42 jours (rats, v. orale) ont provoqué une réduction de 8 % du poids des testicules (=LOAEL) [10] (*4M_pyrazol*)

TD(faible) Aiguë, orale : 50 mg/kg (hommes, intraveineux) nausées, vertiges, étourdissement [10]

LD_{50}, Orale : 1010 mg/kg (rat) *Pyrazole* [5]
409 mg/kg (souris) [5] *Pyrazole*
640 mg/kg(souris) [9] *4M-pyrazole*
534 mg/kg (rat) [9] *4M-pyrazole*

TD(faible) Aiguë, cutanée :
LD_{50}, Cutanée : aucune donnée disponible

LC_{50}, Inhalation :	
TD (faible) Cancérogénicité :	aucune donnée disponible
TD(faible) Tératogénicité :	chez la drosophile, le pyrazol est tératogène [6] (tératogène indirect) [7]
Toxicité pour la reproduction :	Réduction du poids des testicules (*4M-pyrazol*)
Mutagénicité chez les bactéries :	Test de Ames : positif (*4M-pyrazol*) [10]
Mutagénicité cellules animales :	Aberration chrom. : négatif (*4M-pyrazol*) [10]
Mutag. "in vivo" :	aucune donnée disponible

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE :

VTR à seuil de dose

VTR orale à seuil : aucune VTRorale n'a été établie par une organisation de réglementation ou un organisme reconnu.

VTR dermale à seuil : aucune VTRdermale n'a été établie par une organisation de réglementation ou un organisme reconnu.

DJT inhalation à seuil : aucune VTRinhalation n'a été établie par une organisation de réglementation ou un organisme reconnu.

Aucune VTR n'a été établie par une autorité compétente, et l'on ne dispose pas de données toxicologiques adaptées pour établir de telles valeurs.

VTR sans seuil de dose

Aucune VTR sans seuil n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.
Le GIDRB n'a pas calculé de valeur en raison de l'absence de données de carcinogénicité.

DONNEES ECOTOXICOLOGIQUES :

LC_{50}, Poisson :	1,24 mg/l (96h) (ECOSAR)
LC(faible), Poisson :	
LC_{50}, Daphnie :	3,37 mg/l (48h) (ECOSAR)
LC(faible), Daphnie :	
EC_{50}, Algues :	0,66 mg/l (144h) (ECOSAR)
EC_{50}, Bactéries :	aucune donnée disponible

Plantes terrestres (EC50) :

Bio-, Photodégradation :	aucune donnée disponible
Bioaccumulation :	improbable sur la base de log Pow
Demi-vie dans l'eau :	
PNECeau	0,007 mg/l (basé sur LC_{50} dans les algues et en appliquant un SF=100 (10 pour l'absence d'études chroniques et 10 pour l'utilisation de données issue de QSAR)
PNECsol	

REFERENCES :

(1) CHEMIDPLUS: http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/Proxy Servlet?object Handle=DBMaint&actionHandle=default&nextPage=jsp/chemidlite/ResultScreen .jsp&TXTSUPERLISTID=001126007

(2) Chemexper : http://www.chemexper.com/index.shtml?main=http: //www. chem exper.com/search/cas/1126-00-7.html

(3) Material Safety Data sheet : http://newsearchbe.chem exper.com /cheminfo/servlet/org.dbcreator.MainServlet?sort=&query=msds._msdsID%3D18 283&target=msds&action=PowerSearch&from=0&history=off&realQuery=rn.val ue%3D%3D%221126-00-7%22&format=ccd&searchTemplate =rn.value%3D %3D%3F& searchValue=1126-00-7&options=brandqtyoffer

(4) Material Safety Data Sheet-2: https://fscimage.fishersci.com/msds/23275.htm

(5) PYRAZOL - CHEMIDPLUS: http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/Proxy Servlet?objectHandle=DBMaint&actionHandle=default&nextPage=jsp/chemidlit e/ResultScreen.jsp&TXTSUPERLISTID=000288131

(6) EISSES KT, Teratog. Carcinog. Mutagen. 15 (1), 1-10. (1995): http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=7604387&itool=iconabstr&query_hl=4&itool=pubmed_DocSum

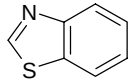
(7) PYRAZOL_Eissens KT. Teratog. Carcinog. Mutagen. 14(6), 291-302 (1994): http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=7709366&itool=iconabstr&query_hl=4&itool=pubmed_DocSum

(8) PYRAZOL_ Lucas et al: Alcohol Clin. Exp. Res. 16(5), 916-921, (1992) : http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=1443430&itool=iconabstr&query_hl=4&itool=pubmed_DocSum

(9) 4M-PYRAZOLE ; CHEMIDPLUS : http://chem.sis.nlm.nih.gov /chemidplus/Proxy Servlet?objectHandle=DBMaint&actionHandle=default&next Page =jsp%2F chemidlite%2FResultScreen.jsp&responseHandle=JSP&csFldAlias _Alias2=Name&TXTSUPERLISTID=007554656&CHEMICALNAME=4-Methyl pyrazole &QF1=Name&QO1=%3D&QV1=

(10) ANTIZOL (1methyl-pyrazol) : http://www.antizol.com/images/Antmono.pdf

11.14. Benzothiazole

Formule chimique	N°CAS	Toxicité
 C_7H_5NS	95-16-9	Hépatotoxique, probablement neurotoxique, probablement sensibilisant cutané.

SYNONYMES :

1-thia-3-aza-indène
Benzosulfonazole

UTILISATION

Utilisé dans la production de caoutchouc, de produits chimiques industriels, de substances aromatisantes alimentaires, d'agents antimicrobiens. [4]

CLASSIFICATION ET ETIQUETAGE :

Allemagne, classe de dangerosité pour l'eau : 2 (2000)
US-FDA: substances aromatisantes autorisée pour les aliments (2007) [4]
Evaluation IPCS INCHEM : pas de problème de sécurité comme agent aromatisant (2002) [7]

Aucune autre classification proposée par une agence de réglementation ou un organisme reconnu.

LIMITES D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE

DOW (NL) Limite d'exposition interne : 5 mg/m^3 air (2000)
Valeur MAK Allemagne (TRGS 900) : 4 mg/m^3 air 2003) pour le mercaptobenzothiazole

Aucune autre limite d'exposition professionnelle n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.

GRANDEURS PHYSICO-CHIMIQUES CARACTERISTIQUES ET COMPORTEMENT ENVIRONNEMENTAL

Solubilité	4300 mg/l (25°C) [1]
Masse moléculaire :	135,187 gm/mole
Densité/eau	1.246 gm/cm^3 (20°C) [3]
Point de fusion	2 °C [1]
Point d'ébullition	231 °C [1]
Pression de vapeur	0,014 mm Hg (25°C) [1], 0,13 hPa (20°C) [3]
log Pow	2,01 [1]
Constante de Henry :	3,74 E-07 atm m^3/mole (25°C) [1]
SMILES Code	c12c(scn1)cccc2
pKa Constante de dissoc.	
1ppm	
Densité de vapeur	4,66 [5]
Demi-vie atmosphérique	0,7 – 4,5 jours [3, 4]

TOXICOLOGIE :

L'exposition au benzothiazole s'effectue pour la population générale par contamination alimentaire et par l'eau potable.

Peu de données toxicologiques sont disponibles pour ce composé mais certaines données peuvent être dérivées du mercapto-benzothiazole (CAS 149-30-4) qui est sensé être plus toxique que le benzothiazole en raison de son groupe mercapto réactif. De même, le 2,2'-dibenzothiazole disulfite, un dimère du mercaptobenzothiazole, peut également être utilisé pour la QSAR car il métabolise le mercato-benzothiazole dans des conditions réductrices.

Le benzothiazole étant autorisé comme agent aromatisant, il peut être ingéré en petites quantités sans effets indésirables pour la santé. Ceci est étayé par le fait qu'aucun potentiel mutagène n'est associé à la substance.

