



INSTITUT NATIONAL DE L'ENVIRONNEMENT INDUSTRIEL ET DES RISQUES

Evaluation du danger toxicologique du fioul rejeté sur les côtes

Dossier ERIKA

Rapport 3

Ministère de l'Aménagement du Territoire et de
l'Environnement

D.LAFON, A.PICHARD, M.BISSON

*Unité de Toxicologie
Direction des Risques Chroniques*

Mars 2000

TABLE DES MATIERES

1. RESUME	3
2. INTRODUCTION	4
3. PRODUITS RETENUS POUR L'ANALYSE TOXICOLOGIQUE	4
4. LES HYDROCARBURES AROMATIQUES POLYCYCLIQUES (HAP)	5
4.1 Généralités	5
4.2 Toxicologie aiguë	6
4.3 Toxicologie chronique	6
4.3.1 Effets systémiques	6
4.3.2 Toxicité cutanée (en dehors de la cancérogénèse).....	7
4.4 Effets sur la reproduction et le développement	8
4.5 Cancérogénicité	8
4.6 Absorption / Métabolisme / Elimination	14
4.7 Réglementation	17
5. LES THIOPHENES	18
6. PHYSIOLOGIE DE LA PEAU	18
7. CONCLUSION	19
8. RÉFÉRENCES	20
9. LISTE DES ANNEXES	25

1. RESUME

Deux familles de substances chimiques sont particulièrement présentes dans les rejets de l'ERIKA : les Hydrocarbures Polycycliques Aromatiques (HAP) et les thiophènes

Les HAP forment un vaste groupe de composés. Ils se présentent le plus souvent sous forme de mélanges complexes. C'est pourquoi, d'un point de vue réglementaire l'US EPA a retenu 16 HAP qui sont essentiellement pris en compte dans l'analyse des données toxicologiques.

La toxicité aiguë des HAP est faible à modérée. Un HAP bien caractérisé, le naphthalène (antimites) a donné lieu à des intoxications accidentelles. La dose létale est de 5 000 à 15 000 mg pour un adulte et de 2000 mg pour un enfant. Après contact cutané ou ingestion, l'intoxication aiguë se caractérise par une anémie hémolytique aiguë et peut également toucher le fœtus par la voie transplacentaire.

En exposition chronique, certains HAP ou des mélanges de HAP se sont avérés cancérigènes pour l'homme et sont classés comme tels par l'Union Européenne, le Centre international du Cancer (CIRC-IARC) et l'US EPA. De plus, il convient de remarquer que le Benzo(a)pyrène est classé dangereux pour la reproduction (catégorie 2) par l'union européenne.

C'est en 1775 que l'on a pour la première fois avancé que l'exposition professionnelle à la suie était une cause de cancer du scrotum. Par la suite, on a remarqué que l'exposition aux goudrons et aux paraffines provoquait des cancers de la peau. Le poumon est désormais la principale localisation des cancers dus aux HAP, les cancers cutanés étant devenus plus rares par suite de progrès de l'hygiène industrielle.

Dans le cas de l'exposition des bénévoles et des professionnels participant au nettoyage des rejets de l'ERIKA, l'exposition cutanée et le risque qu'elle représente, en l'absence de moyens de prévention, ont été étudiés .

En effet, chez l'homme l'application cutanée d'anthracène, de fluoranthène et de phénanthrène provoque des réactions cutanées et le benzo(a)pyrène peut donner naissance à des verrues régressives et réversibles qui ont été classées comme étant de nature pré-néoplasique.

Chez l'animal, le benzo(a)pyrène est un sensibilisant cutané et une dose sans effet de 120µg en application cutanée a été déterminée.

Chez l'homme, le cancer cutané lié à l'exposition de HAP est, nous l'avons vu, connu depuis longtemps.

Une étude chez des ouvriers traitant le bois à la créosote a notamment montré une augmentation de l'incidence du cancer cutané et de la lèvre. L'exposition moyenne variant entre 0,1 et 11 mg/m³.

Diverses études chez la souris, exposée de façon répétée par voie cutanée, ont révélé l'apparition de papillomes et de carcinomes. Les protocoles expérimentaux utilisent soit l'application itérative de la substance HAP seule, soit la technique d'initiation/promotion. Les délais d'apparition sont généralement de 80 à 100 semaines. Les délais peuvent être réduits pour une substance comme le benzo(b)fluoranthène pour lequel les premiers carcinomes apparaissent dès 20 semaines ou lorsque le benzo(a)pyrène est présent, il agit alors comme co-carcinogène. Ces travaux montrent que dans certaines conditions expérimentales, il existe une relation entre le niveau d'exposition et l'apparition de cancers cutanés.

La cancérogénicité d'un mélange de HAP et d'autres composés, tel que celui de la cargaison de l'ERIKA, ne peut être scientifiquement prouvée avec les éléments que nous possédons, du fait des processus complexes mis en jeu lors du métabolisme cutané. A l'opposé son pouvoir cancérogène ne peut être écarté et un tel mélange doit être considéré comme tel jusqu'à preuve du contraire, même si des doutes légitimes peuvent être émis vis-à-vis d'une exposition de courte durée.

L'examen de la littérature montre qu'il existe une absorption cutanée du benzo(a)pyrène chez l'homme ou chez l'animal et en première approche, le taux d'absorption cutanée se situe entre 15 et 20%.

Enfin pour les thiophènes, les données sont très partielles. Une toxicité du même ordre que celle des HAP est possible pour certains.

2. INTRODUCTION

Le fuel rejeté sur les côtes est un mélange d'hydrocarbures de composition complexe. A notre connaissance, il n'existe aucune étude toxicologique expérimentale sur ce produit précis, ni de données provenant d'intoxications humaines ou d'études épidémiologiques.

Nous sommes donc obligés de raisonner sur les molécules retrouvées lors des différentes analyses de ce produit (rapport INERIS n° 1). Le choix de ces molécules est explicité dans le paragraphe suivant.

Plusieurs centaines d'études toxicologiques sur les HAP ont été publiées. Rien que pour les études de cancérogenèse chez l'animal, 400 études ont été effectuées. Il est bien entendu impossible dans le délai imparti à cette étude de pouvoir les analyser toutes. Nous nous baserons donc sur les synthèses publiées récemment par l'OMS (EHC202, 1998), Toxicological Profiles, 1997, Polycyclic Aromatic Hydrocarbons) l'ATSDR (1997), le CIRC/IARC, IRIS-US EPA et un certain nombre d'ouvrages de référence.

3. PRODUITS RETENUS POUR L'ANALYSE TOXICOLOGIQUE

Le fioul comprend plusieurs centaines de composés différents, qui peuvent être regroupés en un certain nombre de familles. Schématiquement quatre familles chimiques caractérisent un produit pétrolier : les hydrocarbures saturés, les hydrocarbures aromatiques, les résines et les asphaltènes. On retrouve également quelques métaux. Ces résultats sont détaillés dans le rapport INERIS n° 1.

Au vu de l'évaluation des risques (rapports INERIS n° 4, 5 et 6), nous avons décidé de développer uniquement la toxicité des hydrocarbures polycycliques aromatiques (HAP) et celles des hydrocarbures aromatiques soufrés.

Le choix des HAP résulte de leur présence en quantité non négligeable dans le fuel, de leur pouvoir cancérogène et de l'évaluation sur site qui a montré la possibilité d'un contact.

Les hydrocarbures aromatiques soufrés sont retenus également du fait de leur quantité et de leur toxicité qui est mal connue.

La description de la toxicité des métaux n'est pas retenue, car les quantités retrouvées et les modalités d'exposition possible montrent de fait que le risque n'existe pas pour les dépollueurs.

Les produits monoaromatiques ne font pas l'objet d'une description toxicologique, chacun étant pourvu de valeurs de référence toxicologique qui suffisent aux évaluateurs du risque.

4. LES HYDROCARBURES AROMATIQUES POLYCYCLIQUES (HAP)

4.1 GENERALITES

Les hydrocarbures polycycliques aromatiques forment un groupe très nombreux de composés. L'US EPA retient 16 substances qui présentent des risques pour la santé humaine et l'environnement. L'OMS dans un rapport récent de 98 en étudie 33, tandis que le RIVM en sélectionne 11.

