

# MÉTHODOLOGIE

---

Dernière mise à jour : 07/04/2014

## CONTACT

M. BISSON : [michele.bisson@ineris.fr](mailto:michele.bisson@ineris.fr)

## EXPERTS AYANT PARTICIPÉ A LA RÉDACTION

S. ANDRES - M. BISSON - N. HOUEIX - V. MIGNE-FOUILLEN - N. PUCHEUX - A. TROISE -

Document révisé avec la collaboration des Docteurs Baert, Ghillebaert, Falcy et de Messieurs les Professeurs Haguenoer et Férard

# MÉTHODOLOGIE

## SOMMAIRE

ABRÉVIATIONS	4
RÉSUMÉ	9
1. GÉNÉRALITÉS	12
1.1 Identification/caractérisation	12
1.2 Principes de production	12
1.3 Utilisations	12
1.4 Principales sources d'exposition	13
2. PARAMÈTRES D'ÉVALUATION DE L'EXPOSITION	13
2.1 Paramètres physico-chimiques	14
2.2 Comportement	17
2.2.1 Dans l'eau	17
2.2.2 Dans les sols	17
2.2.3 Dans l'air	17
2.3 Persistance	17
2.3.1 Dégradation abiotique	18
2.3.2 Biodégradation	18
2.4 Bioaccumulation et métabolisme	19
3. DONNÉES TOXICOLOGIQUES	19
3.1 Devenir dans l'organisme	21
3.2 Toxicologie aiguë	21
3.3 Toxicologie chronique	22
3.3.1 Effets généraux (non cancérigènes, non reprotoxiques)	22
3.3.2 Effets cancérigènes	24
3.3.3 Caractère génotoxique	25
3.3.4 Effets sur la reproduction et le développement	26
3.4 Valeurs toxicologiques de référence	29
3.4.1 Définitions des valeurs toxicologiques de référence	31
3.4.2 Présentation des Valeurs toxicologiques de référence des principaux organismes (ANSES, ATSDR, US EPA, OMS, Santé Canada, RIVM et OEHHA)	36
3.4.3 Valeurs toxicologiques de référence élaborées par d'autres organismes	37
3.4.4 Valeurs toxicologiques de référence conseillées par l'INERIS	37

# MÉTHODOLOGIE

4.	DONNÉES ÉCOTOXICOLOGIQUES	39
4.1	Paramètres d'écotoxicité aiguë	40
4.2	Paramètres d'écotoxicité chronique	40
5.	VALEURS SANITAIRES ET ENVIRONNEMENTALES	41
5.1	Étiquetage - Milieu de travail	41
5.2	Valeurs utilisées en milieu de travail	41
5.3	Valeurs utilisées pour la population générale	42
5.3.1	Qualité des eaux de consommation	42
5.3.2	Qualité de l'air	42
5.3.3	Valeurs moyennes dans les milieux biologiques	43
5.4	Concentrations sans effet prévisible pour l'environnement (PNEC).	43
5.4.1	Détermination de la PNEC <sub>EAU-DOUCE</sub> et PNEC <sub>EAU-MARINE</sub>	44
5.4.2	Détermination de la PNEC <sub>SED</sub> et PNEC <sub>SED-MARIN</sub>	50
5.4.3	Détermination de la PNEC pour le sol	53
5.4.4	Détermination de la PNEC pour l'empoisonnement secondaire	56
6.	MÉTHODES DE DÉTECTION ET DE QUANTIFICATION DANS L'ENVIRONNEMENT	61
6.1	Familles de substances	61
6.2	Principes généraux	61
6.2.1	Eau	61
6.2.2	Air	61
6.2.3	Sol	62
6.2.4	Autres compartiments	62
6.3	Principales méthodes	62
6.3.1	Présentation des méthodes	63
6.3.2	Autres compartiments	65
6.3.3	Tableau de synthèse	65
7.	BIBLIOGRAPHIE	66
7.1	Monographies électroniques, base de données et programmes informatiques	66
7.2	Articles et autres contributions	67
8.	BIBLIOGRAPHIE DE LA MÉTHODOLOGIE	67

# MÉTHODOLOGIE

## ABRÉVIATIONS

AFSSA	: Agence française de sécurité sanitaire des aliments (cette agence fait maintenant partie de l'ANSES)
AFSSET	: Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement et du Travail (cette agence fait maintenant partie de l'ANSES)
ANSES	: Agence Nationale de Sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
AAS	: Spectrométrie d'absorption atomique
ADN	: Acide Désoxyribonucléique
ATP	: Adénosine Triphosphate
ATSDR	: Agency for Toxic Substances and Disease Registry
BAF	: Facteur de Bioaccumulation
BCF	: Facteur de Bioconcentration
BMF	: Facteur de Biomagnification/Bioamplification
CA	: Concentration Admissible
CAS	: Chemical Abstract Service
CE	: Commission Européenne
CEE	: Communauté Economique Européenne
CE <sub>x</sub>	: Concentration Efficace X %
CIRC	: Centre International de Recherche sur le Cancer
CL	: Concentration Létale
CL <sub>50</sub>	: Concentration Létale 50 %
COD	: Carbone Organique Dissous
COHV	: Composés Organo-Halogénés Volatils
COV	: Composés Organiques Volatils
CT <sub>0,05</sub>	: Concentration Tumorigène 0,05 %
DAD	: Détecteur photométrique à barrettes de diodes
DHPT	: Doses Hebdomadaires Provisoires Tolérables
DJA	: Dose Journalière Admissible
DJT	: Dose Journalière Tolérable

# MÉTHODOLOGIE

DL <sub>50</sub>	: Dose Létale 50 %
DT	: Dissipation Time (durée de vie)
DT <sub>0,05</sub>	: Dose Tumorigène 0,05 %
ECD	: Détecteur à Capture d'Electrons
EFSA	: European Food Safety Authority
EINECS	: European Inventory of Existing Chemical Substances
EPA	: voir US EPA
ERU	: Excès de Risque Unitaire
F-AAS	: Spectrométrie d'Absorption Atomique avec Flamme
FID	: Détecteur à Ionisation de Flamme
GC	: Chromatographie en phase Gazeuse
GC/ECD	: Couplage de la technique de Chromatographie en phase Gazeuse avec un Détecteur à Capture d'Electrons
GC/FID	: Couplage de la technique de Chromatographie en phase Gazeuse avec un Détecteur à Ionisation de Flamme
GC/MS	: Couplage de la technique de Chromatographie en phase Gazeuse avec un Spectromètre de Masse
GF-AAS	: Spectrométrie d'Absorption Atomique avec four
HC5	: 5 <sup>ème</sup> percentile de la distribution d'un paramètre d'(éco)toxicité
HPLC	: Chromatographie Liquide Haute Performance
HPLC/DAD	: Couplage de la technique de Chromatographie Liquide Haute Performance avec un Détecteur à barrettes de diodes
HPLC/MS	: Couplage de la technique de Chromatographie Liquide Haute Performance avec un Spectromètre de Masse
HPLC/UV	: Couplage de la technique de Chromatographie Liquide Haute Performance avec un détecteur UV
ICP-AES	: Spectrométrie d'Emission Atomique couplée à une torche à plasma
INRS	: Institut National de Recherche et de Sécurité
JOCE	: Journal Officiel de la Communauté Européenne
Kp	: Coefficient de partage (sol ou sédiments/eau)
Kow	: Coefficient de partage (n-octanol/eau)
Koc	: Coefficient de partage (carbone organique/eau)
LOAEC	: Lowest-Observed-Adverse-Effect Concentration (concentration minimal induisant des effets néfastes)