Cancérogénicité : vraisemblablement non carcinogène (*basé sur QSAR avec le mercaptobenothiazole, MBT*)

Mutagénicité : non mutagène

Tératogénicité : non tératogène (*basé sur QSAR avec MBT*)

Toxicité pour la reproduction : non toxique pour la reproduction (*basé sur QSAR avec MBT*)

Effets locaux : non irritant pour la peau et les yeux [3]
peut être sensibilisant (*QSAR, avec MBT*)

Effets toxiques : effets hépatiques, neurotoxiques (*QSAR avec MBT*)

DONNEES TOXICOLOGIQUES :

TD(faible) Subchronique, orale : étude de 90 jours chez le rat avec mercaptobenzothiazole:
Augmentation du poids du foie et des signes neurotoxiques ont été enregistrés, 375 mg/kg/j = NOAEL [13]

TD(faible) Aiguë, orale :
LD_{50}, Orale : 380 – 479 mg/kg (rat) [1, 3]
900 mg/kg (souris) [1]
TD(faible) Aiguë, cutanée : 200 mg/kg (lapin) [1]
500 mg/kg (rat) [3]

LD_{50}, Cutanée : 1231 mg/kg (rat) [3]
LC_{50}, Inhalation : >1400 mg/m3 air (rat, 6h) [1]
5000 mg/l (rat, 4h) [3]

TD (faible) Cancérogénicité : basé sur benzothiazole disulfite, non carcinogène chez la souris (*QSAR avec MBT*) [9]

TD(faible) Tératogénicité : le dibenzthiazyl disulfure (*MBTS*) n'était pas tératogène chez le rat [10]

Toxicité pour la reproduction : aucune donnée disponible

Mutagénicité chez les bactéries : Test de Ames : négatif [3]
Mutagénicité cellules animales : Test de mut. gén. lymphomes chez la souris : négatif [2]

Mutag. "in vivo" : aucune donnée disponible

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE :

VTR à seuil de dose

VTR orale à seuil : aucune VTRorale n'a été établie par une organisation de réglementation ou un organisme reconnu

VTR dermale à seuil : aucune VTRdermale n'a été établie par une organisation de réglementation ou un organisme reconnu.

VTR inhalation à seuil **:** aucune VTRinhalation n'a été établie par une organisation de réglementation ou un organisme reconnu.

Aucune VTR n'a été établie par une autorité compétente, et l'on ne dispose pas de données toxicologiques adaptées pour établir de telles valeurs.

VTR sans seuil de dose

Aucune VTR sans seuil n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.
Compte tenu de l'absence de potentiel mutagène et carcinogène, le GIDRB n'a pas calculé de valeurs.

DONNEES ECOTOXICOLOGIQUES :

LC_{50}, Poisson :	42 - 64 mg/l (96 h) [3, 8] (effets neurotoxiques)
LC(faible), Poisson :	
LC_{50}, Daphnie :	75 mg/l (48 h, ECOSAR)
LC(faible), Daphnie :	
EC_{50}, Algues :	47,5 mg/l (96h,ECOSAR)
EC_{50}, Bactéries :	635 mg/l (3h) [3] 50 mg/l (18 h) [3]
Animaux terrestres (EC50) :	737 mg/kg sol sec (Eisenia, 14 jours) ECOSAR
Bio-, Photodégradation :	Rapidement biodégradable (>65% en 21 jours) [3]
Bioaccumulation :	BCF = 2,1 – 20 [3, 4]
Demi-vie dans l'eau :	110 jours [4]

PNECeau	0,042 mg/l (poisson, LC50=42 mg/l, SF=1000 (10 pour absence d'études à long terme, 10 pour l'utilisation de LC50, 10 pour la faiblesse de la base de données)
PNECsol	

Le benzothiazol a été détecté dans le Rhin, dans l'eau potable de différents continents et dans des échantillons alimentaires tels que les pommes, les cacahuètes, les nectarines, les racines de manioc[4].

On en trouve dans le Coca Cola, le bœuf frit, le lait de soja, le lait chauffé, la bière, le chocolat, le café, les pommes de terre bouillies[4].

Il a été détecté dans les vapeurs d'asphalte en tant que composant majeur [6].

REFERENCES :

(1) CHEMIDPLUS: http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/ProxyServlet?objectHandle=DBMaint&actionHandle=default&nextPage=jsp/chemidlite/ResultScreen.jsp&TXTSUPERLISTID=000095169

(2) TOXNET CCRIS: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+ccris:@term @rn+95-16-9

(3) IUCLID Data Set : http://ecb.jrc.it/IUCLID-DataSheets/95169.pdf http://ecb.jrc.it/esis/index.php?GENRE=CASNO&ENTREE=95-16-9

(4) TOXNET HSDB: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+hsdb:@term+@rn+@rel+95-16-9

(5) MSDS: http://physchem.ox.ac.uk/MSDS/BE/benzothiazole.html

(6) NIOSH: http://www.cdc.gov/niosh/nmam/pdfs/2550.pdf

(7) IPCS INCHEM: http://www.inchem.org/documents/jecfa/jeceval/jec_189.htm

(8) EVANS JJ et al. (2000) Mar. Environ. Res. 50 (1-5), 257-261: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11460700&dopt=Abstract

(9) Carcinogen Potency Database Benzothiazole disulfite: http://potency.berkeley.edu/chempages/BENZOTHIAZYL%20DISULFIDE.html

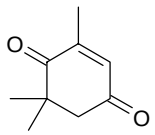
(10) TOXNET HSDB 2,2-dibenzothiazole disufite: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~VQFgQi:1

(11) CHEMIDPLUS Mercaptobenzothiazole disulfite: http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/ProxyServlet?objectHandle=DBMaint&actionHandle=default&nextPage=jsp/chemidlite/ResultScreen.jsp&TXTSUPERLISTID=000120785

(12) CHEMIDPLUS Mercaptobenzothuazole: http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/Proxy Servlet?objectHandle=DBMaint&actionHandle=default&nextPage=jsp/chemidlite/ResultScreen.jsp&TXTSUPERLISTID=000149304

(13) NTP Mercaptobenzothiazole: http://ntp-apps.niehs.nih.gov/ntp_tox/index.cfm?fUTILISATIONaction=abstracts.abstract&chemical_name=2-Mercapto benzo thiazole&cas_no=149-30-4&study_no=C56519&test_type=Long-Term&study_length =2%20Years &abstract_ url=0708108B-BA3D-081D-67F433FC861DFA59 &next=longtermbioassaydata.datasearch

11.15. 2,6,6-Triméthylcyclohex-2-ène-1,4-dione

Formule chimique	N°CAS	Toxicité
 $C_9H_{12}O_2$	1125-21-9	Toxique pour le foie, le sang et les reins, mutagène "in vitro", carcinogène chez le rat mâle.

SYNONYMES :

2,6,6-triméthylcyclohex-2-ène-1,4-dione
Céto-isophorone
2-cyclohexène-1,4-dione, 2,6,6-triméthyle
4-oxo-alpha-isophorone
Oxo-isophorone

UTILISATION :

Agent aromatisant alimentaire. Présent à l'état naturel dans le thé, les crevettes, la fumée du tabac, le safran, la mélisse[(3)]. Il est utilisé dans la synthèse des carotènes et caroténoïdes dans l'industrie pharmaceutique.

Il est également utilisé comme solvant dans l'encre d'impression et l'industrie des polymères [IP] [(8)]

Les isophorones sont également présentes comme composants naturels dans certains fruits [IP] [(10)]

LIMITES D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE :

Seuil tolérable maximal dans l'air : 10 ppm
ACGIH TLV 8h-TWA) : 5 ppm (1988)
MAG (Allemagne) 2 ppm (= 11 mg/m^3 air) (2003)
ATDSR Niveau de risque minimal (MRL) : 3 mg/kg/j (1989)

CLASSIFICATION ET ETIQUETAGE :

US FDA (Isophorone & Ketophorone) :	autorisé comme aromatisant alimentaire (2006)
UE :	figure dans le catalogue des parfums et arômes dans l'UE (1999)
Japon :	conçu comme additif alimentaire (2000)
EU: (étiquetage volontaire) :	Xn R22, 43
EU:	Carc. Cat. 3; R40 Xn; R21/22 Xi; R36/37 [IP] (6)
US EPA :	Group C : éventuellement carcinogène pour l'homme (2000) [IP] (8)
ACGIH:	A3: carcinogénicité confirmée chez l'animal (2005)
Allemagne :	Carc. Cat. 3B (2003)

GRANDEURS PHYSICO-CHIMIQUES CARACTERISTIQUES ET COMPORTEMENT ENVIRONNEMENTAL

Solubilité	~2000 mg/l (QSAR)
Masse moléculaire :	152.19 gm/mole (2)
Densité/eau	1,03 gm/cm^3
Point de fusion	26 – 28°C (3)
Point d'ébullition	222 °C (760 mm Hg) (3)
Pression de vapeur	0,438 mm Hg (25°C) [IP] (8) (=40 Pa à 25°C)
log Pow	0,1 (2)
Constante de Henry :	6,6 E-06 atm m^3(mole (25°C) [IP] (8)
pKa Dissoc. Constant	
Formule brute	C1(C(CC(=O)C=C1C)(C)C)=O
1ppm	6,56 mg/m^3 air [IP] (8)
Densité de vapeur	4,77 [IP] (8)
Demi-vie atmosphérique	5 heures [IP] (8)

TOXICOLOGIE :

Comme on ne dispose que de peu de données sur céto-isophorone, les données relatives à l'isophorone (CAS 78-59-1) sont utilisées pour réaliser le groupe de données.