Les résultats analytiques en notre possession concernent essentiellement la liste de l'EPA. Nous proposons de détailler la toxicité de ces produits. Les données sur la toxicité systémique, aiguë ou chronique, ainsi que celles sur la reproduction seront regroupées dans un cadre global des effets de la famille HAP. Les effets cancérogènes par voies pulmonaire et orale ne seront pas détaillés. Pour le pulmonaire, nous considérons qu'il existe des valeurs guides publiées par des organismes étrangers fiables et que ces données suffisent pour évaluer le risque. Vous trouverez ces informations dans le rapport INERIS n° 6. Pour l'ingestion, les observations sur le terrain montrent qu'il ne s'agit pas d'une voie de pénétration dans l'organisme pertinente. Pour des informations complémentaires sur ces effets nous vous renvoyons aux documents de synthèse de l'OMS, de l'IARC ou de l'US EPA. La cancérogénicité cutanée fera par contre l'objet d'un chapitre plus détaillé, avec une analyse de chacun des 16 HAP.

4. 2 TOXICOLOGIE AIGUË

La toxicité aiguë des HAP est faible à modérée.

Chez l'animal, par ingestion, les quelques DL50 publiées montrent une faible toxicité.

Par inhalation, il n'a pas été décrit d'effet particulier en aiguë, mais les données fiables sont très rares.

Une étude expérimentale sur des rats Fisher a consisté à les soumettre par voie nasale à un aérosol de benzo(a)pyrène, 2 heures par jour, 5 jours par semaine, pendant 4 semaines, à la dose de 7,7 mg/m³. Aucun effet n'a été observé, notamment sur les pièces anatomiques pulmonaires et nasales qui ont été examinées (Wolff, 1989).

Chez l'homme, les manifestations cliniques décrites concernent essentiellement le naphthalène. L'ingestion est suivie de troubles digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales et diarrhées). Pour des doses importantes peuvent également survenir, des troubles de conscience pouvant conduire à un coma convulsif. L'inhalation de concentrations importantes provoque céphalées, malaise général, agitation et confusion. Des sueurs abondantes sont habituelles ainsi que des troubles digestifs.

La dose létale est de 5 000 à 15 000 mg pour un adulte et de 2000 mg pour un enfant. Après contact cutané ou ingestion, l'intoxication aiguë se caractérise aussi par une anémie hémolytique aiguë et peut également toucher le fœtus par la voie transplacentaire.

Le produit est modérément irritant pour l'œil et la peau.

4. 3 TOXICOLOGIE CHRONIQUE

4.3. 1 Effets systémiques

Très peu d'effets systémiques ont été décrits pour les HAP. Chez la souris, l'administration de fluoranthène par voie orale pendant 13 semaines (250 mg/kg/j chez la femelle, 500 mg/kg/j chez le mâle) a engendré au niveau du rein une régénération tubulaire, un infiltrat interstitiel lymphocytaire ainsi qu'une fibrose (EPA, 1988).

Nous n'avons pas retenu de données pertinentes pour notre évaluation du danger dans le cadre de l'ERIKA. Nous vous renvoyons aux synthèses précédemment citées pour des renseignements plus détaillés.

4.3 .2 Toxicité cutanée (en dehors de la cancérogenèse) (IPCS, ATSDR)

L'effet sur la peau des différents HAP est variable. Les HAP faiblement ou non cancérogènes sont généralement inactifs sur la peau (pérylène, benzo(e)pyrène, phénanthrène, pyrène, anthracène, acénaphthène, fluorène, fluoranthène) tandis que les hydrocarbures cancérogènes provoquent une hyperkératose (benz(a)anthracène, dibenzo(a,h)anthracène, benzo(a)pyrène).

Les vapeurs d'anthracène et de naphthalène sont légèrement irritantes pour l'œil.

Le benzo(a)pyrène a entraîné une hypersensibilité de contact chez des cobayes et des souris.

Des verrues ont été décrites lors d'application chez l'homme de benzo(a)pyrène à la dose de 1% dilué dans du benzène pendant 4 mois (Cottini et Mazzone 1939). Les mêmes auteurs ont rapporté des effets cutanés, à type d'exacerbations de lésions préexistantes, lors de l'application du composé précédent chez des patients porteurs de pemphigus ou de xeroderma pigmentosum. De telles observations n'ont pas été décrites chez des personnes présentant des peaux saines.

Des études chez la souris ont montré que l'anthracène pouvait être considéré comme un photosensibilisant (Forbes et al., 1976).

Toutes ces données sur la toxicité cutanée sont cependant très partielles, prennent rarement en compte le solvant de dilution et leur interprétation est donc délicate.

4. 4 EFFETS SUR LA REPRODUCTION ET LE DEVELOPPEMENT

➤ Chez l'homme

Aucune étude n'a été effectuée chez l'homme pour rechercher un effet éventuel des HAP sur la reproduction.

➤ Chez l'animal

Pour la reproduction, trois études ont été faites sur le benzo(a)pyrène : deux études chez la souris (Mackenzie et Angevine, 1981 – Rigdon et Neal, 1965) et une chez le rat (Rigdon et Rennels, 1964). Ces études montrent qu'il existe une toxicité sur la reproduction chez l'animal, mais qu'elle dépend de la souche, de la voie d'administration et des niveaux de doses administrées.

En se basant sur ces trois études, un LOAEL* du benzo(a)pyrène induisant un effet toxique chez la mère a été fixé à 160 mg/kg/j et un LOAEL* de 10 mg/kg/j a été fixé pour la toxicité sur la descendance.

Dans une étude chez le rat exposé du 6^{ème} au 15^{ème} jour de gestation à du naphthalène par voie orale, il a été montré que cette substance n'induit pas d'effets tératogènes ou foetotoxiques. Un NOAEL** pour la mère a été déterminée comme étant inférieur à 50 mg/kg/j du fait de la toxicité générale (WTP, 1991). Pour autant d'autres mécanismes sont décrits.

Des études effectuées avec de l'acénaphthalène, de l'anthracène, du fluoranthène, du fluorène sur la souris n'ont pas montré d'effets particuliers (US EPA 1988,1989).

* LOAEL : Lowest Adverse Effect Level

** NOAEL : No Observed Adverse Effect Level

4. 5. CANCEROGENICITE

4. 5 .1 Chez l'homme

Aucune donnée épidémiologique ne permet d'incriminer un type de HAP particulier dans le développement des cancers.

Par contre on retrouve des HAP en proportion variable dans les substances suivantes : goudron, créosote, brai de houille, asphalte, bitume, gaz des fours à coke, huiles minérales (filatures de coton, huiles de coupe lorsque ces huiles sont usagées, paraffine semi-raffinée, suie, gaz d'échappement d'automobiles, noir de carbone...) (R. Lauwerys – Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles).

L'IARC a d'ailleurs classé un certain nombre de ces procédés industriels ou substances comme cancérogènes.

Or, dans les populations professionnellement exposées à ces produits, il a été démontré un excès de cancers.

C'est le cas des populations exposées aux fumées de goudron, aux gaz et fumées de four à coke, des ramoneurs, qui présentent des cancers cutanés (scrotum, face) et pulmonaires.

Les preuves les plus fortes portent notamment sur les populations des travailleurs de cokerie et d'usine à gaz exposés à des concentrations importantes de HAP (de l'ordre de $30 \mu\text{g}/\text{m}^3$). L'incidence du cancer du poumon est bien corrélée à la durée d'exposition sur les fours.

Concernant la peau, le carcinome du scrotum a été décrit dès 1775 par Percival Pott chez les ramoneurs. Ce cancer survenait vers 30-35 ans chez des travailleurs qui avaient commencé le ramonage à l'âge de 5 ans.

De nombreux cas ont été décrits chez des métallurgistes utilisant de l'huile de houille, ainsi que des cancers du scrotum chez les décolleteurs. (Tourenc, 1964).

En 1947, Henry en Grande-Bretagne relève 1535 cas déclarés de 1920 à 1945 de cancers cutanés dus aux huiles minérales ou aux huiles de schistes (59 % scrotum, 18 % membres supérieurs, 10 % tête et cou).

Dans la métallurgie l'association entre exposition aux huiles de coupe et cancer du scrotum et des voies nasales a été également démontrée.

L'exposition à des composés contenant des HAP constitue le point commun à toutes ces populations. Dans le cas des huiles minérales, la présence de HAP est incriminée. C'est ainsi que les huiles actuelles n'en comportent plus et que ce risque n'existe plus que pour des huiles usagées non surveillées.

Une étude chez des ouvriers traitant le bois à la créosote a notamment montré une augmentation de l'incidence du cancer cutané et de la lèvre. L'exposition moyenne variant entre 0,1 et $11 \text{ mg}/\text{m}^3$.