# MÉTHODOLOGIE

LOEC	: Lowest-Observed-Effect Concentration (concentration minimal induisant des effets)
LOAEL	: Lowest-Observed-Adverse-Effect Level (niveau d'exposition minimal induisant des effets néfastes)
LOEL	: Lowest-Observed-Effect Level (niveau d'exposition minimal induisant des effets)
MPR	: Maximum Permissible Risk (risque maximum acceptable)
MRL	: Minimum Risk Level (niveau de risque minimum)
NIH	: National Institute of Health
NIOSH	: National Institute of Occupational Safety and Health
NOAEL	: No-Observed-Adverse-Effect Level (niveau d'exposition n'induisant pas d'effet néfaste)
NOAEC	: No-Observed-Effect Concentration (concentration n'induisant pas d'effet néfaste)
NOEL	: No-Observed-Effect Level (niveau d'exposition n'induisant pas d'effet)
NOEC	: No-Observed-Effect Concentration (concentration n'induisant pas d'effet)
OCDE	: Organisation de Coopération et de Développement Economiques
OEHHA	: Office of Environmental Health Hazard Assessment, California Environmental Protection Agency
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
IPCS	: International Program on Chemical Safety
OSHA	: Occupational Safety and Health Administration
PBPK	: Physiology-Based Pharmacokinetics (pharmacocinétique basée sur la physiologie)
PD	: pharmacodynamie
PEHD	: Polyéthylène Haute Densité
PID	: Détecteur à Photo-Ionisation
PNEC	: Concentration sans effet prévisible pour l'environnement
QSAR	: Relation Structure Activité Quantitative
REACH	: Registration, Evaluation and Authorisation of Chemicals (enregistrement, évaluation, autorisation et restriction des produits chimiques)
REL	: Reference Exposure Level (dose d'exposition de référence)
RfC	: Concentration de Référence
RfD	: Dose de Référence

# MÉTHODOLOGIE

RIVM	: Rijksinstituut voor Volksgezondheid & Milieu (National Institute of Public Health and the Environment, Pays-Bas)
SI	: Système International
SIR	: Standardised Ration Index (Ratio d'indice standardisé)
SM	: Spectrométrie de Masse
SMR	: Standardized Mortality Ratio (Ratio de mortalité standardisé)
SPME	: Solid Phase Micro Extraction
TCA	: Tolerable Concentration in Air (concentration tolérable dans l'air)
TDI	: Tolerable Daily Intake (dose journalière admissible)
TMF	: Trophic Magnification Factor (facteur de bioamplification trophique)
UE	: Union Européenne
US EPA	: Agence américaine de Protection de l'Environnement
UV	: Ultra-Violet
VLCT	: Valeur Limite d'Exposition (15 minutes au travail)
VLEP (8h)	: Valeur Moyenne d'Exposition (8 heures au travail)

# MÉTHODOLOGIE

---

*Les fiches de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques sont destinées à constituer un outil opérationnel rassemblant des informations techniques facilitant ainsi le travail d'évaluation des risques sanitaire et environnementale résultant d'expositions longues et à faibles doses à des substances chimiques.*

*La méthodologie de renseignement est un descriptif technique de chacun des chapitres de la fiche et doit faire, en principe, l'objet d'une lecture attentive des utilisateurs de ces fiches.*



# MÉTHODOLOGIE

## RÉSUMÉ

### ➤ Généralités - Principales Utilisations - Concentrations ubiquitaires

Données relatives aux principales informations, forme chimique, état, mode de production, principales utilisations, données ubiquitaires et les classifications européennes.

### ➤ Données toxicologiques

- Toxicocinétique

Principaux éléments de toxicocinétique chez l'homme et l'animal : voie d'exposition majoritaire, taux d'absorption, distribution, organes cibles, bioaccumulation, principaux métabolites, voies d'élimination, et mécanisme(s) d'action si connu(s).

- Toxicité aiguë

Principales données, essentiellement développées dans le cas d'irritation locale et brièvement décrites s'il s'agit d'un toxique agissant essentiellement par expositions répétées. Organes cibles, effets et doses critiques.

- Toxicité chronique

- Effets systémiques

Principales données toxicologiques chez l'homme et l'animal. Voies d'exposition, organes cibles, effets et doses, ou concentrations, critiques.

- Effets cancérigènes

Classifications et principaux éléments qui sous-tendent ces dernières.

- Effets sur la reproduction et le développement

Classification et principaux éléments sur lesquels elle se base.

# MÉTHODOLOGIE

- Choix de VTR

Type d'effet	Substances chimiques (n° CAS)	Voie d'exposition (durée)	Facteur d'incertitude	Valeur de référence	Source (Année de révision de VTR)	Date de choix
A seuil		Inhalation (aiguë/ sub-chronique/ chronique)		$\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$		
		Orale (aiguë/ sub-chronique/ chronique)		$\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$		
Sans seuil		Inhalation (chronique)		$(\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$		
		Orale (chronique)		$(\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1})^{-1}$		

- Devenir environnemental et données écotoxicologiques

- Devenir environnemental
  - Comportement

Principaux éléments sur le comportement dans l'eau, le sol et l'atmosphère. Solubilité, mobilité, volatilisation ainsi que les processus majeurs de transferts d'un compartiment à l'autre.

- Persistence

Commentaires sur la persistance de la substance chimique. Principaux éléments sur la dégradation abiotique (hydrolyse, photolyse, oxydation, etc.). Principaux éléments sur la biodégradation aérobie et anaérobie.

- Bioaccumulation

Principales données sur le potentiel de bioaccumulation de la substance. BCF si disponibles.

- Ecotoxicité pour les organismes aquatiques (eau douce et eau marine)
  - de la colonne d'eau
  - Ecotoxicité aiguë

Données d'écotoxicité aiguë de la substance pour les organismes aquatiques : principales données pour chaque taxon et commentaires sur la sensibilité d'un taxon par rapport à un autre.

# MÉTHODOLOGIE

- Ecotoxicité chronique

Données d'écotoxicité chronique de la substance pour les organismes aquatiques : principales données pour chaque taxon et commentaires sur la sensibilité d'un taxon par rapport à un autre.

- o du sédiment

- Ecotoxicité aiguë

Données d'écotoxicité aiguë de la substance pour les organismes benthiques : principales données pour chaque taxon et commentaires sur la sensibilité d'un taxon par rapport à un autre.

- Ecotoxicité chronique

Données d'écotoxicité chronique de la substance pour les organismes benthiques : principales données pour chaque taxon et commentaires sur la sensibilité d'un taxon par rapport à un autre.

- Ecotoxicité pour les organismes terrestres, y compris la faune terrestre

- Ecotoxicité aiguë

Données d'écotoxicité aiguë de la substance pour les organismes terrestres : principales données pour chaque taxon et commentaires sur la sensibilité d'un taxon par rapport à un autre.

- Ecotoxicité chronique

Données d'écotoxicité chronique de la substance pour les organismes terrestres : principales données pour chaque taxon et commentaires sur la sensibilité d'un taxon par rapport à un autre.