L'isophorone est dépourvue d'un groupe céto par rapport à la céto-isophorone (IP).

L'isophorone est considérée comme plus toxique que la céto-isophorone, et donc, les données relatives à l'isophorone représentent une hypothèse du pire des cas.

L'absorption par inhalation et par voie orale est rapide, l'absorption dermique est rapide mais sans effets significatifs. L'excrétion s'effectue par l'air exhalé et par l'urine en 24 heures. L'un des deux groupes méthyle en position 5 est converti en acide carboxylique et conjugué. Le/les groupe(s) céto peuvent être réduits pour l'hydroxyle [IP] (7). Ceci peut se produire également avec la céto-isophorone.

Cancérogénicité :	Carcinogène chez le rat mâle (14, 16)
Mutagénicité :	faiblement génotoxique in vitro Non mutagène "in vivo" (ATDSR) [IP] (10)
Tératogénicité :	non tératogène (14)

Toxicité vis à vis de la reproduction : non toxique pour la reproduction (14)

Effets locaux :	irritant pour la peau et les yeux [IP] (7) Non sensibilisant pour la peau [IP] (7, 14)
Effets toxiques :	Toxique pour le foie, le sang et les reins

DONNEES TOXICOLOGIQUES :

TD(faible) Subchronique, orale :	inhalation sur 28 jours chez le rat (6h/j, 5j/s) : 208 mg/m^3 air, activité réduite, augmentation du nombre des lymphocytes (=LOAEC) [IP] (7) toxicité orale sur 90 jours chez le rat (57, 102, 233 mg/kg/j) : réduction du poids corporel. NOAEL= 102 mg/kg/j [IP] (7) toxicité orale sur 90 jours, souris, v. orale (NOAEL= 125 mg/kg/j) [IP] (7) 90 jours, chien (v. orale) : NOAEL= 150 mg/kg/j (dose la plus élevée testée) [IP] (7, 8)
TD(faible) Aiguë, orale :	
LD_{50}, Orale :	1870 – 3450 mg/kg (rat, IP) (5, 7) 1420 mg/kg (lapin, IP) (5) 2690 mg/kg (souris, IP) (5)

TD(faible) Aiguë, cutanée :

LD_{50}, Cutanée :	1390 mg/kg (rat, IP) [5] 1500 mg/kg (lapin, IP) [5]
LC_{50}, Inhalation :	7000 mg/m^3 air (rat, 4h, IP) [5, 7] >3500 mg/m^3 air (souris, 6h, IP) [5] 4600 ppm /8h (cobaye, IP) [5]
TC(faible), inhalation :	25 ppm (=(homme) 619 ppm (rat, 6h exposition) [IP] [10] > 26000 mg/m^3/air (cobaye, 8h) =LCo [IP] [7]
TD (faible) Cancérogénicité :	étude chez la souris, v. orale (gavage) (103 semaines), 0, 250, 500 mg/kg/j: non carcinogène [IP] [6, 12] étude chez le rat mâle, v. orale (gavage) (103 semaines), 0, 250, 500 mg/kg/j : carcinome de la glande préputiale, carcinomes des cellules tubulaires, adénomes des cellules acinaires (pancréas), rat femelle, négatif : carcinogène [IP] [6, 12, 14]
TD(faible) Tératogénicité :	inhalation (6h/, 6-15 jours de gestation, rat) : foie. Réduction de la rate et des reins chez les mères, 17.4 mg/m^3 air = NOAEL pour tératogénicité) [IP] [7] Souris : identique au rat [IP] [7] Non tératogène ni foetotoxique [IP] [8]
Toxicité pour la reproduction :	non toxique pour la reproduction [IP] [8]
Mutagénicité chez les bactéries :	Test de Ames : Négatif [IP] [6, 7] B.substilis : positif [IP] [7]
Mutagénicité cellules animales :	Mutations gén. lymphomes, souris : négatif et positif [IP] [6, 8, 12] aberrations chromosomiques : négatif [IP] [6, 12] Fibroblastes de CHL, abb. chromos. : équivoque [IP] [6] Test SCE: positif [IP] [7]
Mutag. "in vivo" :	Test UDS chez le rat, hépatocytes : équivoque [IP] [6, 8] Micronoyaux, souris : négatif [IP] [7, 8] Létalité en fonction du sexe, drosophile : négatif [IP] [8]

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE :

VTR à seuil de dose

VTR orale à seuil : aucune VTRorale n'a été établie par une organisation de réglementation ou un organisme reconnu

VTR dermale à seuil : aucune VTRdermale n'a été établie par une organisation de réglementation ou un organisme reconnu.

VTR inhalation à seuil **:** aucune VTRinhalation n'a été établie par une organisation de réglementation ou un organisme reconnu**.**

Aucune VTR n'a été établie par une autorité compétente, et l'on ne dispose pas de données toxicologiques adaptées pour établir de telles valeurs.

VTR sans seuil de dose

Aucune VTR sans seuil n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.
On ne dispose pas de données toxicologiques adaptées pour établir de telles valeurs.

DONNEES ECOTOXICOLOGIQUES :

LC_{50}, Poisson :	140 mg/l (96 h) [IP] [7]
LC(faible), Poisson :	80 mg/l (28 jours, = NOEC) [IP] [7] 11 mg/l (stade précoce de la vie, 30 jours, =NOEC) [IP] [7, 8]
LC_{50}, Daphnie :	117 mg/l (48h) [IP] [7]
LC(faible), Daphnie :	
EC_{50}, Algues :	475 mg/l (72h) [IP] [7] 83 mg/l (14 jours) [IP] [7] 49,1 (=LOAEC), 14-jours [IP] [7]
EC_{50}, Bactéries :	100 mg/l (3 h) [IP] [7]
Plantes terrestres (EC50) :	

Bio-, Photodégradation :	Demi-vie de photodégradation = 39 min [IP] [7] Intrinsèquement biodégradable (100% en 21 jours) [IP] [7]
Bioaccumulation :	BCF= 7 [IP] [7]
Demi-vie dans l'eau :	< 1 h [IP] [7]

L'isophorone a été trouvée dans l'eau potable dans de nombreux endroits des EU. [IP] [7]

Directive fédérale US eau potable :	0,1 mg/l [IP] [8]
Directive Floride, eau potable :	0,04 mg/l
PNECeau	0,11 mg/l (basé sur NOEC=11 (30 jours, poisson) et en appliquant un SF=100 pour l'absence d'autres données à long terme.
PNECsol	

REFERENCES :

(1) CHEMIDPLUS : http ://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/ProxyServlet?objectHandle=DBMaint&actionHandle=default&nextPage=jsp/chemidlite/ResultScreen.jsp&TXTSUPERLISTID=001125219

(2) PUBCHEM : http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?sid=203672

(3) KETO-ISOPHORONE : http://www.thegoodscentscompany .com/data/rw1029401.html

(4) MSDS SIGMA : https://www.sigmaaldrich.com/catalog/search/ProductDetail/FLUKA/92410

(5) CHEMIDPLUS ISOPHORONE : http ://chem.sis.nlm.nih.gov /chemidplus/Proxy Servlet?objectHandle=DBMaint&actionHandle=default&nextPage=jsp/chemidlite/ResultScreen.jsp&TXTSUPERLISTID=000078591

(6) TOXNET CCRIS (Isophorone) : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs +ccris:@term+@rn+78-59-1

(7) IUCLID Isophorone : http ://ecb.jrc.it/IUCLID-DataSheets/78591.pdf http ://ecb.jrc.it/esis-pgm/esis_reponse.php?GENRE=CASNO&ENTREE=78-59-1

(8) TOXNET HSDB Isophorone : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+hsdb:@term+@rn+@rel+78-59-1

(9) EPA IRIS : http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs +iris:@term+@rn+78-59-1

(10) ATDSR Isophorone (1989) : http ://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp138.pdf

(11) ITER : http ://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+iter:@term+@rn+@rel+"78-59-1"

(12) National Toxicology Program (USA) : http ://ntp-apps.niehs.nih.gov/ntp_tox/index.cfm?fUTILISATIONaction=ntpsearch.searchresults&searchterm=78-59-1

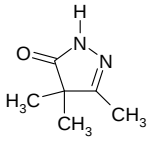
(13) NTP Chronic Toxicity : TR-291 Toxicology and Carcinogenesis Studies of Isophorone (CAS No. 78-59-1) in F344/N Rats and B6C3F$_1$ Mice (Gavage Studies) : http ://ntp-apps.niehs.nih.gov/ntp_tox/index.cfm ?fUTILISATION action=abstracts.abstract&chemical_name=Isophorone&cas_no=78-59-1&study no =C55618 &test_type=Long-Term&study_length=2%20Years &abstract_url =07076121-FD1C-9CF9-3BFE46668A896A2A&next =longtermbio assay data.datasearch

(14) BAUA : Isophorone (1997) : http ://www.baua.de/nn_17206/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/pdf/905/905-3-5-5-trimethylcyclohex.pdf

(15) Carcinogène Potency Database : http://potency.berkeley .edu /chempages/ISOPHORONE.html

(16) INRS : Fiche Toxicologique Isophorone (2006) : http ://www.inrs.fr/

11.16. 4,4,5-triméthyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one

Formule chimique	N°CAS	Toxicité
 $C_6H_{10}N_2O$	3201-20-5	Effets prévus sur le foie, les reins et le sang. Éventuellement carcinogène par des mécanismes non génotoxiques.