Ces données ont abouti notamment à l'inscription dans deux tableaux de maladies professionnelles. Le premier, le tableau n° 16 bis du régime général, qui prend en charge les épithéliomas primitifs de la peau, les cancers broncho-pulmonaires primitifs et les tumeurs bénignes ou malignes de la vessie pour une liste limitative de travaux comportant une exposition aux goudrons de houille, aux huiles de houilles (comprenant les fractions de distillation dites phénoliques, naphthaléniques, acénaphthéniques, anthracéniques et chryséniques), les brais de houille et les suies de combustion de charbon. Le deuxième, le tableau n° 36 bis qui prend en charge les épithéliomas primitifs de la peau pour une liste limitative de travaux entraînant l'exposition à certains dérivés du pétrole (extraits aromatiques, huiles minérales utilisées à haute température dans les opérations d'usinage et de traitement des métaux, suies de combustion des produits pétroliers).

4.5.2 Chez l'animal

De très nombreuses études expérimentales ont été effectuées, par les trois voies d'exposition possibles : pulmonaire, orale et cutanée.

L'évaluation des risques ayant montré que dans le cadre des travaux de dépollution des sites et de nettoyage des oiseaux, la voie digestive est négligeable, nous ne développerons pas ce thème et vous renvoyons aux synthèses internationales citées précédemment et aux études actuelles de l'AFSSA.

Pour la voie pulmonaire, il s'agit également d'une voie d'exposition qui a été considérée comme négligeable lors de l'évaluation des risques et pour laquelle nous possédons des valeurs de référence (cf rapport INERIS n° 6) suffisantes pour l'évaluation des risques.

La voie cutanée est par contre la plus critique dans le cas de l'ERIKA. Nous développerons donc particulièrement cette partie.

➤ Voie orale

De nombreuses études chez le rongeur ont été effectuées avec des temps d'exposition variables (aigu, intermédiaire, chronique) et pour un certain nombre de HAP (benz(a)anthracène, benzo(a)pyrène, dibenz(a,h)anthracène, acénaphthène, anthracène). Les résultats ne sont pas probants pour les temps courts ou moyens d'exposition, par contre ils semblent indiquer que le benz(a)anthracène et le dibenz(a,h)anthracène sont cancérigènes à forte dose. D'autres HAP sont possiblement cancérogènes par cette voie. Ces données nécessitent cependant une analyse plus détaillée, qui n'a pu être faite dans le cadre de notre courte mission. Un groupe de travail de l'AFSSA doit se pencher sur ces données.

➤ Voie pulmonaire

Les études par inhalation d'HAP purs sont relativement rares. Elles concernent principalement le benzo(a)pyrène. Des tumeurs pulmonaires ont été observées, mais les concentrations utilisées étaient importantes et un des mécanismes possibles peut être une saturation pulmonaire, déjà décrite à ces mêmes concentrations pour des particules inertes. Des études par injections intratrachéales ont également été publiées pour d'autres HAP. Leur interprétation est discutable.

➤ Voie cutanée

L'analyse qui suit présente les données expérimentales existantes pour 16 HAP et certains mélanges.

- **Benz(a)anthracène**

Une application cutanée ou une injection sous cutanée provoque une augmentation de l'incidence des tumeurs (Steiner et Falk, 1951 ; Stainer et Edgecomb, 1952). Si une relation dose-augmentation de l'incidence est probable, les études retenues montrent des biais et ne permettent pas la détermination de NOAEL. C'est à la fois un cancérigène complet et un initiateur tumoral : l'administration de 0,57 mg de benz(a)anthracène suivie d'une injection d'acétate de tétradécanoyl phorbol (TPA) induit une augmentation de l'incidence des tumeurs cutanée (36 %) par rapport au lot témoin (Levin *et al.*, 1984).

- **Benzo(a)pyrène**

C'est un cancérigène cutané bien connu. Une exposition de 19-20 semaines induit la formation de papillomes et de carcinomes (Cavalieri *et al.*), 1988b, Shubik et Porta, 1957). Une application cutanée hebdomadaire pendant 29 semaines à la dose de 16, 32 et 64 µg montre que les premières tumeurs surviennent entre 12 et 14 semaines après le début de l'exposition pour les deux concentrations les plus élevées et après 18 semaines pour la concentration la plus faible. L'évolution du stade de papillome bénin au stade de carcinome malin est de 8,1±4,5 semaines (Albert *et al.*, 1991a). Il existe une bonne relation dose-effet, des mécanismes de formation tumorale qui correspondent à la fois à une prolifération cellulaire et à des dommages génétiques.

Le solvant de dilution du benzo(a)pyrène influence le pouvoir cancérigène du benzo(a)pyrène : l'utilisation du mélange n-dodécane et décaline induit 21 % de tumeurs cutanées malignes à la dose de 0,0054 mg/kg/j alors que le décaline seul induit 42 % de tumeurs pour la dose de de 4,8 mg/kg/j (Bingham et Falk, 1969).

C'est un initiateur tumoral pouvant induire 80-92 % de papillomes après promotion par le TPA ou l'huile de croton (Cavalieri *et al.*, 1988).

- **Benzo(b)fluoranthène**

C'est un cancérigène complet et un initiateur tumoral chez la souris Swiss (Wynder et Hoffmann, 1959). Ces résultats ont été confirmés par LaVoie *et al.*, 1982 et Amin *et al.*, 1985 et Amin *et al.*, 1985. Une relation dose-effet pour les effets cancérigènes dermiques a été établie pour des souris recevant 0,1 à 0,5 % de benzo(b)fluoranthène pendant toute leur vie. Cette étude montre la présence de tumeurs malignes (90 % de carcinomes) dès 4 mois pour la dose la plus élevée. 65 % de papillomes et 85 % de carcinomes sont observés dès le cinquième mois pour une dose intermédiaire. La dose la plus faible pour laquelle des tumeurs malignes sont observées est 0,1 % (2,9 mg/kg 3 fois par semaine soit 1,2 mg/kg/j) (Wynder et Hoffmann, 1959b).

- **Benzo(k)fluoranthène**

Sur deux souches de souris femelles, l'application dermique induit quelques rares papillomes cutanés pour la dose la plus élevée (0,5%) (Wynder et Hoffmann, 1959). Un effet initiateur tumoral a été démontré: si une application unique de 11 mg de benzo(k)fluoranthène sur 20 souris Swiss, ne conduit à aucune apparition de tumeur au bout de 63 semaines (Van Duuren, *et al.*, 1966), les mêmes doses suivies d'une application d'huile de croton conduisent à l'apparition de papillomes (18/20) et de carcinomes (5/20). Lavoie *et al.*, ont confirmé ces résultats en 1982 en montrant une relation dose dépendante entre l'apparition de tumeurs et la quantité de benzo(k)fluoranthène appliquée (en utilisant le TPA comme promoteur) (La Voie *et al.*, 1982). Ce résultat est lui-même conforté par ceux de Amin *et al.*, qui montrent une induction de tumeur pour le benzo(k)fluoranthène et ces principaux métabolites (2-méthyl, 8-méthyl ou 9-méthyl benzo(k)fluoranthène et 7,12-diméthyl benzo(k)fluoranthène pour une dose totale appliquée de 4 µmoles (environ 1000 µg) (Amin *et al.*, 1985).

- **Benzo(ghi)pérylène**

Dans les tests sur peau de souris, il s'est révélé être négatif aussi bien comme cancérigène complet que comme initiateur tumoral (Wynder et Hoffmann, 1959, Van Duuren *et al.*, 1973 ; IARC, 1983). En injection sous cutanée, il n'induit pas la formation de tumeur (Müller, 1968). Chez la souris, la capacité du Benzo(ghi)pérylène à se comporter comme un co-carcinogène en présence de benzo(a)pyrène a été démontrée (Van Duuren, Katz *et al.*, 1973 ; Van Duuren and Goldschmidt, 1976).

- **Chrysène**

Chez la souris, c'est un cancérigène complet et un initiateur tumoral (Wynder et Hoffmann, 1959). Différentes études montrent l'apparition de papillomes et de carcinomes lors de l'exposition cutanée au chrysène.

Une exposition cutanée au chrysène (0,05 mg en solution dans du toluène) pendant 6 mois est réalisée chez la souris à raison de deux fois par semaine. La présence de papillomes est retrouvée chez 1/15 animaux (7%) avec un temps de latence moyen de 81 semaines. En co-administration avec 0,0005 mg de benzo(a)pyrène, 3/13 (23 %) des animaux présentent des tumeurs (papillomes et malignes) avec un temps de latence de 70 semaines (Warshawsky *et al.*, 1993).