Données d'écotoxicité chronique de la substance pour l'empoisonnement secondaire : commentaires sur la sensibilité d'un taxon par rapport à un autre.

- PNEC

Substances chimiques (n° CAS)	Compartiment	Facteur d'extrapolation	Valeur de PNEC	Unité	Source (Année)
	PNEC <sub>EAU-DOUCE</sub>	AF/statistique		µg.L <sup>-1</sup>	
	PNEC <sub>EAU-MARINE</sub>	AF/statistique		µg.L <sup>-1</sup>	
	PNEC <sub>SED</sub>	AF / Coefficient de partage		µg.kg <sup>-1</sup> de sédiment humide µg.kg <sup>-1</sup> de sédiment sec	
	PNEC <sub>SED-MARIN</sub>	AF / Coefficient de partage		µg.kg <sup>-1</sup> de sédiment humide µg.kg <sup>-1</sup> de sédiment sec	
	PNEC <sub>SOL</sub>	AF / Coefficient de partage		µg.kg <sup>-1</sup> de sol humide µg.kg <sup>-1</sup> de sol sec	
	PNEC <sub>PREDATEUR</sub>	AF / Coefficient de partage		µg.kg <sup>-1</sup> de nourriture	

# MÉTHODOLOGIE

## 1. GÉNÉRALITÉS

### 1.1 Identification/caractérisation

Un certain nombre d'informations relatives à l'identification ou à la caractérisation de la substance sont indiquées :

- la dénomination usuelle,
- les principaux synonymes français et anglais,

Remarque : les synonymes de langue anglaise se distinguant des synonymes de langue française uniquement par l'absence d'accent sur les "e" ne sont pas pris en compte.

- les numéros d'identification CAS (Chemical Abstracts Service) et EINECS (European Inventory of Existing Chemical Substances),
- les formules chimiques :
  - la formule brute précise le nombre total d'atomes dans la molécule élément par élément, ceux-ci étant décrits par ordre alphabétique sauf le carbone et l'hydrogène des produits organiques toujours placés en tête dans l'ordre CH et le carbone des produits inorganiques toujours placé en tête,
  - la formule développée représente tous les atomes sauf C et H des cycles benzéniques,
- l'état physique à température ambiante (solide, liquide ou gazeux),
- le cas échéant les impuretés et leur teneur.

### 1.2 Principes de production

Les substances peuvent exister à l'état naturel ou résulter d'un processus chimique. Les moyens physiques ou les réactions chimiques permettant d'extraire ou de synthétiser la substance sont décrits succinctement dans ce chapitre.

### 1.3 Utilisations

Les divers domaines d'utilisation sont précisés en indiquant les fabrications, préparations ou traitements dans lesquels la substance est impliquée. Le rôle physico-chimique de la substance dans ces processus est également précisé (utilisation comme solvant, comme intermédiaire de synthèse, etc...).

# MÉTHODOLOGIE

## 1.4 Principales sources d'exposition

Les principales sources d'exposition dans l'environnement liées à l'utilisation ou à la fabrication de la substance sont décrites (par exemple : le relargage dans l'atmosphère *via* des fumées, la présence dans les sols *via* l'utilisation de pesticides, les fuites de cuves...).

L'exposition ubiquitaire environnementale (origine du bruit de fond environnemental) est également précisée (par exemple : la présence dans les sols par dégazage de la croûte terrestre...).

Les concentrations ubiquitaires dans les différents milieux : eaux, air, sols, sédiments sont indiquées uniquement dans les cas où elles ont été mesurées sur des sites éloignés de toute source de pollution. Elles sont exprimées en  $\text{mg}\cdot\text{m}^{-3}$  ou sous-multiples pour l'air, en  $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$  ou sous-multiples pour l'eau et en  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  ou sous-multiples pour les sols et sédiments.

## 1. PARAMÈTRES D'ÉVALUATION DE L'EXPOSITION

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

Les paramètres caractérisant ces propriétés permettent d'évaluer l'exposition de l'environnement à la substance.

Les valeurs obtenues à température ambiante (20 ou 25°C) ainsi que l'étendue de leur dispersion sont indiquées sous réserve de vraisemblance. En ce qui concerne les paramètres physico-chimiques, en l'absence de données, la mention "non disponible" est indiquée ; lorsque des données ne sont pas pertinentes vis à vis de la substance étudiée la mention "non concerné" est indiquée.

**Choix des valeurs** : lorsque des valeurs différentes et vraisemblables d'un même paramètre sont disponibles dans la bibliographie, la préférence est donnée aux valeurs expérimentales (plutôt qu'aux valeurs estimées). Une moyenne (arithmétique ou géométrique selon les paramètres) est réalisée si plusieurs valeurs mesurées sont retenues.

Pour les substances à spéciation complexe, les valeurs des paramètres seront précisées pour chacun des types de forme de la substance.

# MÉTHODOLOGIE

## 1.1 Paramètres physico-chimiques

**Facteur de conversion** : dans des conditions de pression et de température données, le facteur permettant de convertir en  $\text{mg.m}^{-3}$  la concentration d'une vapeur dans l'air exprimée en ppm (ou ppmv) est égal au rapport :

$$K = \text{masse molaire (g)} \cdot \text{volume molaire (L)}^{-1}$$

Les facteurs de conversion sont :  $1 \text{ ppm(v)} = K \text{ mg.m}^{-3}$  et  $1 \text{ mg.m}^{-3} = 1/K \text{ ppm(v)}$ .

A la pression standard de 101 325 Pa, le volume molaire est de 24,055 L à 20°C et de 24,465 L à 25°C.

**Seuil olfactif (ppm)** : concentration minimale de substance dans l'air ou dans l'eau à laquelle un nez humain peut être sensible.

**Masse molaire ( $\text{g.mol}^{-1}$ )**.

**Point d'ébullition (°C)** : le point d'ébullition normal est défini comme la température à laquelle la pression de vapeur saturante d'un liquide est égale à la pression atmosphérique standard (101 325 Pa). Le point d'ébullition mesuré dépend de la pression atmosphérique. Si aucune pression n'est indiquée, le résultat se rapporte à la pression standard (101 325 Pa). En unité SI, il s'exprime en Kelvin (K).  $T \text{ en Kelvin} = 273,15 + T \text{ en degré Celsius}$  (ligne Directrice 103 de l'OCDE).

**Pression de vapeur (Pa)** : la pression de vapeur est la pression de saturation au-dessus d'une substance liquide ou solide (ligne Directrice 104 de l'OCDE).

A l'équilibre thermodynamique, la pression de vapeur est seulement fonction de la température.

**Densité** : la densité d'une substance est le quotient de sa masse volumique et de la masse volumique de l'eau pour une substance liquide ou de l'air pour une substance gazeuse. Elle est sans dimension.

**Tension superficielle ( $\text{N.m}^{-1}$ )** : la constante exprime la force due aux interactions moléculaires, qui s'exerce à la surface d'un liquide au contact d'une surface (liquide ou solide), et qui affecte sa dispersion sur la surface.

**Viscosité dynamique ( $\text{Pa.s}$ )** : la viscosité est la propriété que possède une substance fluide d'absorber une contrainte au cours d'une déformation qui est fonction de la vitesse de déformation. De la même façon, la contrainte peut être considérée comme la cause qui détermine une vitesse de déformation. L'unité SI de la viscosité dynamique est le Pascal seconde ( $\text{Pa.s}$ ) (ligne Directrice 114 de l'OCDE).