SYNONYMES :

3,4,4-triméthyl-pyrazolone

UTILISATION :

Probablement, produit de dégradation de la phénazone ou d'un dérivé de phénazone. La phénazone est un analgésique. Le produit n'est pas synthétisé comme matériau brut ou intermédiaire pour l'industrie chimique.

CLASSIFICATION ET ETIQUETAGE :

Aucune classification ni étiquetage n'a été établi(e) par une organisation de réglementation ou un organisme reconnu.

LIMITES D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE :

Aucune limite d'exposition professionnelle fixée par une organisation de réglementation ou un organisme reconnu.

GRANDEURS PHYSICO-CHIMIQUES CARACTERISTIQUES ET COMPORTEMENT ENVIRONNEMENTAL

Solubilité	16500 mg/l (25 °C) (*3,5-dimethylpyrazole*) [2]
Masse moléculaire :	126,156 gm/mole [1]
Densité/eau	

Point de fusion	107 °C (*3,5-dimethylpyrazole*) [2]
Point d'ébullition	218 °C (*3,5-dimethylpyrazole*) [2]
Pression de vapeur	0,143 mm Hg (25°C) (*3,5-dimethylpyrazole*)
log Pow	0,9 [1]
Constante de Henry :	$4{,}5.10^{-6}$ atm.m3/mole (25°C) (3,5-dimethylpyrazole) [2]
pKa Constante de dissoc.	4,38 (3,5-dimethylpyrazole) [2]
Formule brute	CC1=NNC(=O)C1(C)C
1 ppm	
Densité de vapeur	
Demi-vie atmosphérique	1-2 heures (Phenazone) (8)

TOXICOLOGIE :

On ne dispose pas de données toxicologiques sur cette substance. Les composés tels que le 3,5-diméthylpyrazole (CAS 67-51-6), le pyrazole (CAS 288-13-1) et l'antipyrine ou la phénazone(CAS 60-80-0) peuvent servir de substitut pour générer un profil toxicologique en utilisant une QSAR.

Ainsi, il apparaît de façon évidente que la puissance toxicologique du pyrazole est supérieure, celle de la phénazone est inférieure à celle de la 3,4,4-triméthyl-pyrazolone, basée sur des différences structurelles, une solubilité et un métabolisme possible.

Le pyrazole est un inducteur des enzymes P450 microsomales [5].

Cancérogénicité :	éventuellement carcinogène sans arrière-plan mutagène
Mutagénicité :	vraisemblablement non mutagène
Tératogénicité :	vraisemblablement non tératogène
Toxicité pour la reproduction :	vraisemblablement non toxique pour la reproduction
Effets locaux :	légèrement irritant pour la peau et les yeux
Effets toxiques :	Effets sur le système nerveux central (SNC) [2] Peut avoir des effets sur les microsomes hépatiques et peut inhiber la libération d'insuline [3]

DONNEES TOXICOLOGIQUES :

TD(faible) Subchronique, Orale :	6 mois, chez le rat, gavage, avec 100, 355, 1250 mg/kg/j : LOAEL=100 mg/kg/j, dommages rénaux et hépatiques, effets sur la rate avec hémosidérose. Diminution du nombre des érythrocytes, diminution du pc. (*phénazone*) [8] 6 mois, chien bâtard, v. orale, avec 63, 125, 250 mg/kg : LOAEL=63 mg/kg/j, diminution du pc et de la consommation de nourriture, troubles de l'érythropoïèse, hémosidérose hépatique, (*phénazone*) [8]
TD(faible) Aiguë, Orale :	1250 mg/kg (cat, *antipyrine*) [6]
LD_{50}, Orale :	>500 mg/kg (rat, *3,5-diméthylpyrazole*) [2] 1060 mg/kg (souris, *3,5-dimethylpyrazole*) [2] 1000 mg/kg (rat, *pyrazole*) [4] 409 mg/kh (souris, *pyrazole*) [4] 1705 mg/kg (rat, *antipyrine*) [6] 1310 mg/kg (souris, *antipyrine*) [6] 500 mg/kg (chien, *antipyrine*) [6] 1807 mg/kg (rat) (*phénazone*) [8]
TD(faible) Aiguë, Cutanée :	
LD_{50}, Cutanée :	pas de donnée disponible
LC_{50}, Inhalation :	pas de donnée disponible
TD (faible) Cancérogénicité :	étude sur 2 ans, v. orale chez le rat avec 5350 ppm (= 266-300 mg/kg/j) phénazone : ont entraîné des tumeurs rénales [7]
TD(faible) Tératogénicité :	étude chez le rat, gavage avec 160, 500, 1600 mg/kg/j : NOAEL (pour tous les paramètres)= 160 mg/kg/j, anomalies du développement aux doses maternelles toxiques de 500 & 1600 mg/kg/j lapin, gavage : 50, 160, 500 mg/kg : pas d'anomalie du développement, NOAEL=160 mg/kg/j (*phénazone*) [8]

TD(faible) Reproduction :	étude de reproduction sur 2 génération chez le rat avec 1000, 3200 et 10000 ppm dans la nourriture : NOAEL (pour tous les paramètres)= 3200 ppm (= environ 60-200 mg/kg/j), reproduction et développement (*phénazone*) [8]
Mutagénicité chez les bactéries :	Test de Ames : négatif (*phénazone*) [7]
Mutagénicité cellules animales :	pas de donnée disponible
Mutag. "in vivo" :	test des micronoyaux, souris : négatif (*phénazone*) [8]

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE :

VTR à seuil de dose

VTR orale à seuil : aucune VTRorale n'a été établie par une organisation de réglementation ou un organisme reconnu.

VTR dermale à seuil : aucune VTRdermale n'a été établie par une organisation de réglementation ou un organisme reconnu.

VTR inhalation à seuil : aucune VTRinhalation n'a été établie par une organisation de réglementation ou un organisme reconnu.

Aucune VTR n'a été établie par une autorité compétente, et l'on ne dispose pas de données toxicologiques adaptées pour établir de telles valeurs.

VTR sans seuil de dose

Aucune VTR sans seuil n'a été établie par une organisation de réglementation ou un organisme reconnu.

Aucun ERU n'a été établi par une autorité compétente, et l'on ne dispose pas de données toxicologiques adaptées pour établir de telles valeurs.

DONNEES ECOTOXICOLOGIQUES :

LC_{50}, Poisson :	>500 mg/l (96h) (*phénazone*) [8] 1,24 mg/l (96h) (ECOSAR)
LC(faible), Poisson :	
LC_{50}, Daphnie :	3,37 mg/l (48 h) (ECOSAR)
LC(faible), Daphnie :	
EC_{50}, Algues :	0,66 mg/l (144 h) (ECOSAR)
EC_{50}, Bactéries :	16,9 mg/l (24h, B. subtilis) (*phénazone*) [8]
Plantes terrestres (EC_{50}) :	
Bio-, Photodégradation :	intrinsèquement biodégradable (50% en 28 j) (*phénazone*) [8]
Bioaccumulation :	pas de bioaccumulation sur la base de log Pow
Demi-vie dans l'eau :	
Demi-vie dans l'eau (photodégrad) :	5,5 jours (Rhin) (*phénazone*) [8]
PNECeau	0,0066 mg/l (basé sur algues LC_{50}, 144h) et en appliquant un SF=1000 (10 pour l'absence d'études à long terme sur d'autres espèces, 10 pour l'utilisation de données ECOSAR)
PNECsol	

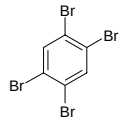
REFERENCES :

(1) PUBCHEM : http ://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary .cgi?cid=76665

(2) CHEMIDPLUS 3,5-Dimethylpyrazole : http ://chem.sis.nlm.nih.gov /chemidplus/ProxyServlet?objectHandle=DBMaint&actionHandle=default&nextPage=jsp/chemidlite/ResultScreen.jsp&TXTSUPERLISTID=000067516

(3) MASIELLO- 35_Dimethylpyrazole : http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=11782881&itool=iconabstr&query_hl=5&itool=pubmed_docsum

11.17. 1,2,4,5-Tétrabromobenzène

Formule chimique	N°CAS	Toxicité
 $C_6H_6Br_4$	636-28-2	Irritant pour la peau et les yeux, toxicité hépatique

SYNONYMES :

2,3,5,6-Tétrabromobenzène

UTILISATION :

Le tétrabromobenzène est un produit de la dégradation de l'hexabromobenzène qui est utilisé comme ignifuge dans les matériaux plastiques. [2]

Ce produit est très peu utilisé dans le commerce.