- **Dibenzo(a,h)anthracène**

Différentes études réalisées par applications cutanées chez la souris montrent que c'est un cancérigène complet et un initiateur tumoral (IARC, 1973 ; US EPA, 1990). L'induction de tumeurs cutanées lors de l'exposition chronique cutanée au dibenz(ah)anthracène est dose dépendante pour des concentrations comprises entre 0,001 et 0,1 %. Pour la dose la plus élevée un effet toxique n'est cependant pas exclu. L'apparition de carcinomes survient à la concentration la plus faible testée 0,001 % (40 % de carcinomes et 40 % de papillomes) ce qui correspond approximativement à une dose de 0,29 mg/kg (0,012 mg/kg/j) (Wynder et Hoffmann, 1959a).

Une application cutanée unique chez la souris de dibenzo(ah)anthracène aux doses de 0, 300 ou 600 nmole suivie 7 jours plus tard par une application 2 fois par semaine pendant 24 semaines de TPA montre une induction de tumeurs cutanées pour 93 % des animaux exposés mais uniquement pour la dose la plus élevée (Platt *et al.*, 1990).

- **Indéno(1,2,3-cd)pyrène**

Des tumeurs ont été observées après injections sous cutanées (Lacassagne *et al.*, 1963) et application cutanée (Rice *et al.* ; 1985 ; Rice *et al.*, 1986).

L'exposition cutanée de souris 3 fois par semaine pendant 12 mois à la concentration de 0,5 % (500 µg/application), 0,1 %, 0,05 % et 0,01 % (dans de l'acétone) montre une relation dose réponse avec apparition de 7 papillomes et de 5 carcinomes pour la concentration de 0,5 %, 6 papillomes et 3 carcinomes pour la concentration de 0,1 % et l'absence de tumeurs cutanées aux concentrations de 0,05 % et 0,01 % (Hoffmann et Wynder, 1966). Une application cutanée chronique de indéno(1,2,3-cd)pyrène dans du dioxane n'induit pas d'augmentation de l'incidence des tumeurs cutanées. Une autre étude utilisant l'acétone comme solvant ne montre pas non plus d'augmentation des cancers cutanés (Habs *et al.*, 1980).

L'indéno(1,2,3-cd)pyrène montre un effet initiateur clair (Rice et al ; 1985a et 1986).

- **Acénaphène**

Il n'existe pas de données expérimentales en cancérogenèse.

- **Acénaphthylène**

Aucune tumeur n'a été observée dans une étude "vie entière" chez la souris où l'acénaphthylène avait été appliqué sur la peau à 0,25 % (Cook, 1932). La survie à 6 mois était de 65 % et à 1 an de 35 %. Il n'a été fait mention d'aucun groupe témoin dans cette étude, cependant d'autres HAP testés ont conduit à l'apparition de tumeurs.

- **Anthracène**

Différentes études montrent l'absence de développement de tumeurs lors d'expositions cutanées (Habs *et al.*, 1980, Wynder et Hoffmann, 1959a) à l'anthracène en revanche des papillomes (8 %) sont observés avec une latence de 85 semaines lors d'une co-administration avec du benzo(a)pyrène (0,0005 mg) sur 1 souris sur 13 (Warshawsky *et al.*, 1993). Les tests d'initiation-promotion pratiqués chez la souris au travers de différentes études se sont révélés négatifs.

- **Fluoranthène**

Le fluoranthène a été testé par application cutanée chez la souris dans différentes études à des doses variant de 1,5 mg/souris/semaine pendant 52 semaines à 100 mg/souris/semaine pendant 82 semaines. Les résultats de ces études ont toujours été négatifs (Suntzeff, Croninger *et al.*, 1957 ; Wynder et Hoffmann, 1959 ; Hoffmann *et al.*, 1972 ; Horton et Christian, 1974). Le fluoranthène n'est pas un initiateur tumoral (Hoffmann *et al.*, 1972). Lors d'une co-administration avec 0,0005 mg de benzo(a)pyrène, il y a apparition de papillomes 1/12 (8 %) avec un délai de latence de 95 semaines (Warshawsky *et al.*, 1993).

- **Fluorène**

Aucune tumeur n'est observée après 7 injections sous cutanées de 10 mg de fluorène chez la souris lors d'une étude réalisée sur 18 mois (Shear, 1938).

- **Naphtalène**

Il s'est révélé négatif dans les tests cutanés chez la souris à la fois comme cancérigène complet et comme initiateur tumoral (Kennaway, 1930 ; Schmeltz *et al.*, 1978).

- **Phénanthrène**

L'application cutanée du phénanthrène ne montre pas l'apparition de tumeurs (Kennaway, 1924 ; Roe et Grant, 1964). Au cours de 5 études visant à identifier le pouvoir initiateur-promoteur lors d'une application cutanée, les résultats se sont révélés contradictoires (Salaman et Roe, 1956 ; Roe, 1962 ; Scribner, 1973 ; Wood *et al.*, 1979 ; LaVoie *et al.*, 1981). L'application cutanée chez la souris de phénanthrène dissous dans du toluène pendant 6 mois montre l'apparition de papillomes chez 1/12 animaux (8 %) avec une latence de 100 semaines. En co-administration avec 0,0005 mg de benzo(a)pyrène le temps de latence est raccourci à 53 semaines, le nombre de tumeurs malignes est de 1/17 animaux (6 %) (Warshawsky *et al.*, 1993).

- **Pyrène**

Chez la souris, aucune apparition de tumeur n'a été observée par application cutanée (Badger, Cook et al, 1940 ; Salaman et Roe, 1956 ; Scribner, 1973 ; Horton et Christian, 1974 ; Van Duuren et Goldschmidt, 1976) ou lors d'injection sous cutanée (Shear et Leiter, 1941). Il n'a pas d'effet initiateur (ATSDR, 1970). L'application cutanée chez la souris de pyrène dissous dans du toluène pendant 6 mois montre l'apparition de papillomes chez 1/13 animaux (8 %) avec une latence de 96 semaines. En co-administration avec 0,0005 mg de benzo(a)pyrène le nombre de tumeurs malignes est de 0/17 animaux (Warshawsky *et al.*, 1993).

- **Mélanges**

L'interaction entre des HAP cancérigènes et non cancérigènes a été très étudiée chez l'animal.

Les résultats sont contradictoires.

Le mélange de HAP majoritairement non cancérigènes (anthracène, chrysène, fluoranthène, phénanthrène et pyrène en solution dans du toluène à la concentration chacun de 0,05 mg) peut induire la formation de papillomes et de tumeurs malignes chez 3/13 animaux (23 %) avec un temps de latence de 73 semaines. Cette incidence est augmentée à 8/17 animaux (47 %) en co-administration avec du benzo(a)pyrène à une dose non carcinogène de (0,0005 mg) et le temps de latence est réduit à 66 semaines (Warshawsky *et al.*, 1993).

Lors de l'exposition chronique à des condensats de goudron contenant différents HAP dont le pyrène, le fluoranthène, le chrysène, le benz(a)anthracène, le benzo(a)pyrène, indéno(1,2,3,cd)pyrène et de nombreux autres composés, un effet cancérigène est observé. Cependant, l'induction de carcinomes et de papillomes ne peut être directement reliée aux HAP présents dans le mélange (Habs et al, 1984).

L'ATSDR (1997) rapporte plusieurs études qui montrent que la plupart des mélanges de HAP sont considérablement moins toxiques que chaque HAP pris individuellement. Notamment les mélanges de HAP sont moins cancérigènes que le benzo(a)pyrène seul.

Des mécanismes complexes ont été décrits sur les causes pouvant expliquer ces interactions, notamment au niveau du métabolisme cutané.

De nombreux composés, autres que les HAP, interagissent également avec ce métabolisme.

Les données disponibles ne permettent pas de conclure sur l'effet d'un mélange précis de HAP.

4. 6 ABSORPTION / METABOLISME / ELIMINATION

Pour pouvoir évaluer le danger intrinsèque de substances chez l'homme il est nécessaire de connaître leur métabolisme. Celui ci est complexe, et comme pour les chapitres précédents nous développerons principalement le métabolisme cutané.

Les HAP sont des composés très liposolubles et sont absorbés par le poumon, l'intestin et la peau.