**Solubilité dans l'eau ( $\text{mg.L}^{-1}$ )** (à température ambiante) : la solubilité dans l'eau d'une substance est la concentration massique de la substance dans l'eau à saturation ; elle est fonction de la température (ligne directrice 105 de l'OCDE).

La solubilité dans l'eau est exprimée en unité de poids par volume de solution. L'unité SI est le  $\text{kg.m}^{-3}$  ; on peut également utiliser le  $\text{g.L}^{-1}$  ou le  $\text{mg.L}^{-1}$ .

# MÉTHODOLOGIE

**Coefficient de partage (n-octanol/eau) Kow** : ce coefficient est défini comme le rapport des concentrations d'équilibre d'une substance dissoute dans un système à deux phases constitué de deux solvants qui ne se mélangent pratiquement pas.

Dans ce cas, 
$$Kow = C_{\text{octanol}} / C_{\text{eau}}$$

Le coefficient de partage est donc le quotient de deux concentrations. Il est habituellement donné sous la forme de son logarithme à base dix (log Kow) (ligne Directrice 107 ou 117 de l'OCDE).

**Coefficient de partage (carbone organique/eau) Koc** ( $L.kg^{-1}$ ) (pour les substances organiques) : il est égal au rapport entre la quantité adsorbée d'un composé par unité de masse de carbone organique du sol ou du sédiment et la concentration de ce même composé en solution aqueuse à l'équilibre (Lyman *et al.*, 1990).

La tendance d'un composé à s'adsorber sur un sol dépend de ses propriétés physico-chimiques et de la teneur en carbone organique du sol ou des sédiments. Le Koc peut être utilisé pour déterminer la répartition d'un composé entre l'eau et le solide. Plus le Koc est élevé, plus la substance se liera préférentiellement à la phase solide du sol (ou des sédiments) par rapport à la phase aqueuse. Les valeurs de Koc déterminées sur des sols naturels seront préférées aux valeurs de Koc déterminées sur des substrats tels que des sols artificiels ou recomposés.

Les valeurs de Koc déterminées sur des sédiments pourront également être indiquées (il sera alors précisé que ces Koc sont relatifs aux sédiments).

Le Koc peut être déterminé :

- expérimentalement (ligne directrice 106 ou 121 de l'OCDE),
- par calcul en utilisant les Relations Structures Activités Quantitatives (QSARs) qui permettent d'estimer le Koc à partir du Kow (ECHA, 2008a).

**Coefficient de partage (sol ou sédiments/eau) Kp** ( $L.kg^{-1}$ ) : c'est le rapport entre la concentration en élément adsorbé sur le sol (ou sur les sédiments) et la concentration à l'état dissous dans l'eau, à l'équilibre. Il permet de quantifier l'adsorption sur le sol (ou les sédiments).

L'intensité de l'adsorption dépend des propriétés de l'élément étudié et de celles du sol (ou des sédiments). La valeur du Kp pouvant être très différente selon le type de sol utilisé pour faire la mesure, plusieurs valeurs (correspondant à différents types de sol) pourront être données (STF, 1991).

Le Kp peut être déterminé :

- expérimentalement (ligne directrice 106 de l'OCDE),
- par calcul (seulement pour les substances organiques) en utilisant les Relations Structures Activités Quantitatives (QSARs) qui permettent d'estimer le Kp à partir du Koc ou à partir du Kow (ECHA, 2010).

En première approche, la formule suivante peut être utilisée :

# MÉTHODOLOGIE

$$Kp_{\text{comp}} (\text{L} \cdot \text{kg}^{-1}) = Foc_{\text{comp}} (\text{nature du sol}) * Koc (\text{nature du sol})$$

avec comme valeurs :

$$Foc_{\text{mes}} = 0,1 \text{ kg}_{\text{oc}} \cdot \text{kg}^{-1}_{\text{solid}} (\text{matière en suspension}),$$

$$Foc_{\text{sed}} = 0,05 \text{ kg}_{\text{oc}} \cdot \text{kg}^{-1}_{\text{solid}} (\text{sédiment}),$$

$$Foc_{\text{sol}} = 0,02 \text{ kg}_{\text{oc}} \cdot \text{kg}^{-1}_{\text{solid}} (\text{sol}).$$

Ces deux derniers paramètres (Foc et Koc) sont très dépendants de la nature du sol (sédiments, argile, sable, etc.). Les études expérimentales à partir desquelles seront choisies leurs valeurs doivent, dans la mesure du possible, avoir été réalisées sur les mêmes types de sols.

**Constante de Henry** ( $\text{Pa} \cdot \text{m}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$ ) : cette constante caractérise la propriété d'une substance à se partager entre les deux phases d'un système binaire air/eau (Verschueren, 1996).

Elle peut aussi être exprimée sans unité ou en  $\text{atm} \cdot \text{m}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$  (1 atmosphère (atm) = 101 325 Pascal (Pa)).

Elle peut être estimée par la formule  $H$  (constante de Henry) =  $P/S$  avec  $P$  (pression de vapeur) en Pa et  $S$  (solubilité) en  $\text{mol} \cdot \text{m}^{-3}$  (ECHA, 2010). Dans le choix de la valeur, la préférence sera donnée à une valeur expérimentale.

**Coefficient de diffusion dans l'air (ou dans l'eau)** ( $\text{cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ ) (à température ambiante) : cette constante décrit le mouvement de la substance dans la phase gazeuse (ou liquide) en réponse à une différence de concentration dans la phase gazeuse (ou liquide) (STF, 1991).

**Coefficient de diffusion à travers le / adsorption sur PEHD** (Polyéthylène Haute Densité) ( $\text{m}^2 \cdot \text{j}^{-1}$ ) : cette constante décrit la perméabilité du polluant à travers les canalisations d'eau potable (en PEHD). Ce sont principalement les polluants organiques volatils qui sont concernés par la perméation à travers le PEHD.

**Perméabilité cutanée à une solution aqueuse** ( $\text{cm} \cdot \text{h}^{-1}$ ) : c'est la vitesse à laquelle un polluant dissous dans l'eau pénètre dans la peau (US EPA, 1992).



# MÉTHODOLOGIE

## 1.2 Comportement

Le comportement de la substance chimique dans les différents compartiments environnementaux est présenté. Il est caractérisé par la solubilité dans l'eau, la mobilité dans les sols et la volatilité.

### 1.2.1 Dans l'eau

Selon le règlement REACH (ECHA, 2008b) une substance chimique est considérée comme insoluble si la solubilité est inférieure à 1 mg.L<sup>-1</sup>.

### 1.2.2 Dans les sols

Selon le Comité de liaison Ministère chargé de l'environnement /Ministère de l'Agriculture (document du 01/08/1994), une substance est considérée :

- mobile si le Koc est inférieur à 100 L.kg-1,
- moyennement mobile si le Koc est compris entre 100 et 500 L.kg-1,
- très peu mobile si le Koc est supérieur à 500 L.kg-1.