LIMITES D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE :

Aucune limite d'exposition professionnelle n'a été établie pour ce composé par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.

CLASSIFICATION ET ETIQUETAGE :

Aucune classification et/ou aucun étiquetage n'a été établi par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.

GRANDEURS PHYSICO-CHIMIQUES CARACTERISTIQUES ET COMPORTEMENT ENVIRONNEMENTAL

Solubilité	0,04 mg/lm(25°C) [1]
Masse moléculaire	393,696 g/mole [3]
Densité/eau	
Point de fusion	182 °C [1]
Point d'ébullition	~300 °C [5]
Pression de vapeur	3,13E-04 mm Hg (25°C) [1]
log Pow	5,13 [1]
Constante de Henry :	1,36E-04 atm m3/mole (25°C) [1]
pKa Constante de dissoc.	
Formule	C1(C(CC(BR)C(C1)BR)BR)BR
1ppm	
Densité de vapeur	
Demi-vie atmosphérique	

TOXICOLOGIE :

Des doses uniques d'une variété de benzènes bromés entre 20 et 90% de la dose létale aiguë ont été appliquées chez des souris (intrapéritonéale) pour étudier la toxicité hépatique. Plus la bromuration est élevée, moins ces composés présentent une toxicité aiguë.

Une diminution de la teneur en gluthathione dans le foie et une augmentation de l'activité de l'alanine aminotrasférase ont été observées, les deux activités étant rétablies après un moment. Les autres composés du benzène bromé recherchés étaient le bromobenzène (BB), le 1,2,4-tribromobenzène (1,2,4-triBB), le 1,3,5-tribromobenzène (1,3,5-triBB), le 1,2,4,5-tetrabromobenzène (1,2,4,5-tetraBB) et l'hexabromobenzène (HBB).[2]

L'hexabromobenzène (HBB) est un ignifuge qui, lorsqu'il est additionné aux polymères, aux plastiques, aux textiles, au bois ou au papier, diminue la quantité de monoxyde de carbone et le dégagement calorifique au cours de l'incendie. Le HBB se forme également suite à la pyrolyse d'oxyde décabromodiphényl ou à la débromuration naturelle de l'éther décabromodiphényl, conséquence de la photolyse.

Le 1,2,4,5-Tetrabromobenzène (1,2,4,5-tetraBB) est un composé formé dans le corps comme métabolite du HBB. Ces deux composés peuvent apparaître dans l'environnement et dans les tissus humains [4].

Étant donné que peu de données sont disponibles concernant le 1,2,4,5-tetrabromobenzène (1,2,4,5-TBB) et que le 1,2,4,5-TBB est un métabolite hépatique de l'hexabromobenzène (HBB), les données concernant le HBB (CAS 87-82-1) sont utilisées pour compléter la base de données du 1,2,4,5-TBB.

Cancérogénicité :	non cancérogène
Mutagénicité :	non mutagène
Tératogénicité :	non tératogène
Toxicité vis-à-vis de la reproduction : reproducteurs	Pas d'effets indésirables sur les organes
Effets locaux :	Irritation de la peau et des yeux
Effets toxiques : enzymes cytochrome P450.	Toxicité hépatique due à l'induction des

DONNEES TOXICOLOGIQUES :

TD(faible) Subchronique, Orale :	Étude sur 28 jours par gavage avec une induction causée par le 1,2,4,5-TBB d'enzymes hépatiques microsomales et une augmentation du poids du foie similaire à la prolifération de peroxysomes chez les rats : [4] Étude orale de 12 semaines chez le rat avec 60, 80, 160 ppm dans la nourriture (= 4, 6, 12 mg/kg/j), qui n'a entraîné aucun effet NOAEL= 12 mg/kg/j. [10] 400 mg/kg/j pendant 14 jours, n'a entraîné aucun effet important chez les rats [10]
TD (faible) Aiguë, Orale :	
LD50, Orale :	1 176 mg/kg (rat) [5] 1234-TBB
TD (faible) Aiguë, Cutanée :	
LD50, Cutanée :	aucune donnée disponible
LC50, Inhalation :	
TD (faible) Cancérogénicité :	aucune donnée disponible
TD(faible) Tératogénicité :	Aucun effet tératogène chez les rats traités du 6ème au 16ème jour. [10]
TD (faible) Reproduction :	aucune donnée disponible

Mutagénicité chez les bactéries :	Test de Ames : négatif [8, 9]
Mutagénicité cellules animales :	Aberrations chromosomiques dans les cellules CHO : négatif [8]
Mutag. « in vivo » :	aucune donnée disponible

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE :

VTR à seuil de dose

VTR orale à seuil : aucune VTR orale n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.

VTR dermale à seuil : aucune VTR dermale n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.

VTR inhalation à seuil : aucune VTR inhalation n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu. Le GI DRB n'a pas calculé cette valeur.

Aucune VTR n'a été établie par une autorité compétente, et l'on ne dispose pas de données toxicologiques adaptées pour établir de telles valeurs.

VTR sans seuil de dose

ERU oral (sans seuil) : Aucun ERU oral n'a été établi par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.

ERU dermal (sans seuil) : Aucun ERU dermal n'a été établi par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.

ERU inhalation (sans seuil) : Aucun ERU inhalation n'a été établi par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.

Aucun ERU n'a été établi par une autorité compétente, et l'on ne dispose pas de données toxicologiques adaptées pour établir de telles valeurs.

DONNEES ECOTOXICOLOGIQUES :

LC50, Poisson :	0,134 mg/l (96 h, ECOSAR)
LC (faible), Poisson :	0,031 mg/l (30 jours, ECOSAR)
LC50, Daphnie :	0,184 mg/l (48 h, ECOSAR)
LC (faible), Daphnie :	0,041 mg/l (16 jours, ECOSAR)
EC50, Algues :	0,141 mg/l (96 h, ECOSAR)
LC (faible), Algues :	0,11 mg/l (96 h, ECOSAR)
EC50, Bactéries :	
Bio-, Photodégradation :	non rapidement biodégradable [10]
Bioaccumulation :	BCF = 15,5 – 1100 (saumon de l'Atlantique, jeune) [5]
Demi-vie dans l'eau :	
Demi-vie dans l'eau (photodégrad) :	3 - 32 jours [10]
Demi-vie dans les sols :	
PNECeau	0,003 mg/l (TC faible poisson (30 jours), SF=10

RÉFÉRENCES :

(1) CHEMIDPLUS: http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/ProxyServlet?objectHandle=DBMaint&actionHandle=default&nextPage=jsp/chemidlite/ResultScreen.jsp&TXTSUPERLISTID=000636282

(2) SZYMANSKA JA: Arch Toxicol. 1998;72(2):97-103: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?cmd=search&db=PubMed&term=cancer%5Bsb%5D%20AND%20%28%7E636-28-2%5BRN%5D%20OR%20%22%7E%22%5BMH %5D%29

(3) PUBCHEM: http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary. cgi?sid=22389262

(4) BRUCHAJZER E et al Int.J.Occup.Med.Environ:Health 17 (3), 347-353 (2004): http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=15683155&dopt=Abstract

(5) Pesticide Info: http://www.pesticideinfo.org/List_AquireAll.jsp?Species=68&Effect='Accumulation'

(6) CHEMIDPLUS 1234-TBB: http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/ProxyServlet? object Handle=DBMaint&actionHandle =default&nextPage =jsp%2Fchemidlite%2FResultScreen.jsp&responseHandle=JSP&csFldAlias_Alias2=Name&TXTSUPERLISTID=000634662&CHEMICALNAME=1%2C2%2C3%2C4-Tetrachlorobenzene&QF1=Name&QO1=%3D&QV1=

(7) CHEMIDPLUS (HBB): http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/ ProxyServlet ? object Handle=DBMaint&actionHandle=default&nextPage =jsp/chemidlite /Result Screen. jsp&TXTSUPERLISTID=000087821

(8) TOXNET CCRIS (1234-TBB): http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+ccris:@term+@rn+634-66-2

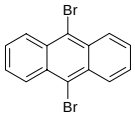
(9) TOXNET CCRIS HBB: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+ccris:@term+@rn+87-82-1

(10) TOXNET HSDB HBB: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+hsdb:@term+@rn+@rel+87-82-1

(11) IRIS EPA (HBB): http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+iris:@term+@rn+87-82-1

(12) ITER: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+iter:@term +@rn +@rel+"87-82-1"

11.18. 9,10-Dibromoanthracène

Formule chimique	N°CAS	Toxicité
 $C_{14}H_8Br_2$	523-27-3	Irritant cutané, phototoxicité et photosensibilisation après contact dermique.