4 .6 .1 Absorption

➤ Par voie respiratoire

- **Chez l'homme**

Il existe une étude chez 12 ouvriers (Van Rooij, 1993) exposés dans une cokerie à une concentration totale en pyrène de 0,1 à 5,4 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. L'absorption moyenne par inhalation variait entre 0,5 et 32,2 $\mu\text{g}/\text{j}$.

- **Chez l'animal**

Les recherches sur l'absorption pulmonaire des HAP ont montré l'existence d'un mécanisme de clairance mucociliaire important. En effet, les particules d'HAP remontent l'arbre pulmonaire et sont avalées, entrant ainsi dans l'organisme par la voie digestive.

Une étude sur le poumon isolé de rat, d'un aérosol de benzo(a)pyrène montre clairement que celui-ci est absorbé directement par voie pulmonaire.

L'exposition de rats au benzo(a)pyrène sous forme aérosol montre que la clairance s'effectue en deux phases : une phase initiale rapide (clairance trachéale) et une phase secondaire plus lente (clairance alvéolaire) (Mitchell, 1982). Diverses études chez le rat, le cobaye, le hamster montrent après inhalation une absorption rapide et une distribution dans les divers organes (foie, estomac, intestin) (Weyand et Bevan, 1986, 1988).

L'absorption du benzo(a)pyrène dépend de la taille des particules et du solvant utilisé pour son administration.

Creasia et al (1976) ont montré que par injection intratrachéale :

- 50 % de benzo(a)pyrène sous forme de cristaux purs sont éliminés en 1,5 h et plus de 95 % en 24 h,
- 50 % de benzo(a)pyrène absorbé sur des particules de carbone (0,5 à 1 μm) sont éliminés en 36 h,
- et pour des particules plus importantes (15-30 μm) l'élimination se fait en 4 à 5 jours.

Bevan et Ulman (1991) ont montré que 70 % du benzo(a)pyrène administré avec du triéthylène glycol est excrété en 6 h après instillation intratrachéale tandis que les taux d'excrétion de benzo(a)pyrène sont respectivement seulement de 58,4 % et 56,2 % en 6 h lorsqu'il est en solution dans le laurate d'éthyle et le tricapylin.

L'instillation nasale de benzo(a)pyrène chez le hamster montre qu'il est métabolisé dans la cavité nasale. Une large fraction des métabolites est retrouvée à la surface de l'épithélium (Dahl et al 1985). Ces données ont également été retrouvées chez le singe et le chien (Petridou-Fischer, 1988).

➤ Par voie cutanée

• Chez l'homme

Une étude *in vitro* sur peau humaine montre qu'après 24 h d'exposition au benzo(a)pyrène (10 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$), l'absorption est estimée à 3 % (Kao et al, 1985).

Sur de la peau de cadavre humain, il est montré que $23,7 \pm 9,7$ % du benzo(a)pyrène appliqué pénètre dans la peau (Wester et al, 1990). Ces données doivent être prises avec précaution, la physiologie de la peau d'un tel modèle ne pouvant être semblable à celle d'un modèle vivant.

Ces résultats suggèrent qu'une partie du benzo(a)pyrène ne pénètre pas la barrière cutanée, ce qui limite les concentrations en HAP disponibles pour l'organisme.

Dans l'étude de Van Rooij (1993) sur 12 ouvriers d'une cokerie exposés à un mélange de pyrène, la concentration cutanée moyenne variait entre 21 et 166 μg de pyrène par jour. L'absorption cutanée de pyrène par jour variait entre 4 et 34 $\mu\text{g}/\text{j}$ ce qui représente 20 % de la contamination cutanée en pyrène.

- **Chez l'animal**

L'absorption par voie cutanée du [¹⁴C] benzo(a)pyrène chez le rat, la souris, les singes, les cobayes est rapide et importante (Ng et al, 1992 – Sanders et al, 1986 – Wester et al, 1990 – Yang et al, 1989).

L'absorption chez le rat et le singe dépend du véhicule choisi pour l'administration. Une application de 10 ppm de benzo(a)pyrène dans l'acétone sur la peau des singes montre une absorption moyenne de 51 ± 22 % et de $13,2 \pm 3,4$ % lorsque le benzo(a)pyrène est mélangé à de la terre.

Les organes cibles sont le foie, les reins et les tissus adipeux.

L'absorption percutanée de l'anthracène chez le rat est estimée à 52,3 % (Yang et al, 1986). Chez le cobaye, l'absorption percutanée du phénanthrène et du pyrène est respectivement de 80 % et 94 %.

Il a été montré de grosses différences d'absorption et de métabolisme en fonction des espèces. 10 % de la dose appliquée de benzo(a)pyrène marqué au Carbone 14 (à la concentration de 10 mg/5 cm²) pénètre à travers la peau de souris, 3 % à travers la peau humaine, et moins de 0,5 % à travers la peau de cobaye.

La formation d'adduits à l'ADN sur la peau de souris a été montrée inversement proportionnelle à la viscosité de l'huile (Ingram, 1995).

En conclusion, l'examen de ces données, qui sont partielles, ne concerne que quelques HAP et permet dans le cadre de la récupération des rejets de l'ERIKA d'estimer de manière grossière l'absorption cutanée à un taux de 15-20 %. Cette donnée nécessiterait des études complémentaires afin d'être affinée.

➤ **Ingestion**

Les HAP sont rapidement absorbés au niveau intestinal. Des études chez le rat ont montré que 30 à 50% de faibles doses sont rapidement absorbées et qu'une majeure partie est rapidement métabolisée au niveau du foie.

4. 6 .2 Le métabolisme (Extrait de SFSP – Nocivité des polluants associés à l'automobile)

Le métabolisme des HAP, et en particulier celui du Benzo(a)pyrène (BaP), a fait l'objet de nombreuses études expérimentales et a été repris dans les synthèses internationales précédemment citées. Schématiquement, il s'agit d'un métabolisme enzymatique qui s'effectue en deux phases. Les enzymes de la phase 1 provoquent des actions d'oxydation, de réduction et d'hydrolyse qui aboutissent à la formation de dérivés hydroxylés qui sont des toxiques. Les enzymes de la phase 2 ont un rôle de détoxification par la formation de composés conjugués qui pourront être rapidement éliminés.

Parmi les enzymes de la phase 1, les plus importants font partie d'un grand système enzymatique d'oxydation présent dans les microsomes des cellules, celui de la famille des cytochromes P450. Dans le cas du BaP, ils aboutissent à la formation d'oxyde, puis de dihydrodiol, puis de diol époxydes. Ces derniers se transforment ensuite en tétrols.

Ce système enzymatique microsomal est présent dans de nombreux tissus, en particulier au niveau des tissus pulmonaire, hépatique et cutané. Il a été montré que les HAP et leurs métabolites ont la capacité de stimuler la production enzymatique. Par ailleurs, la capacité d'induction des enzymes des deux phases est génétiquement contrôlée, ce qui explique la grande variété des réactions dans les populations.

Les tétrols sont capables de se lier solidement, par des liaisons covalentes, aux macromolécules des cellules et en particulier aux protéines et à l'ADN pour former des adduits. L'implication des adduits à l'ADN dans les mécanismes de cancérogenèse a été largement étudiée. Une partie de ces adduits, s'ils ne sont pas réparés, provoquent des mutations au sein du patrimoine génétique des tissus et constituent de ce fait un phénomène d'initiation de la cancérogenèse. Il existe cependant dans l'organisme de nombreux mécanismes de défense et de réparation.

4.6.3 Elimination

La voie principale d'élimination est constituée par les fèces du fait du métabolisme hépatique. Une autre voie très importante est la voie urinaire qui permet l'élimination des composés conjugués.

4.7 REGLEMENTATION

➤ Etiquetage européen et français des substances

Le tableau n° 1 en annexe donne l'étiquetage européen. Six substances sont étiquetées avec la phase de risque R45 « peut causer le cancer ». Seul, le benzo(a)pyrène est affecté des phrases de risque faisant état d'un danger pour la reproduction (fertilité et développement de l'enfant).

➤ Classification

Certains de ces produits sont connus pour leur caractère cancérogène et font l'objet d'une classification par différentes organisations.

Le tableau n° 2 en annexe présente les classifications de l'Union Européenne, du CIRC/IARC, de l'US EPA.

Il n'y a pas de différences notables entre ces classifications et les substances suivantes sont à considérer comme dangereuses pour l'homme en terme de cancérogénicité :

- ✓ benzo(a)pyrène
- ✓ benzo(a)anthracène
- ✓ chrysène
- ✓ benzo(b)fluoranthène
- ✓ benzo(k)fluoranthène
- ✓ indéno(1,2,3-cd)pyrène
- ✓ dibenzo(ah)anthracène

5 . LES THIOPHENES

J. Jacob a rapporté que les hydrocarbures aromatiques polycycliques soufrés pourraient dans certaines conditions présenter une toxicité au moins égale à celle du benzo(a)pyrène.