### 1.2.3 Dans l'air

L'INRS donne, à titre indicatif, le classement suivant :

- Pression de vapeur < 5 Pa : substance très peu volatile
- 5 Pa < Pression de vapeur < 1000 Pa : substance modérément volatile
- 1 000 Pa < Pression de vapeur < 5000 Pa : substance volatile
- Pression de vapeur > 5 000 Pa : substance très volatile

Par ailleurs, si la constante de la loi de Henry est supérieure à 1 Pa.m<sup>3</sup>.mol<sup>-1</sup>, la substance présente dans l'eau aura tendance à passer en phase aqueuse.

## 1.3 Persistance

La persistance d'une substance chimique est caractérisée par sa durée de vie (DT) dans les différents compartiments environnementaux et le type de dégradation qu'elle y subit (type de réaction, conditions environnementales, produits de dégradation,...).

Pour les substances à spéciation complexe, le type de formes rencontrées dans les différents compartiments environnementaux peut être également décrit dans cette partie ; les réactions chimiques permettant le passage d'une forme à l'autre sont également fournies.

# MÉTHODOLOGIE

Le  $DT_{50}$  et le  $DT_{90}$  correspondent au temps nécessaire pour dégrader 50% et 90% de la substance chimique (Directives 95/36/CE et 91/414/CEE). La dégradation peut être **primaire** (première altération de la substance) ou **totale** (métabolisation de la substance en éléments ultimes,  $CO_2$  ou  $CH_4$  pour les substances organiques).

Selon l'annexe XIII du règlement REACH, une substance est considérée :

- très persistante, si le  $DT_{50}$  dans l'eau douce, de mer ou estuarienne est supérieur à 60 jours ;
- persistante, si le  $DT_{50}$  en eau douce ou estuarienne est supérieur à 40 jours ;
- non persistante, si le  $DT_{50}$  est inférieur à 40 jours.

## 1.3.1 Dégradation abiotique

Plusieurs voies de dégradation abiotique existent telles que la photodégradation, l'hydrolyse.

## 1.3.2 Biodégradation

Pour estimer le potentiel de biodégradation d'une substance dans l'eau, il est possible de tester :

- sa biodégradabilité facile (lignes directrices 301 A-F de l'OCDE),
- sa biodégradabilité inhérente (lignes directrices 302 A-C de l'OCDE),
- sa biodégradabilité lors d'essais de simulation (ligne directrice 303 de l'OCDE).

Les tests de biodégradation facile (dégradation totale) sont basés soit sur la mesure de la disparition du COD (carbone organique dissous), soit sur la mesure du dégagement de  $CO_2$  ou sur la mesure de la consommation d' $O_2$ .

Selon le règlement REACH, une substance est considérée facilement biodégradable si les critères suivants sont vérifiés.

Lors d'études de biodégradation sur 28 jours, les niveaux de dégradation ci-après doivent être atteints 10 jours après le début de la dégradation<sup>1</sup>:

- 70% de dégradation pour les essais basés sur le carbone organique dissous,
- 60% de dégradation pour les essais basés sur la consommation d'oxygène ou la production de gaz carbonique.

---

<sup>1</sup> Le début de la dégradation est considéré comme étant le moment où 10 % de la substance testée a été dégradé.

# MÉTHODOLOGIE

Lors des essais de biodégradabilité inhérente ou de simulation, les résultats ne représentent généralement que de la dégradation primaire.

- Autant que possible, les résultats correspondant à de la dissipation (diminution des concentrations dans un compartiment en raison de transfert vers un autre compartiment) devront être dissociés de ceux correspondant à une réelle dégradation.

## 1.4 Bioaccumulation et métabolisme

Le métabolisme d'une substance chimique correspond ici à son devenir dans les organismes (aquatiques et terrestres y compris les végétaux) vivants autres que l'homme et plus particulièrement à sa transformation en métabolites.

La **bioaccumulation d'une substance chimique** correspond à l'augmentation de sa concentration dans un organisme vivant par rapport à sa concentration dans le milieu environnant, en intégrant les apports *via* son milieu de vie (eau, sédiments, air, sol) et la nourriture.

La **bioconcentration** est le résultat net de l'absorption, distribution et excrétion d'une substance chimique dans un organisme vivant exposé uniquement *via* son milieu de vie (eau, sédiments, air, sol).

Le **facteur de bioconcentration** (BCF) peut être déterminé :

- expérimentalement (ligne directrice 305 de l'OCDE pour les poissons),
- par calcul (pour les substances organiques) en utilisant les Relations Structures Activités Quantitatives (QSARs) qui permettent d'estimer le BCF à partir du Kow (ECHA, 2008a).

Enfin, la **bioamplification** (ou **biomagnification** selon le terme anglais) est définie comme l'accumulation de contaminants ainsi que son transfert le long des réseaux trophiques. Pour les substances bioamplifiées, plus on monte dans des niveaux supérieurs des réseaux alimentaires, plus la substance peut être présente en grande quantité dans les tissus des organismes. Ce paramètre peut être exprimé par le BMF (biomagnification factor) ou le TMF (trophic magnification factor).

Selon le règlement REACH (annexe XIII), une substance n'est pas considérée comme bioaccumulable si le BCF est inférieur à 2 000 ou si le log décimal de son coefficient de partage octanol/eau est inférieur à 3 (ECHA 2008c).

## 2. DONNÉES TOXICOLOGIQUES

Dans ce paragraphe, la toxicité aiguë et chronique de la substance est présentée.

Les données expérimentales chez l'animal et les données disponibles chez l'homme sont considérées.

# MÉTHODOLOGIE

Les données validées chez l'homme prévalent sur les données expérimentales chez l'animal.

Les informations sont issues d'une recherche bibliographique. Dans un premier temps, les produits existants, les monographies publiées par des organismes connus et reconnus sont examinés.

Ce sont des organismes français (Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France, Agence française en charge de la sécurité sanitaire, Institut National de Recherche et de Sécurité), européens (Journal Officiel de la Communauté Européenne ; Agence Européenne des substances chimiques (ECHA)), ou internationaux ou étrangers (le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC/OMS), l'Agence Américaine de Protection de l'Environnement (US EPA), Agency for Toxic Substances and Disease Registry (USA-ATSDR) ; National Library of Medicine (USA), National Institute of Public Health and the Environment (RIVM - Pays-Bas), Santé Canada, l'Office of Environmental Health Hazard Assessment (OEHHA)).

Les noms des auteurs des travaux mentionnés dans les monographies seront le plus souvent indiqués dans les fiches même si l'article original n'a pas été évalué. La référence à ces auteurs permet un accès direct à l'information scientifique mais leurs publications n'ont généralement pas fait l'objet d'un examen critique par les rédacteurs de la fiche.

Cette première démarche est complétée par une recherche bibliographique complémentaire sur les moteurs de recherche « pubmed » et « science direct ». Les données récentes produites par des auteurs indépendants connus et reconnus sont citées dans la mesure où elles apportent des informations nouvelles et pertinentes. Il convient de mentionner que certaines données peuvent éventuellement être l'objet d'un débat en cours.