UTILISATION :

Il est utilisé comme intermédiaire dans la production du 9,10-diphénylanthracène et d'autres produits chimiques.

LIMITES D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE :

OSHA TWA : 0,2 ppm (1998) *(pour l'anthracène)*

CLASSIFICATION ET ETIQUETAGE :

Pas de classification et/ou d'étiquetage réalisé par une organisation de réglementation ou un organisme reconnu.

GRANDEURS PHYSICO-CHIMIQUES CARACTERISTIQUES ET COMPORTEMENT ENVIRONNEMENTAL

Solubilité	~0.01 mg/l (25°C) *(QSAR)*
Masse moléculaire	336,021 g/mole [(2)]
Densité/eau	
Point de fusion	226 °C [(1)]
Point d'ébullition	
Pression de vapeur	

log Pow	6,13 (1)
Constante de Henry :	
pKa Constante de dissoc.	
Formule	C12C(C(C3C(CCCC3)C1BR)BR)CCCC2
1ppm	
Densité de vapeur	
Demi-vie atmosphérique	

TOXICOLOGIE :

Il n'existe pas de données toxicologiques disponibles sur le 9,10-dibromoanthracène.

Comme les propriétés physico-chimiques entre l'anthracène et le 9,10-dibromoanthracène sont similaires et que le métabolisme est susceptible de se produire aux mêmes endroits distants du brome, on peut supposer que le profil toxicologique du 9,10-dibromoanthracène est similaire à celui de l'anthracène. En outre, en raison de la masse moléculaire supérieure, on peut supposer que l'anthracène représente le pire des cas pour le 9,10-dibromoanthracène.

Comme l'anthracène est métabolisé dans les 1 et 2, on peut supposer que le 9,10-dibromoanthracène est également métabolisé de la même manière que l'anthracène, en supposant que le brome dans les positions 9 et 10 n'affecte pas le métabolisme.

Anthracène : Après administration orale à des rats, le 1,2-dihydroxy-1,2-dihydroanthracène est excrété dans l'urine, soit sous forme de molécule libre soit glucuronée. La demi-vie de clairance est de 0,1 – 1 heure et de 23 heures (élimination biphasique).
Après utilisation orale, 60-70% de la dose se retrouve inchangée dans les fèces. Généralement, le métabolisme de l'anthracène commence avec la formation d'un époxyde qui est ensuite métabolisé pour former des diols ou des acides carboxyliques. La demi-vie biologique de l'anthracène chez les animaux à sang chaud est d'environ 17 heures.

Les études destinées à évaluer le potentiel tumorigène de l'anthracène n'ont pas démontré l'existence de ce potentiel. L'anthracène est un composé photodynamique qui peut être transformé en intermédiaires réactifs par UV ; ainsi, une phototoxicité, une photosensibilisation et une toxicité accrue pour les organismes aquatiques exposés à la lumière solaire peuvent se produire.

Par conséquent, les données concernant l'anthracène sont utilisées pour développer un profil toxicologique pour le 9,10-dibromoanthracène.

Cancérogénicité :	vraisemblablement non cancérogène *(QSAR avec anthracène)*
Mutagénicité :	vraisemblablement non mutagène *(QSAR avec anthracène)*
Tératogénicité :	vraisemblablement non tératogène *(QSAR avec anthracène)*
Toxicité vis-à-vis de la reproduction :	vraisemblablement non toxique pour la reproduction *(QSAR avec anthracène)*
Effets locaux :	irritant pour la peau, les yeux, le système respiratoire
Effets toxiques :	Peut entraîner des effets indésirables sur les ganglions lymphatiques, une hyperkératinisation et une hyperpigmentation de la peau exposée, phototoxicité après exposition dermale *(QSAR avec anthracène)*

DONNEES TOXICOLOGIQUES :

TD(faible) Subchronique, Orale :	A partir des données concernant l'anthracène, on peut supposer que le LOAEL chronique (oral) est d'au moins 5 mg/kg/j, et que le LOAEL par inhalation est d'au moins 10 mg/m^3 air.
TD (faible) Aiguë, Orale :	> 1 000 mg/kg (rat) *(QSAR avec anthracène)*
LD50, Orale :	> 2 000 mg/kg (rat) *(QSAR avec anthracène)*
TD (faible) Aiguë, Cutanée :	
LD50, Cutanée :	> 2 000 mg/kg (rat) *(QSAR avec anthracène)*
LC50, Inhalation :	
TD (faible) Cancérogénicité :	Non cancérogène par les voies dermale et orale et par inhalation (*QSAR avec anthracène*)
TD(faible) Tératogénicité :	vraisemblablement non tératogène *(QSAR avec anthracène)*

TD (faible) Reproduction : vraisemblablement non toxique pour la reproduction *(QSAR avec anthracène)*

Mutagénicité chez les bactéries : Non mutagène *(QSAR avec anthracène)*
Mutagénicité cellules animales : Non mutagène *(QSAR avec anthracène)*
Mutag. « in vivo » : Non mutagène *(QSAR avec anthracène)*

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE :

VTR à seuil de dose

Toutes les valeurs toxicologiques proviennent de l'anthracène.

VTR orale à seuil : aucune VTR orale n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.

VTR dermale à seuil : aucune VTR dermale n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.

VTR inhalation à seuil : aucune VTR inhalation n'a été établie par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.

Aucune VTR n'a été établie par une autorité compétente, et l'on ne dispose pas de données toxicologiques adaptées pour établir de telles valeurs.

VTR sans seuil de dose

ERU oral : aucun ERU oral n'a été établi par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.
ERU dermal : aucun ERU dermal n'a été établi par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.
ERU inhalation : aucun ERU inhalation n'a été établi par une autorité de réglementation ou un organisme reconnu.

Aucun ERU n'a été établi par une autorité compétente, et l'on ne dispose pas de données toxicologiques adaptées pour établir de telles valeurs.

DONNEES ECOTOXICOLOGIQUES :

LC50, Poisson : 0,033 mg/l (96 h) ECOSAR
LC (faible), Poisson : 0,008 mg/l (30 jours) ECOSAR
LC50, Daphnie : 0,047 mg/l (48 h) ECOSAR
LC (faible), Daphnie : 0,015 mg/l (16 jours) ECOSAR
EC50, Algues :
LC (faible), Algues : 0,037 mg/l (96 h) ECOSAR
EC50, Bactéries :

Bio-, Photodégradation : Photodégradable dans l'air et l'eau
Bioaccumulation : BCF = ~10000 – 30000 *(QSAR avec anthracène)*

Demi-vie dans l'eau : > 90 jours *(QSAR avec anthracène)*
Demi-vie dans l'eau (photodégrad) :
Demi-vie dans les sols : > 100 jours *(QSAR avec anthracène)*

PNECeau 0,00005 mg/l *(QSAR avec anthracène)*
PNEC sed 0,05 mg/kg (sec) *(QSAR avec anthracène)*
PNEC sol 0,01 mg/kg sec *(QSAR avec anthracène)*

RÉFÉRENCES :

(1) CHEMIDPLUS : http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/ProxyServlet?objectHandle=DBMaint&actionHandle=default&nextPage=jsp/chemidlite/ResultScreen.jsp&TXTSUPERLISTID=000523273

(2) PUBCHEM: http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary /summary. cgi?sid=606978

Observations sur l'utilisation du rapport

Ce rapport, ainsi que les cartes ou documents, et toutes autres pièces annexées constituent un ensemble indissociable. En conséquence, l'utilisation qui pourrait être faite d'une communication ou reproduction partielle de ce rapport et annexes ainsi que toute interprétation au-delà des indications et énonciations d'ANTEA ne saurait engager la responsabilité de celle-ci. Il en est de même pour une éventuelle utilisation à d'autres fins que celles définies pour la présente prestation.

La prestation a été réalisée à partir d'informations extérieures non garanties par ANTEA. Sa responsabilité ne saurait être engagée en la matière.