Il n'existe cependant aucune donnée chez l'homme et les études expérimentales sont fragmentaires et souvent très anciennes.

Le naphtho(1,2b)thiophène s'est avéré mutagène lors de certains tests.

Le potentiel cancérigène de certaines huiles brutes semblerait dépendre de leur contenu en soufre. La désulfuration de ces composés diminuerait leur activité biologique et vice versa. Ces données qui n'ont pu être consultées datent d'une quarantaine d'années.

Pour l'instant, aucun facteur d'équivalence de toxicité n'est proposé pour ces produits, et nous ne sommes pas en mesure d'en effectuer une analyse toxicologique faute de données suffisantes.

Une partie de ces informations proviennent du CIRC (Mr Castagnero, communication personnelle).

6 . PHYSIOLOGIE DE LA PEAU

La peau est la première barrière défensive de l'organisme contre les agressions externes. Malgré sa simplicité apparente, il s'agit d'un organe très sophistiqué, notamment au niveau des systèmes de défense. Il n'est pas dans le contexte d'un tel rapport de développer la physiologie ou la physiopathologie de la peau, mais il est important de rappeler quelques facteurs qui peuvent influencer ses réponses: la zone corporelle (la couche cornéenne est plus ou moins épaisse en fonction du corps, certaines zones peuvent macérer plus dans certains vêtements, certaines contiennent plus de glandes graisseuses...le scrotum conjugue ce dernier élément avec une finesse extrême, expliquant la fréquence des tumeurs cutanées dans cette zone), la température peut influencer l'absorption (la vasodilatation due à la chaleur augmente les réactions cutanées, le froid ayant un effet inverse), certaines pathologies entraînent des réactions cutanées différentes (atopie, psoriasis,...); des facteurs génétiques, les saisons, l'humidité interviennent (Ces données ont été publiées par R.Rice) .

Le métabolisme y est également extrêmement actif, expliquant ses capacités à modifier les xénobiotiques. Ils peuvent être ainsi dégradés mais aussi entraîner des phénomènes de sensibilisation ou de cancérogenèse. Pratiquement l'ensemble des enzymes intervenant dans les phases 1 et 2 du métabolisme sont retrouvés au niveau de la peau.

7 . CONCLUSION

Dans le cadre de l'évaluation du danger des HAP auxquels sont exposés les bénévoles , seule la voie cutanée nous paraît pertinente.

Les instances internationales et européennes ont été amenées à classer ces composés comme probablement ou possiblement cancérigènes chez l'homme. En France, leur étiquetage doit comporter la phrase « peut causer le cancer ».

Plusieurs HAP ont induit des cancers cutanés chez la souris.

Il s'agit du benz(a)anthracène, du benzo(a)pyrène, du benzo(b)fluoranthène, du benzo(k)fluoranthène, du chrysène, du dibenzo(a,h)anthracène, de l'indéno(1,2,3-cd)pyrène.

Certaines études ont montré que le mélange de HAP en majorité non cancérigènes pouvaient également induire des cancers chez la souris, et à l'opposé que des HAP non cancérigènes mélangés avec des composés cancérigènes en diminuer le potentiel toxique.

Le mécanisme de cancérogenèse est cependant complexe. Les HAP agissent comme promoteur, inducteur et/ou cancérigène complet en fonction des composés. Le rôle du solvant ou de la matrice semble s'avérer capital . Le métabolisme cutané joue un rôle notable ; le produit est modifié sur place par des mécanismes de défense complexes, pouvant aboutir à des composés inertes ou toxiques. Une comparaison du métabolisme de la peau de la souris versus celui de l'homme doit être effectuée. La phase de promotion tumorale s'accompagne au début d'une réaction inflammatoire.

La durée d'exposition nécessaire pour engendrer un risque ne peut être calculée simplement. Les données chez la souris sont partielles, ne concernent généralement qu'une substance et ne prennent pas en compte la matrice vectrice de l'Erika (accompagnée également de vecteurs type eau de mer, sable ...). Individuellement certains HAP entraînent des cancers chez la souris uniquement à partir d'une exposition quotidienne équivalente à au moins 1/5^{ème} de la vie de la souris (ce qui rapporté à l'homme correspondrait à un minimum de 14 ans). Une extrapolation de ces données au mélange ERIKA mériterait cependant d'être discutée.

8. REFERENCES

- Albert R. E., Miller M. L., Cody T. and al. e. (1991). "Benzo(a)pyrène-induced skin damage and tumor promotion in the mouse." *Carcinogenesis* **12**: 1273-1280.
- Amin S., Huie K. and Hecht S. S. (1985). "Mutagenicity and tumor initiating activity of methylated benzo[b]fluoranthene." *Carcinogenesis* **6**(7): 1023-1025.
- Amin S., Hussain N., Balanikas G., Huie K. and Hecht S.S. (1985). "Mutagenicity and tumor initiating activity of methylated benzo[k] fluoranthenes." *Cancer Letters* **26** (3) : 343-7.
- ATSDR (1997). Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs).
- Badger G. M., Cook J. W. and Hewett C. L. (1940). "The production of cancer by pure hydrocarbons." *V. Proc. R. Soc.* **129**: 439-467.
- Bingham E. and Falk H. L. (1969). "Environmental carcinogens : the modifying effect of carcinogens on the threshold response." *Arch. Environ. Health* **19**: 779-783.
- Cavalieri E. L., Rogan E., Cremonesi P. and al e. (1988). "Tumorigenicity of 6-halogenated derivatives of benzo(a)pyrene in mouse skin and rat mammary gland." *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **114**: 10-15.
- Cook J. W. (1932). "The production of cancer by pure hydrocarbons - Part II." *Proceedings Of The Royal Society Of London. Series B: Biological Sciences* **11**: 485-496.
- Cottini G. B. and Mazzone G. B. (1939). "The effects of 3,4-benzpyrene on human skin." *Am. J. Cancer* **37**: 186-195.
- Creasia D. A., Poggenburg J. K., Jr. and Nettesheim P. (1976). "Elution of benzo[alpha]pyrene from carbon particles in the respiratory tract of mice." *J Toxicol Environ Health* **1**(6): 967-75.
- Dahl A. R., Coslett D. S., Bond J. A. and Hesseltine G. R. (1985). "Metabolism of benzo[a]pyrene on the nasal mucosa of Syrian hamsters: comparison to metabolism by other extrahepatic tissues and possible role of nasally produced metabolites in carcinogenesis." *J Natl Cancer Inst* **75**(1): 135-9.
- Forbes P. D., Davies R. E. and Urbach F. (1976). "Phototoxicity and photocarcinogenesis : comparative effects of anthracene and 8-methoxypsoralen in the skin of mice." *Food Cosmet. Toxicol.* **14**: 303-306.
- Habs M., Jahn S. A. and Schmahi D. (1984). "Carcinogenic activity of condensate from colocynth seeds(*Citrullus colocynthis*) after chronic epicutaneous administration to mice." *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **108**: 154-156.
- Habs M., Schmahl D. and Misfeld J. (1980). "Local carcinogenicity of some environmentally relevant polycyclic aromatic hydrocarbons after lifelong topical application to mouse skin." *Arch. Geschwulstforsch* **50**: 266-274.

Henry S. "Cancers professionnels du scrotum" Oxford University press (London), 1946.

Hoffmann D., Rathkamp F., Nesnow S. and Wynder E. L. (1972). "Fluoranthène : Quantitative determination in cigarette smoke, formation by pyrolysis and tumor-initiating activity." *Journal Of The National Cancer Institute* **49**(4): 1165-1175.

Hoffmann D. and Wynder E. L. (1966). "On the carcinogenic activity of dibenzopyrenes." *Zeitschrift fur Krebsforschung* **68**: 137-149.

Horton A. W. and Christian G. M. (1974). "Cocarcinogenic versus incomplete carcinogenic activity among aromatic hydrocarbons: Contrast between chrysene and benzo [b] triphenylene." *Journal Of The National Cancer Institute* **53**(4): 1017-1020.

Jacob J. "Sulfur analogues of polycyclic aromatic hydrocarbons (thiarenas)". Environmental occurrence, chemical and biological properties. Cambridge University Press - Cambridge Monographs on Cancer Research.