La qualité des études rapportées est vérifiée et une analyse spécifique est menée a minima sur les études clés. Les références bibliographiques évaluées sont indicées d'une valeur en fonction de leur validité selon les critères définis par Klimisch et al. (1997). Ces auteurs ont établi une cotation des études expérimentales en prenant en compte la fiabilité des études (méthodes standardisées, Bonnes Pratiques de Laboratoire), le détail de description de la publication ainsi que la pertinence et l'utilité des données dans le cadre de l'évaluation du risque. Cette cotation est comprise entre 1 et 4. Le détail de ces cotations est rappelé ci-après :

- Score 1 : valide sans restriction
- Score 2 : valide avec restriction
- Score 3 : non valide
- Score 4 : pas suffisamment d'information pour valider le test

Sont définis comme valides (scores 1 ou 2), les études susceptibles d'être prises en compte pour l'établissement d'une VTR ou le calcul d'une PNEC. Les études pour lesquelles certaines informations non cruciales sont manquantes, ou pour lesquelles des déviations mineures par rapport aux normes sont constatées, sont valides sous réserve de ces restrictions (score 2).

Les études pour lesquelles des informations cruciales sont manquantes, pour lesquelles les conditions expérimentales ne sont pas satisfaisantes (ex. absence de lot témoin ou concentrations

# MÉTHODOLOGIE

non mesurées analytiquement), ou qui ne sont pas pertinentes, sont notées par le score 3, et ne pourront pas être prises en compte pour dériver la PNEC. De la même manière, les VTR établies sur une étude de ce type ne seront pas retenues dans le choix de l'INERIS.

Les études pour lesquelles la publication originale ou le rapport d'essai ne sont pas disponibles ou n'ont pas été vérifiés sont notés par le score 4. Ils seront pas retenus pour l'établissement de VTR ou ne pourront également pas être pris en compte pour dériver la PNEC.

Les données non valides peuvent néanmoins être rapportées dans le but d'apporter une information supplémentaire ou si elles sont nécessaires au raisonnement scientifique pour l'évaluation des risques environnementaux.

Une cotation similaire est également utilisée pour les études épidémiologiques sans pour autant qu'elle suive un référentiel spécifique.

Une veille scientifique est également mise en œuvre afin d'identifier les nouvelles informations et de les intégrer au fur et à mesure à la fiche via les addenda.

## 2.1 Devenir dans l'organisme

Dans ce paragraphe, les différentes voies d'exposition sont considérées et le taux d'absorption est indiqué quand il est connu. La répartition de la substance dans l'organisme ainsi que son mode et sa vitesse d'élimination sont décrits. Si les données pour des populations sensibles, telles les enfants, sont disponibles, elles seront également mentionnées.

Le métabolisme est décrit et il est notamment précisé si la substance se bioaccumule ou si les métabolites sont des substances toxiques avérées. Le mécanisme d'action est rapporté quand il est documenté. Les modèles pharmacocinétiques basés sur la physiologie (PBPK) et pharmacodynamiques (PD), lorsqu'ils existent, sont brièvement décrits.

## 2.2 Toxicologie aiguë

**La toxicité aiguë d'une substance chimique** est l'ensemble des effets sur l'organisme provoqués par une exposition de courte durée à une dose (concentration) forte, généralement unique.

Dans ce paragraphe, les principaux effets (lésionnels ou fonctionnels) sont décrits ainsi que les organes cibles et les valeurs de DL<sub>50</sub> et CL<sub>50</sub>.

En effet, dans les études expérimentales chez l'animal, la toxicité aiguë se détermine par la DL<sub>50</sub> (par voie orale - voie cutanée) et la CL<sub>50</sub> (par inhalation).

- **La DL<sub>50</sub>** (dose létale médiane) est la dose unique déduite statistiquement, censée provoquer la mort de 50 % des animaux auxquels la substance a été administrée. La valeur de la DL<sub>50</sub> est exprimée en masse de la substance étudiée rapportée à l'unité de masse corporelle des animaux soumis à l'expérimentation (mg.kg<sup>-1</sup>) (JOCE, 1980).

# MÉTHODOLOGIE

- La **CL<sub>50</sub>** (concentration létale médiane) est la concentration d'une substance déduite statistiquement qui devrait provoquer au cours d'une exposition ou, après celle-ci, pendant une période définie, la mort de 50 % des animaux exposés pendant une durée déterminée. La valeur de la CL<sub>50</sub> est exprimée en masse de substance étudiée rapportée à un volume standard d'air (mg.L<sup>-1</sup>) (JOCE, 1980).

Dans ce paragraphe, les effets locaux tels l'irritation cutanée, oculaire et respiratoire sont également mentionnés.

## 2.3 Toxicologie chronique

Chez l'homme et chez l'animal la toxicité subaiguë / sub-chronique et la toxicité chronique sont généralement distinguées :

- **La toxicité subaiguë / sub-chronique** correspond aux effets d'une administration répétée à court terme.
- **La toxicité chronique** correspond aux effets d'une administration répétée à long terme et à faibles doses. Ces doses sont insuffisantes pour provoquer un effet immédiat, mais la répétition de leur absorption sur une longue période de temps à des effets délétères. Chez l'animal elle correspond à des expositions durant la quasi-totalité de la durée de vie.

Dans ce paragraphe, c'est la **toxicité chronique** qui sera principalement envisagée. Les différentes voies d'exposition seront considérées.

Les effets systémiques, les effets cancérogènes, le caractère génotoxique des substances chimiques et leurs effets sur la reproduction et le développement seront spécifiquement présentés.

### 2.3.1 Effets généraux (non cancérogènes, non reprotoxiques)

Les principales études disponibles chez l'animal et chez l'homme sont analysées et retenues selon leur pertinence (qualité de l'étude, relation dose-effet,...).

Pour chaque voie d'exposition (inhalation, orale, cutanée), les symptômes cliniques liés à l'effet toxique et le (ou les) organe(s) cible(s) principal(aux) et les doses, ou concentrations, auxquels ils sont observés seront décrits.

Lorsqu'il existe peu d'étude pour une voie d'exposition donnée, ceci sera mentionné.

Lorsqu'ils sont connus les NOEL, NOAEL, LOEL et LOAEL (et NOEC, NOAEC, LOEC et LOAEC) sont indiqués.

# MÉTHODOLOGIE

## Définitions

Le **NOEL** (No-Observed-Effect Level) ou la **NOEC** (No-Observed-Effect Concentration) a été simplement défini (OMS, 1990) comme la dose (ou la concentration) la plus élevée d'une substance qui ne provoque pas de modifications distinctes de celles observées chez les animaux témoins.

Le **NOAEL** (No-Observed-Adverse-Effect Level) ou la **NOAEC** (No-Observed-Adverse-Effect Concentration) est la dose (ou la concentration) la plus élevée d'une substance pour laquelle aucun effet toxique n'est observé (OMS, 1990).

Ceci peut aussi s'écrire de façon plus explicative : le **NOAEL** est défini comme l'exposition la plus élevée à laquelle il n'a pas été observé d'augmentation statistiquement ou biologiquement significative d'un effet toxique comparé à un groupe d'animaux témoins (National Research, 1994). La définition du **NOEL** est équivalente mais le mot *adverse* est supprimé. Souvent, la question de l'usage du **NOEL** ou du **NOAEL** est de décider si l'effet dû à la substance est nécessairement néfaste (par exemple : modification de la morphologie, de la physiologie, de la croissance ou du développement d'un organisme qui résulte d'une altération de la capacité fonctionnelle, ou d'une altération de la capacité à compenser le stress additionnel ou d'une augmentation de la sensibilité à d'autres influences environnementales) (OCDE/IPCS, 1995).