ANNEXES

Annexe A

Phrases de Risque

(2 pages)

ANTEA

Groupement d'Intérêt pour la sécurité des Décharges de la Région de BALE (GIDRB)
Anciennes décharges du Letten à Hagenthal-le-Bas et du Roemisloch à Neuwiller (68)
Evaluation Détaillée des Risques pour la Santé humaine et la Ressource en eau

Volet 5 : Données toxicologiques et valeurs de références des substances caractéristiques des émissions des déchets de la chimie bâloise

A47264/A

Phrase	Description
R1	Explosif à l'état sec
R2	Risque d'explosion par le choc, la friction, le feu ou d'autres sources d'ignition
R3	Grand risque d'explosion par le choc, la friction, le feu ou d'autres sources d'ignition
R4	Forme des composés métalliques explosifs très sensibles
R5	Danger d'explosion sous l'action de la chaleur
R6	Danger d'explosion en contact ou sans contact avec l 'air
R7	Peut provoquer un incendie
R8	Favorise l'inflammation de matières combustibles
R9	Peut exploser en mélange avec des matières combustibles
R10	Inflammable
R11	Très inflammable
R12	Extrêmement inflammable
R13	Gaz liquéfié extrêmement inflammable
R14	Réagit violemment au contact avec l'eau
R15	Au contact de l'eau dégage des gaz très inflammables
R16	Peut exploser en mélange avec des matières combustibles
R17	Spontanément inflammable à l'air
R18	Lors de l'utilisation, formation possible de mélange vapeur-air-inflammable/explosif
R19	Peut former des peroxydes explosifs
R20	Nocif par inhalation
R21	Nocif par contact avec la peau
R22	Nocif en cas d'ingestion
R23	Toxique par inhalation
R24	Toxique par le contact avec la peau
R25	Toxique par ingestion
R26	Très toxique par inhalation
R27	Très toxique par le contact avec la peau
R28	Très toxique en cas d'ingestion
R30	Peut devenir inflammable pendant l'utilisation
R31	Au contact d'un acide, dégage un gaz toxique
R32	Au contact d'un acide, dégage un gaz très toxique
R33	Danger d'effets cumulatifs
R34	Provoque des brûlures
R35	Provoque de graves brûlures
R36	Irritant pour les yeux
R37	Irritant pour les voies respiratoires
R38	Irritant pour la peau
R39	Danger d'effets irréversibles très graves

R40	Possibilité d'effets irréversibles
R41	Risques de lésions oculaires graves
R42	Peut entraîner une sensibilisation par inhalation
R43	Peut entraîner une sensibilisation par contact avec la peau
R44	Risque d'explosion si chauffé en ambiance confinée
R45	Peut causer le cancer
R46	Peut causer des altérations génétiques héréditaires
R47	Peut causer des malformations congénitales
R48	Risques d'effets graves pour la santé en cas d'exposition prolongée
R49	Peut causer le cancer par inhalation
R50	Très toxique pour les organisme aquatiques
R51	Toxique pour les organismes aquatiques
R52	Nocif pour les organismes aquatiques
R53	Peut entraîner des effets néfastes à long terme pour l'environnement aquatique
R54	Toxique pour la flore
R55	Toxique pour la faune
R56	Toxique pour les organismes du sol
R57	Toxique pour les abeilles
R58	Peut entraîner des effets néfastes à long terme pour l'environnement
R59	Dangereux pour la couche d'ozone
R60	Peut altérer la fertilité
R61	Risque pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant
R62	Risque d'altération de la fertilité
R63	Risque possible pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant
R64	Risque possible pour les bébés nourris au lait maternel
R65	Peut provoquer une atteinte au poumon en cas d'ingestion
R66	Exposition répétée pouvant provoquer dessèchement ou gerçures
R67	Inhalation de vapeur pouvant causer somnolence ou vertiges.

ANTEA

Groupement d'Intérêt pour la sécurité des Décharges de la Région de BALE (GIDRB)
Anciennes décharges du Letten à Hagenthal-le-Bas et du Roemisloch à Neuwiller (68)
Evaluation Détaillée des Risques pour la Santé humaine et la Ressource en eau

Volet 5 : Données toxicologiques et valeurs de références des substances caractéristiques des émissions des déchets de la chimie bâloise

A47264/A

Annexe B

Table des symboles et des abréviations

(2 pages)

TABLE DES SYMBOLES ET DES ABREVIATIONS

ATSDR	Agency for Toxic Substances ad Disease Registry
AUE	Amt für Umweltschutz und Energie
BAT	Biologischer Arbeitsstoff Toleranz
BCF	Bioconcentration factor
BW	Body Weight (poids corporel)
BTEX	Benzène, Toluène, Ethylbenzène, Xylènes
CE	Concentration Efficace
CAV	Composés Aromatiques Volatils
CIS	Cis 1,2-dichloroéthylène
CMA	Concentration Maximale Admissible
COHV	Composés OrganoHalogénés Volatils
DAR	Dermal absorption rate
DCA	Dichloroaniline
DJT	Dose Journalière Tolérable
DJE	Dose journalière d'Exposition
EPA	Environmental Protection Agency (USA)
EDR	Evaluation Détaillée des Risques
ERS	Evaluation des risques sanitaires
ERU	Excès de Risque Unitaire
ERI	Excès de risque Individuel
FS	Facteur de Sécurité
GIDRB	Groupe d'Intérêt pour la sécurité des Décharges de la Région de Bâle
HAP	Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques
HEAST	Health Effects Assessments Summary Tables (US EPA)
HSDB	Hazard Substances Data Basis
INERIS	Institut National de l'Environnement Industriel et de Risques
INRS	Institut National de Recherche sur le Sécurité
IARC	International Agency for Research on Cancer
IRIS	Integrated risk information system. US-EPA
Kd	Coefficient de partage solide/liquide = Cs/Cw
Koc	Coefficient de partage particule organique/eau
Kow	Coefficient de partage Octanol/eau
LC	Letal concentration = concentration léthale
LD	Letal dose = dose léthale
LDLo	Lowest published letal dose = dose léthale la plus faible, publiée
LOAEL	Lowest Observed Adverse Effet Level = dose la plus faible entrainant un effet indésirable
LOEL	Lowest Observed Effet Level = dose la plus faible entrainant un effet

ANTEA

Groupement d'Intérêt pour la sécurité des Décharges de la Région de BALE (GIDRB)
Anciennes décharges du Letten à Hagenthal-le-Bas et du Roemisloch à Neuwiller (68)
Evaluation Détaillée des Risques pour la Santé humaine et la Ressource en eau

Volet 5 : Données toxicologiques et valeurs de références des substances caractéristiques des émissions des déchets de la chimie bâloise

A47264/A

MAK	Maximale Arbeitsplatz Konzentration
MATE	Ministère de l'Aménagement du Territoire, et de l'Environnement
MCA	Monochloroaniline
MEDD	Ministère de l'Ecologie et du Développement Durable
MRL	Minimum Risk Level
MS	Spectromètre de masse
N	Nocif
NOAEL	Non Observed Adverse Effect Level = dose la plus faible n'entrainant pas d'effets indésirables appréciables
NOEL	Non Observed Effect Level = dose la plus faible n'entrainant pas d'effets appréciables
OMS	Organisation Mondiale de la santé
PNEC	Predicted Non Effect Concentration
RfD	Reference Dose
IR	Indice de Risque
Sfo	Slope factor oral route
Sfd	Slope Factor dermal route
T	Toxique
TCLo	Lowest published toxic concentration
TD	Tolerable Dosis
TDLo	Lowest published toxic dose (ou Tdlow)
VCI	Valeur de Constat d'Impact
VDSS	Valeur de Définition Source Sol
VTR	Valeur Toxicologique de Référence
W	Week (semaine)

Annexe C

Glossaire

(3 pages)

ANTEA

Groupement d'Intérêt pour la sécurité des Décharges de la Région de BALE (GIDRB)
Anciennes décharges du Letten à Hagenthal-le-Bas et du Roemisloch à Neuwiller (68)
Evaluation Détaillée des Risques pour la Santé humaine et la Ressource en eau

Volet 5 : Données toxicologiques et valeurs de références des substances caractéristiques des émissions des déchets de la chimie bâloise

A47264/A

GLOSSAIRE

Absorption :
Pénétration d'une substance à travers une barrière d'échange avec l'organisme.

Analyse de sensibilité :
Analyse ayant pour but de quantifier, dans un modèle, l'influence des variables d'entrée sur la variable de sortie.

Bioconcentration :
Tendance d'une substance à s'accumuler dans un organisme vivant à un niveau supérieur à celui du milieu environnant par captation directe à partir de ce milieu.

Cancérogène – cancérigène :
Se dit de tout facteur physique, chimique ou biologique, capable de provoquer le développement d'un cancer (nom donné à toutes les tumeurs malignes qui s'étendent rapidement et ont tendance à se généraliser).

CAS : Chemical Abstract Registry Number.
Numéro d'identification d'une molécule, ex : le numéro CAS de l'aniline est [62-53-3].

C.E. 50 :
Concentration **E**fficace d'une substance produisant un effet donné chez 50 % des individus inclus dans l'étude.