IARC (1973). Certain Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and heterocyclic compounds. Lyon, France, IARC.

IARC (1983). Benzo[k]fluoranthene. Iarc Monographs On The Evaluation Of The Carcinogenic Risk Of Chemicals To Humans. **32**: 163-70.

Ingram A. J., Lee R. and Phillips J. C. (1995). "Factors affecting the bioavailability of benzo[a]pyrene from oils in mouse skin: oil viscosity, grooming, activity and its prevention." *J Appl Toxicol* **15**(3): 175-82.

Kao J., Patterson F. K. and Hall J. (1985). "Skin penetration and metabolism of topically applied chemicals in six mammalian species, including man: an in vitro study with benzo[a]pyrene and testosterone." *Toxicol Appl Pharmacol* **81**(3 Pt 1): 502-16.

Kennaway E. L. (1924). "On cancer producing tars and tar-fractions." *Journal Of Industrial Hygiene* **5**(12): 462-488.

Kennaway E. L. (1930). "Further experiments on cancer-producing substances." *Biochemical Journal* **24**: 497-504.

Lacassagne A., Buu-Hoi N. P., Zajdela F., Lavit-Lamy D. and Chalvet O. (1963). "Activité cancérogène des d'hydrocarbures polycycliques aromatiques à noyau fluoranthène." *Un. Int. Cancer Acta* **19**(3-4): 490-496.

Lavoie E. J., Amin S., Hecht S. S., Furuya K. and Hoffmann D. (1982). "Tumour initiating activity of dihydrodiols of benzo[b]fluoranthene, benzo[j]fluoranthene, and benzo[k]fluoranthene." *Carcinogenesis* **3**(1): 49-52.

Lavoie E. J., Tulley-Freiler L., Bedenko V. and Hoffmann D. (1981). "Mutagenicity, tumor-initiating activity, and metabolism of methylphenanthrenes." *Cancer Research* **41**: 3441-3447.

Levin W., Chang R. L., Wood A. W. and et al. (1984). "High stereoselectivity among the optical isomers of the diastereomeric bay-region diol-epoxide of benz(a)anthracene in the expression tumorigenic activity in murine tumor models." *Cancer Res.* **44**: 929-933.

MacKenzie K. M. and Angevine D. M. (1981). "Infertility in mice exposed in utero to benzo(a)pyrene." *Biol Reprod* **24**(1): 183-91.

Mitchell C. E. (1982). "Distribution and retention of benzo(A)pyrene in rats after inhalation." *Toxicol Lett* **11**(1-2): 35-42.

Muller (1968). .

Ng K. M., Chu I., Bronaugh R. L., Franklin C. A. and Somers D. A. (1992). "Percutaneous absorption and metabolism of pyrene, benzo[a]pyrene, and di(2-ethylhexyl) phthalate: comparison of in vitro and in vivo results in the hairless guinea pig." *Toxicol Appl Pharmacol* **115**(2): 216-23.

Petridou-Fischer J., Whaley S. L. and Dahl A. R. (1988). "In vivo metabolism of nasally instilled benzo[a]pyrene in dogs and monkeys." *Toxicology* **48**(1): 31-40.

Platt K. L., Pfeiffer E., Petrovic P., Friesel H., Beermann D., Hecker E. and Oesch F. (1990). "Comparative tumorigenicity of picene and dibenz[a,h]anthracene in the mouse." *Carcinogenesis* **11**(10): 1721-6.

Rice J. E., Coleman D. E., Hosted T. J., LaVoie E. J., McCaustland D. J. and Wiley J. C. (1985). On the metabolism, mutagenicity, and tumor-initiating activity of indeno(1,2,3-cd)pyrene on mouse skin. Polynuclear Aromatic Hydrocarbons: mechanism, methods and metabolism. M. Cooke and A. J. Dennis. Columbus, OH, Bagatelle Press: 1097-1109.

Rice J. E., Hosted T. J., Jr., DeFloria M. C., LaVoie E. J., Fischer D. L. and Wiley J. C., Jr. (1986). "Tumor -initiating activity of major in vivo metabolites of indeno (1,2,3-cd)pyrene on mouse skin." *Carcinogenesis* **7**(10): 1761-4.

Rigdon R. and Neal J. (1965). "Effects of feeding benzo(a)pyrene on fertility, embryos, and young mice." *Journal National, Cancer Institution* **34**: 297-305.

Roe F. J. C. (1962). "Effect of phenanthrene on tumor-iniation by 3,4-benzopyrene." *British Journal Of Cancer* **16**: 503-506.

Roe F. J. C. and Grant G. A. (1964). "Tests of pyrene and phenanthrene for incomplete carcinogenic and anticarcinogenic activity." *Br. Emp. Cancer Campaign* **41**: 59-69.

Salaman M. H. and Roe F. J. C. (1956). "Further tests for tumor-initiating activity: N,N-di-(2-chloroethyl)-p-aminophenylbutyric acid (CB1348) as an initiator of skin tumor formation in the mouse." *British Journal Of Cancer* **10**(6): 363-378.

Sanders C. L., Skinner C. and Gelman R. A. (1986). "Percutaneous absorption of 7, 10 14C-benzo[a]pyrene and 7, 12 14C- dimethylbenz[a]anthracene in mice." *J Environ Pathol Toxicol Oncol* **7**(1-2): 25-34.

Schmeltz I., Tosk J., Hilfrich J. and Hirota N. (1978). "Bioassays of naphtalene and alkylnaphtalenes for co-carcinogenic activity. Relation to tobacco carcinogenesis." *Carcinogenesis* **3**: 47-60.

Scribner J. D. (1973). "Brief communication: tumor initiation by apparently noncarcinogenic polycyclic aromatic hydrocarbons." *Journal Of The National Cancer Institute* **50**: 1717-1719.

Shear M. J. (1938). "Studies in carcinogenesis. V. Methyl derivatives of 1,2-benzanthracene." *American Journal Of Cancer* **33**(4): 499-537.

Shear M. J. and Leiter J. (1941). "Studies in carcinogenesis. XVI. Production of subcutaneous tumors in mice by miscellaneous polycyclic compounds." *Journal Of The National Cancer Institute* **2**: 241-258.

Shibik P. and Porta G. D. (1957). "Carcinogenesis and acute intoxication with large doses of polycyclic hydrocarbons." *Am. Med. Assoc. Arch. Pathol.* **64**: 691-703.

Steiner P. E. and Edgecomb J. H. (1952). "Carcinogenicity of 1,2-benzanthracene." *Cancer Research* **12**: 657-659.

Steiner P. E. and Falk H. L. (1951). "Summation and inhibition effects of weak and strong carcinogenic hydrocarbons: 1,2-benzanthracene, chrysene, dibenzanthracene and 20-methylcholanthrene." *Cancer Research* **11**: 56-63.

Suntzeff V., Croninger A. B., Wynder E. L. and Cowdry E. V. (1957). "Use of sebaceous-gland test of primary cigarette-tar fractions and of certain noncarcinogenic polycyclic hydrocarbons." *Cancer* **10**(2): 250-254.

Tourenc R. "Le cancer du scrutum ches les décolleteurs". La Presse Médicale, 1964, 72, n° 34, 2009-2012.

US-EPA (1990). Drinking water criteria document for polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs). Prepared by the office of health and environmental assessment. Cincinnati, OH, US-EPA.

Van Duuren B. L., A. S., A. S., Orris L. and Langseth L. (1966). "The tumor promoting agents of tobacco leaf and tobacco smoke condensate." *Journal Of The National Cancer Institute* **37**(4): 519-526.

Van Duuren B. L. and Goldschmidt B. M. (1976). "Cocarcinogenic and tumor promoting agents in tobacco carcinogenesis." *Journal Of The National Cancer Institute* **56**(6): 1237-1242.

Van Duuren B. L., Katz C. and Goldschmidt B. M. (1973). "Brief communication: cocarcinogenic agents in tobacco carcinogenesis." *Journal Of The National Cancer Institute* **51**(2): 703-705.

Van Rooij J., Bodelier-Bade M. and Jongeneelen F. (1993). "Estimation of individual dermal and respiratory uptake of polycyclic aromatic hydrocarbons in 12 coke oven workers." *Br. J. Ind. Med.* **50**: 623-632.

Warshawsky D., Barkley W. and Bingham E. (1993). "Factors affecting carcinogenic potential of mixtures." *Fundamental And Applied Toxicology* **20**(3): 376-82.