Le **LOEL** (Lowest-Observed-Effect Level) ou la **LOEC** (Lowest-Observed-Effect Concentration) est la plus faible dose (ou concentration) d'une substance qui provoque des modifications distinctes de celles observées chez des animaux témoins.

Le **LOAEL** (Lowest-Observed-Adverse-Effect Level) ou la **LOAEC** (Lowest-Observed-Adverse-Effect Concentration) est la plus faible dose (ou concentration) d'une substance qui provoque des modifications distinctes de celles observées chez des animaux témoins.

Dans toutes ces définitions, le sens du terme "adverse" peut être un point de discussion. Il convient de rappeler que **NOEL/NOAEL** et **LOEL/LOAEL** (et **NOEC/NOAEC** et **LOEC/LOAEC**) sont définis à partir de doses sélectionnées pour une étude donnée.

Les données sont synthétisées dans un tableau :

Substance Chimique	Voies d'exposition	Taux d'absorption		Organe cible	
		Homme	Animal	Principal	Secondaire
	Inhalation Ingestion Cutanée				

**Remarque :** même si le taux d'absorption chez l'homme est connu, le taux chez l'animal est mentionné (s'il existe) pour permettre une comparaison et un éventuel ajustement de la toxicité.

# MÉTHODOLOGIE

## 2.3.2 Effets cancérigènes

Les principales études épidémiologiques et expérimentales seront décrites et tout particulièrement celles qui sont à l'origine des différentes classifications. Une place importante sera réservée aux méta-analyses qui permettent d'accéder à des synthèses de données généralement bien documentées. Les excès de risque seront précisés par type de cancer.

Dans ce paragraphe, les classifications de l'Union Européenne, du CIRC/IARC et de l'US EPA sont mentionnées lorsqu'elles existent.

La date d'établissement de la classification lorsqu'elle est connue est indiquée. Toute démarche engagée pour la révision de cette classification sera spécifiée par « actuellement discuté » suivi de la date.

Si le pouvoir cancérigène de la substance n'a pas été étudié, la mention " ND " (Non Déterminé) sera indiquée ; si elle ne fait pas l'objet d'une classification, après examen, la mention " étudiée mais non classé cancérigène " sera notée.

- Classification de l'Union Européenne (JOCE L110A) directive 93/21 du 27/04/93 :
  - **Première catégorie** : substances que l'on sait être cancérigènes pour l'homme. On dispose de suffisamment d'éléments pour établir l'existence d'une relation de cause à effet entre l'exposition de l'homme à de telles substances et l'apparition d'un cancer.
  - **Deuxième catégorie** : substances devant être assimilées à des substances cancérigènes pour l'homme. On dispose de suffisamment d'éléments pour justifier une forte présomption que l'exposition de l'homme à de telles substances peut provoquer un cancer. Cette présomption est généralement fondée, 1) sur des études appropriées à long terme sur l'animal, 2) sur d'autres informations appropriées.
  - **Troisième catégorie** : substances préoccupantes pour l'homme en raison d'effets cancérigènes possibles mais pour lesquelles les informations disponibles ne permettent pas une évaluation satisfaisante. Il existe des informations issues d'études adéquates sur les animaux, mais elles sont insuffisantes pour classer la substance dans la deuxième catégorie.
- Classification CLP (classification labelling packaging) N 1272/2008 suivant les réglementations internationale du SGH (Système Général Harmonisé)
  - **Catégorie 1A** : substances dont le potentiel cancérigène pour l'être humain est avéré, la classification dans cette catégorie s'appuyant largement sur les données humaines.
  - **Catégorie 1B** : substances dont le potentiel cancérigène pour l'être humain est supposé, la classification dans cette catégorie s'appuyant largement sur les données animales.
  - **Catégorie 2** : substances dont la capacité d'induire des cancers chez l'homme est suspectée.



# MÉTHODOLOGIE

- Classification du Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC/IARC/OMS) :
  - **Groupe 1** : l'agent (ou le mélange) est cancérigène pour l'homme ;
  - **Groupe 2A** : l'agent (ou le mélange) est probablement cancérigène pour l'homme. Il existe des indices limités de cancérogénicité chez l'homme et des indices suffisants de cancérogénicité pour l'animal de laboratoire ;
  - **Groupe 2B** : l'agent (ou le mélange) pourrait être cancérigène pour l'homme ;
  - **Groupe 3** : l'agent (ou le mélange) ne peut être classé pour sa cancérogénicité pour l'homme ;
  - **Groupe 4** : l'agent (ou le mélange) n'est probablement pas cancérigène pour l'homme.
- Classification de l'Agence américaine de Protection de l'Environnement (US EPA) :
  - **Classe A** : substance cancérigène pour l'homme ;
  - **Classe B1** : substance probablement cancérigène pour l'homme. Des données limitées chez l'homme sont disponibles ;
  - **Classe B2** : substance probablement cancérigène pour l'homme. Il existe des preuves suffisantes chez l'animal et des preuves non adéquates ou pas de preuve chez l'homme ;
  - **Classe C** : substances à possibilité cancérigène pour l'homme ;
  - **Classe D** : substance non classifiable quant à sa cancérogénicité pour l'homme ;
  - **Classe E** : substance pour laquelle il existe des preuves de non cancérogénicité pour l'homme.

Lorsqu'elle est connue la justification scientifique du classement est expliquée.

## 2.3.3 Caractère génotoxique

Les principales études *in vitro* sur les micro-organismes et sur les cellules de mammifères ainsi que les études *in vivo* seront brièvement décrites. La classification de la substance établie par l'Union Européenne (JOCE L110A) sera renseignée ainsi que la conclusion concernant son caractère génotoxique si cette dernière est mentionnée dans les grandes monographies.

- Classification établie par l'Union Européenne (JOCE L110A) :
  - **Première catégorie** : substances que l'on sait être mutagènes pour l'homme. Il existe suffisamment d'éléments pour établir l'existence d'une relation de cause à effet entre l'exposition de l'homme à de telles substances et des défauts génétiques héréditaires.
  - **Deuxième catégorie** : substances devant être assimilées à des substances mutagènes pour l'homme. Il existe suffisamment d'éléments pour justifier une forte présomption que l'exposition de l'homme à de telles substances peut entraîner des défauts

# MÉTHODOLOGIE

génétiques héréditaires. Cette présomption est généralement fondée, 1) sur des études appropriées sur l'animal, 2) sur d'autres informations appropriées.

- **Troisième catégorie** : substances préoccupantes pour l'homme en raison d'effets mutagènes. Des études appropriées de mutagenicité ont fourni des éléments, mais ils sont insuffisants pour classer la substance dans la deuxième catégorie.
- Classification CLP (classification labelling packaging) N 1272/2008 suivant les réglementations internationale du SGH (Système Général Harmonisé)
  - **Catégorie 1A** : substances dont la capacité d'induire des mutations héréditaires dans les cellules germinales des êtres humains est avérée.
  - **Catégorie 1B** : substances dont la capacité d'induire des mutations héréditaires dans les cellules germinales des êtres humains est présumée.
  - **Catégorie 2** : substances préoccupantes du fait qu'elles pourraient induire des mutations héréditaires dans les cellules germinales des êtres humains.