C.L. 50 :
Concentration **L**étale : dans des conditions de milieu et de température conventionnellement choisies, on définit la concentration en substance chimique qui en 24 heures de contact tue 50 % de la population animale mis en expérimentation. Il s'agit d'un essai statique sans renouvellement du milieu.
La valeur de la CL50 est exprimée : soit en poids de substance étudiée rapporté à un volume standard pour les composés à l'état gazeux (mg/Nm^3) soit en poids de substance étudiée par litre de solution pour les composés en solution (mg/l).

Clastogène :
Qui peut altérer la structure des chromosomes (susceptible de rompre un chromosome en plusieurs segments).

DL 50 :
La dose minimum mortelle chez l'animal, ou dose létale, est toujours délicate à déterminer de façon précise. On préfère établir la DL 50 définie comme "l'estimation statistique d'une dose unique de produit supposée pour tuer 50 % des animaux" en expérimentation.

Effet systémique :
Effet qui apparaît en un site distant du point d'entrée dans l'organisme, et qui nécessite une absorption et une distribution de la substance dans l'organisme.

Ecotoxicité :
Capacité d'une substance, du fait de sa toxicité, de produire des effets nuisibles ou incommodants pour des micro-organismes, des animaux, des plantes, ou pour l'homme par le biais de l'environnement.

Excès de Risque Individuel (ERI) :
Probabilité pour un individu exposé de développer la maladie considérée du fait de la source de pollution étudiée.

Excès de Risque Unitaire (ERU) :
Probabilité supplémentaire, par rapport à un individu non exposé, qu' un individu a de contracter un cancer s'il est exposé toute sa vie à une dose de toxique.

Exposition aiguë :
Exposition de courte durée (de quelques secondes à quelques jours).

Exposition chronique :
Exposition persistante, continue ou discontinue, se produisant sur une longue période (ayant lieu sur une période comprise entre plusieurs années et la vie entière).

Indice de Risque (IR) :
Rapport entre la dose journalière d'exposition et la dose journalière tolérable. Un indice supérieur à 1 indique la possibilité de survenue d'un effet toxique.

MAK : Maximale Arbeitsplatz Konzentration.
Cette valeur (allemande) est définie comme la concentration maximale d'une substance chimique (gaz, vapeur ou poussière) dans l'air du lieu de travail, qui ne provoque pas d'effets défavorables sur la santé du travailleur ou de nuisance inacceptable lorsque la personne est exposée de manière répétée pendant de longues périodes (8 heures par jour, 5 jours par semaine).

Mutagène :
Qui provoque une mutation (variation brusque d'un segment de la molécule d' ADN induisant une variation de l'espèce).

Mutation :
Une mutation est une erreur ou modification dans la séquence d'un gène, erreur qui peut mener à des défauts cellulaires ou physiologiques (un mutant est un organisme porteur d'une mutation).

NIOSH : National Institute for Occupational Safety and Health.
Institut national pour la sécurité et la santé au travail.

NOAEL : No Observed Adverse Effect Level - niveau sans effet néfaste observé.
Niveau d'exposition le plus élevé, dans une expérience, n'ayant pas entraîné d'effet nocif observable.

NOEL : No Observed Effect Level - niveau sans effet observé.
Niveau d'exposition le plus élevé, dans une expérience, n'ayant pas entraîné d'effet observable.

Principe de précaution :
Principe « selon lequel l'absence de certitudes, compte tenu des connaissances scientifiques et techniques du moment, ne doit pas retarder l'adoption de mesures visant à prévenir un risque de dommages graves et irréversibles à l'environnement à un coût économiquement acceptable».

Le principe de spécificité :
L'EDR est une phase d'étude qui doit être spécifique à l'usage et aux caractéristiques du site et de son environnement.

Pharmacocinétique :
Étude du devenir d'un médicament dans l'organisme.

Tératogène :
Se dit d'un agent susceptible de produire des malformations au cours du développement embryonnaire.

Toxicologie :
Discipline scientifique qui s'occupe des toxiques, de leurs propriétés, de leur devenir dans l'organisme, de leur mode d'action, de leur recherche dans différents milieux et des moyens (préventifs et curatifs) permettant de combattre leur nocivité.

Annexe D

Tableaux récapitulatifs des VTR retenues (effets à seuil)

(5 pages)

ANTEA

Groupement d'Intérêt pour la sécurité des Décharges de la Région de BALE (GIDRB)
Anciennes décharges du Letten à Hagenthal-le-Bas et du Roemisloch à Neuwiller (68)
Evaluation Détaillée des Risques pour la Santé humaine et la Ressource en eau

Volet 5 : Données toxicologiques et valeurs de références des substances caractéristiques des émissions des déchets de la chimie bâloise

A47264/A

Groupement d'Intérêt pour la sécurité des Décharges de la Région de BALE (GIDRB)
Anciennes décharges du Letten à Hagenthal-le-Bas et du Roemisloch à Neuwiller (68)
Evaluation Détaillée des Risques pour la Santé humaine et la Ressource en eau

Volet 5 : Données toxicologiques et valeurs de références des substances caractéristiques des émissions des déchets de la chimie bâloise

A47264/A

ANTEA

Groupement d'Intérêt pour la sécurité des Décharges de la Région de BALE (GIDRB)
Anciennes décharges du Letten à Hagenthal-le-Bas et du Roemisloch à Neuwiller (68)
Evaluation Détaillée des Risques pour la Santé humaine et la Ressource en eau

Volet 5 : Données toxicologiques et valeurs de références des substances caractéristiques des émissions des déchets de la chimie bâloise

A47264/A

Annexe E

Tableaux récapitulatifs des VTR retenues (effets sans seuil)

(3 pages)

ANTEA

Groupement d'Intérêt pour la sécurité des Décharges de la Région de BALE (GIDRB)
Anciennes décharges du Letten à Hagenthal-le-Bas et du Roemisloch à Neuwiller (68)
Evaluation Détaillée des Risques pour la Santé humaine et la Ressource en eau

Volet 5 : Données toxicologiques et valeurs de références des substances caractéristiques des émissions des déchets de la chimie bâloise

A47264/A

Groupement d'Intérêt pour la sécurité des Décharges de la Région de BALE (GIDRB)
Anciennes décharges du Letten à Hagenthal-le-Bas et du Roemisloch à Neuwiller (68)
Evaluation Détaillée des Risques pour la Santé humaine et la Ressource en eau

Volet 5 : Données toxicologiques et valeurs de références des substances caractéristiques des émissions des déchets de la chimie bâloise

A47264/A

ANTEA

Groupement d'Intérêt pour la sécurité des Décharges de la Région de BALE (GIDRB)
Anciennes décharges du Letten à Hagenthal-le-Bas et du Roemisloch à Neuwiller (68)
Evaluation Détaillée des Risques pour la Santé humaine et la Ressource en eau

Volet 5 : Données toxicologiques et valeurs de références des substances caractéristiques des émissions des déchets de la chimie bâloise

A47264/A

Fiche signalétique

Rapport

Titre : *Anciennes décharges du Letten à Hagenthal-le-Bas et du Roemisloch à Neuwiller (68) - Evaluation Détaillée des Risques pour la Santé humaine et la Ressource en eau - Volet 5 : Données toxicologiques et valeurs de références des substances caractéristiques des émissions des déchets de la chimie bâloise*

Numéro et indice de version : A47264/A
Date d'envoi : *Mai 2008* Nombre d'annexes dans le texte : *5*
Nombre de pages : 709 Nombre d'annexes en volume séparé :
Diffusion (nombre et destinataires) : *10 ex. client*
1 ex. service de documentation *2 ex. agence*

Client

Coordonnées complètes : *Groupement d'Intérêt pour la sécurité des décharges de la région de Bâle (GIDRB), Alsace*
c/o Ciba Spezialitätenchemie AG
K-24.2.02 Postfach
CH – 4002 BALE, SUISSE

Téléphone : 00 41 61 636 32 66
Télécopie : 00 41 61 636 60 95

Nom et fonction des interlocuteurs : *Dr. R. HÜRZELER*

ANTEA

Unité réalisatrice : Agence EST
Nom des intervenants et fonction remplie dans le projet :
Alain TALBOT, responsable du projet
Daniel HUBE, Marie GAILLARD et Hansjörg WEIDELI, auteurs
Yolande KINDMANN, secrétaire YK

Qualité

Contrôlé par : Alain TALBOT Date : *26 mai 2008 - Version A*

N° du projet : STRP060316
Références et date de la commande : *n° 3-4911763324 du 21/02/2007*

Mots-clés : ***Mots-clés*** : *EDR, TOXICITE, DECHET, DECHARGE, HAGENTHAL-LE-BAS, HAUT-RHIN.*