Wester R. C., Maibach H. I., Bucks D. A., Sedik L., Melendres J., Liao C. and DiZio S. (1990). "Percutaneous absorption of [14C]DDT and [14C]benzo[a]pyrene from soil." *Fundam Appl Toxicol* **15**(3): 510-6.

Weyand E. and EJ L. (1988). "Comparison of PAH DNA adduct formation and tumor initiating activity in newborn mice." *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* **29**: 98.

Weyand E. H. and Bevan D. R. (1986). "Benzo(a)pyrene disposition and metabolism in rats following intratracheal instillation." *Cancer Res* **46**(11): 5655-61.

Wood A. W., Chang R. L., Levin W., Ryan D. E., Thomas P. E., Mah H. D., Karle J. M., Yagi H., Jerina M. and Conney A. H. (1979). "Mutagenicity and tumorigenicity of phenanthrene and chrysene epoxides and diol epoxides." *Cancer Research* **39**: 4069-4077.

Wolff RK, Griffith WC, Henderson RF et al, 1989, "Effects of repeated inhalation exposures to nitropyrene, benzo(a)pyrène, ga²03 particles, and SO₂ alone and in combinations on particle clearance, brochoalveolar lavage fluid composition, and histopathology". *J. Toxicol. Environ Healt* 27 (1) : 123-138.

Wynder E. L. and Hoffmann D. (1959). "The carcinogenicity of benzofluoranthènes." *Cancer* **12**: 1194-1199.

Wynder E. L. and Hoffmann D. (1959). "A study of tobacco carcinogenesis : VII. The role of higher polycyclic hydrocarbons." *Cancer* **12**: 1079-1086.

9. LISTE DES ANNEXES

Repère	Désignation précise	Nb/N° pages
A	Etiquetage européen et français	
B	Cancérogènes - Classification	
C	Effets cancérogènes induits par les HAP lors d'exposition par voie dermique (ATSDR)	

LISTE DE DIFFUSION

Nom	Adresse/Service	Nb
	Dossier maître	1

TOTAL **1**

PERSONNES AYANT PARTICIPE A L'ETUDE

Travail	Nom	Qualité	Date	Visa
Rédacteur				
Responsable d'affaire				
Relecteur				
Vérificateur				
Approbateur				

Fin du Complément non destiné au client

ANNEXES

ANNEXE 1
Etiquetage européen et français

Nature chimique des substances	Etiquetage Union Européenne
Naphthalène	
Acénaphthylène	
Acénaphène	
Fluorène	
Phénanthrène	
Anthracène	
Fluoranthène	
Pyrène	
Benz(a)anthracène	T;N – R45 – 50/53
Chrysène	T;N – R45 – 50/53
Benzo(b)fluoranthène	T;N – R45 – 50/53
Benzo(k)fluoranthène	T;N – R45 – 50/53
Benzo(a)pyrène	T;N – R45 – 60-61-50/53
Indéno(1,2,3-cd)pyrène	
Dibenzo(ah)anthracène	T;N – R45 – 50/53
Benzo(ghi)pérylène	

ANNEXE 2

Cancérogènes – Classifications

Nature chimique des substances	U E	CIRC / IARC	US EPA
Naphtalène			C
Acénaphtylène			D
Acénaphène			
Fluorène			D
Phénanthrène			D
Anthracène			D
Fluoranthène			D
Pyrène			D
Benzo(a)anthracène		2A	B2
Chrysène	Cat 2 - R45		B2
Benzo(b)fluoranthène	Cat 2 - R45	2B	B2
Benzo(k)fluoranthène	Cat 2 - R45	2B	B2
Benzo(a)pyrène		2A	B2
Indéno(1,2,3-cd)pyrène	Cat 2 - R45	2B	B2
Dibenzo(ah)anthracène	Cat 2 - R45	2A	B2
Benzo(ghi)pérylène			D

Classification :

CIRC : 1 : Cancérogène pour l'homme
 2A : Probablement cancérogène pour l'homme
 2B : Possiblement cancérogène pour l'homme
 3 : Inclassable

UE : Cat 1 : substance cancérigène pour l'homme
 Cat 2 : substance assimilée à des substances cancérigènes pour l'homme
 Cat 3 : substance préoccupante pour l'homme en raison d'effets cancérogènes possible

US EPA : A : Cancérogène pour l'homme
 B1 et B2 : Cancérogène probable pour l'homme
 C : Cancérogène possible pour l'homme
 D : Inclassable
 E : Probablement non cancérogène

<i>Composé</i>	<i>Durée de l'exposition /fréquence</i>	<i>NOAEL</i>	<i>Effets modérés</i>	<i>Effets graves</i>	<i>Espèces</i>	<i>Références</i>
Exposition chronique benzo(a)pyrène	17-22 mois, 2j/sem., 1x/j			2 µg CEL : 45 % tumeurs	Souris	Habs <i>et al.</i> , 1984
benzo(a)pyrène	99 sem., 2j/sem., 1x/j			12,5 µg CEL : 47/50 tumeurs malignes	Souris	Warshawsky et Barkley, 1987
benzo(b)fluoranthène	toute la vie 3j/sem., 1x/j			0,01% CEL : 5% papillomes	Souris	Wynder et Hoffmann, 1959b
mélange	19-20 sem., 2j/sem., 1x/j			15 µg CEL : 1/20 carcinomes	Souris	Habs <i>et al.</i> , 1984

TPA : acétate de tétradécanoyl phorbol, CEL : Cancer effect level; BaP : benzo(a)pyrène

Tableau III : Effets cancérogènes induits par les HAP lors d'expositions par voie dermique (d'après ATSDR, 1997).

<i>Composé</i>	<i>Durée de l'exposition /fréquence</i>	<i>NOAEL</i>	<i>Effets modérés</i>	<i>Effets graves</i>	<i>Espèces</i>	<i>Références</i>
anthracène	6 mois (2x/sem.) + BaP (0,0005mg)			0,05 mg CEL : 1/13 (8%) papillomes	Souris	Warshawsky <i>et al.</i> , 1993
benz(a)anthracène	1j (1x/j) puis TPA : 25 sem (3j/sem)	0,09		0,57 mg/kg CEL : 36 % tumeurs cutanées	Souris	Levin <i>et al.</i> , 1984
benzo(a)pyrène	1 fois puis TPA : 23 sem. (2j/sem.)			0,2 mg CEL : 6 papillomes /souris	Souris	Cavalieri <i>et al.</i> , 1988b
benzo(a)pyrène	20 sem. (2 x/sem., 1x/j)			0,025 mg CEL : 90% tumeurs	Souris	Cavalieri <i>et al.</i> , 1988b
benzo(b) fluoranthène	1xj puis TPA : 20 sem. (3x/sem.)			0,01 mg CEL : 35 % tumeurs	Souris	La Voie <i>et al.</i> , 1993b
chrysène	6 mois (2x/sem.)			0,05 mg CEL : 1/15 (7%) papillomes	Souris	Warshawsky <i>et al.</i> , 1993
chrysène	6 mois (2x/sem.) + BaP (0,0005mg)			0,05 mg CEL : 3/13 (23 %) papillomes et tumeurs	Souris	Warshawsky <i>et al.</i> , 1993
fluoranthène	6 mois (2x/sem.) + BaP (0,0005mg)			0,05 mg CEL : 1/12 (8 %) papillomes	Souris	Warshawsky <i>et al.</i> , 1993
indéno(1,2,3-cd)pyrène	20 j (1x/2j) puis TPA : 22 sem.			100 mg CEL : 80 % tumeurs	Souris	Rice <i>et al.</i> , 1985a
indéno(1,2,3-cd)pyrène	12 mois (3x/sem.)	50		100µg CEL : 6/20 papillomes, 3/20 carcinomes	Souris	Hoffmann <i>et al.</i> , 1966
mélange (anthracène, chrysène, fluoranthène, phénanthrène, pyrène)	6 mois (2x/sem.)			0,05 mg CEL : 1/13 (23 %) papillomes et tumeurs malignes	Souris	Warshawsky <i>et al.</i> , 1993
mélange (anthracène, chrysène, fluoranthène, phénanthrène, pyrène)	6 mois (2x/sem.) + BaP (0,0005mg)			0,05 mg CEL : 8/17 (47 %) papillomes et tumeurs malignes	Souris	Warshawsky <i>et al.</i> , 1993

TPA : acétate de tétradécanoyl phorbol, CEL : Cancer effect level; BaP : benzo(a)pyrène

Tableau III : Effets cancérigènes induits par les HAP lors d'expositions par voie dermique (d'après ATSDR, 1997).