Il sera précisé :

- si la substance est classée par l'Union Européenne, dans ce cas la catégorie de classement sera indiquée ;
- si la substance a été examinée par l'Union Européenne mais n'a pas été classée ;
- si la substance n'a pas fait l'objet d'un examen par l'Union Européenne.

## 2.3.4 Effets sur la reproduction et le développement

Outre les données épidémiologiques, seront mentionnés dans ce paragraphe les résultats expérimentaux issus des principales études sur la reproduction et le développement qui prennent en compte les effets sur la fertilité, la tératogenèse, et les effets péri et postnataux.

Lorsqu'ils sont connus, le NOEL, NOAEL, LOEL, LOAEL (et les NOEL, NOAEC, LOEC, LOAEC) sont mentionnés.

### A. La classification de la substance est établie par l'Union Européenne (directive 67/548/CE) et transposée pour la France (JO 268) :

- Première catégorie :
  - substances connues pour altérer la fertilité dans l'espèce humaine :

Il existe suffisamment d'éléments pour établir l'existence d'une relation de cause à effet entre l'exposition de l'homme à la substance et une altération de la fertilité.

# MÉTHODOLOGIE

- substances connues pour provoquer des effets toxiques sur le développement dans l'espèce humaine :

Il existe suffisamment d'éléments pour établir l'existence d'une relation de cause à effet entre l'exposition humaine à la substance et des effets toxiques ultérieurs sur le développement de la descendance.

## Deuxième catégorie :

- substances devant être assimilées à des substances altérant la fertilité dans l'espèce humaine.

Il existe suffisamment d'éléments pour justifier une forte présomption que l'exposition de l'homme à de telles substances peut altérer la fertilité. Cette présomption se fonde sur :

- 1) la mise en évidence nette, dans des études sur l'animal, d'une altération de la fertilité intervenant soit en l'absence d'effets toxiques, soit à des niveaux de doses proches des doses toxiques, mais qui n'est pas un effet non spécifique secondaire aux effets toxiques,
- 2) d'autres informations pertinentes.

- substances devant être assimilées à des substances causant des effets toxiques sur le développement dans l'espèce humaine.

Il existe suffisamment d'éléments pour justifier une forte présomption que l'exposition de l'humaine à de telles substances peut entraîner des effets toxiques sur le développement. Cette présomption se fonde sur :

- 1) la mise en évidence nette, dans des études appropriées sur l'animal, d'effets observés soit en l'absence de toxicité maternelle marquée, soit à des niveaux de doses proches des doses toxiques, mais qui ne sont pas non spécifique secondaire aux effets toxiques,
- 2) d'autres informations pertinentes.

## Troisième catégorie :

- substances préoccupantes pour la fertilité dans l'espèce humaine

Généralement sur la base :

- 1) de résultats d'études appropriées sur l'animal qui fournissent suffisamment d'éléments pour entraîner une forte suspicion d'une altération de la fertilité intervenant soit en l'absence d'effets toxiques, soit à des niveaux de doses proches des doses toxiques, mais qui n'est pas un effet non spécifique secondaire aux effets toxiques, ces preuves étant toutefois insuffisantes pour classer la substance dans la deuxième catégorie,

# MÉTHODOLOGIE

2) d'autres informations pertinentes.

- substances préoccupantes pour l'homme en raison d'effets toxiques possible sur le développement :

Cette présomption est généralement fondée sur :

1) les résultats d'études appropriées sur l'animal qui fournissent suffisamment d'éléments pour entraîner une forte suspicion de toxicité pour le développement soit en l'absence de signes de toxicité maternelle marquée, soit à des niveaux de doses proches des doses toxiques, mais qui n'est pas un effet non spécifique secondaire aux effets toxiques, les preuves étant toutefois insuffisantes pour classer la substance dans la deuxième catégorie,

2) d'autres informations pertinentes.

## B. Classification CLP (classification labelling packaging) N 1272/2008 suivant les réglementations internationales du SGH (Système Général Harmonisé)

- **Catégorie 1** : Substances avérées ou présumées toxiques pour la reproduction humaine.

Une substance est classée dans la catégorie 1 quand il est avéré qu'elle a des effets néfastes sur la fonction sexuelle et la fertilité ou le développement des êtres humains ou s'il existe des données provenant d'études animales, éventuellement étayées par d'autres informations, donnant fortement à penser que la substance est capable d'interférer avec la reproduction humaine. Il est possible de faire une distinction supplémentaire, selon que les données ayant servi à la classification de la substance proviennent surtout d'études humaines (catégorie 1A) ou d'études animales (catégorie 1B).

- **Catégorie 1A** : Substances dont la toxicité pour la reproduction humaine est avérée.

La classification d'une substance dans la catégorie 1A s'appuie largement sur des études humaines.

- **Catégorie 1B** : Substances présumées toxiques pour la reproduction humaine.

La classification d'une substance dans la catégorie 1B s'appuie largement sur des données provenant d'études animales. Ces données doivent démontrer clairement un effet néfaste sur la fonction sexuelle et la fertilité ou sur le développement en l'absence d'autres effets toxiques, ou, si d'autres effets toxiques sont observés, que l'effet toxique sur la reproduction n'est pas considéré comme une conséquence secondaire non spécifique à ces autres effets toxiques. Toutefois, s'il existe des informations relatives au mécanisme des effets et mettant en doute la pertinence de l'effet pour l'être humain, une classification dans la catégorie 2 peut être plus appropriée.

- **Catégorie 2** : Substances suspectées d'être toxiques pour la reproduction humaine.

Une substance est classée dans la catégorie 2 quand des études humaines ou animales ont donné des résultats – éventuellement étayés par d'autres informations – qui ne sont pas suffisamment probants pour justifier une classification de la substance dans la catégorie 1,

# MÉTHODOLOGIE

mais qui font apparaître un effet indésirable sur la fonction sexuelle et la fertilité ou sur le développement. Une étude peut comporter certaines failles rendant les résultats moins probants, auquel cas une classification dans la catégorie 2 pourrait être préférable. Ces effets doivent avoir été observés en l'absence d'autres effets toxiques ou, si d'autres effets toxiques sont observés, il est considéré que l'effet toxique sur la reproduction n'est pas une conséquence secondaire non spécifique à ces autres effets toxiques.

Il sera précisé :

- si la substance est classée par l'Union Européenne, dans ce cas la catégorie de classement sera indiquée ;
- si la substance a été examinée par l'Union Européenne mais n'a pas été classée ;
- si la substance n'a pas fait l'objet d'un examen par l'Union Européenne.

## 2.4 Valeurs toxicologiques de référence

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, allant de plusieurs jours à plusieurs années.

Les valeurs toxicologiques sont établies par des organismes et agences spécialisées (ANSES, EFSA, OMS, US EPA, ATSDR, Santé Canada, RIVM, OEHHA...). Le fondement scientifique de ces valeurs, c'est à dire les études, les effets critiques ainsi que le raisonnement qui ont conduit à la fixation de ces valeurs toxicologiques de référence, est décrit dans cette rubrique.

Les valeurs toxicologiques de référence sont définies pour une durée donnée, pour une voie d'exposition donnée (voies respiratoire et orale, le plus souvent) et pour un effet donné.

Actuellement, ne sont généralement distinguées, les substances chimiques "**à seuil**" (pour lesquelles il n'est pas observé d'effet nocif en dessous d'une certaine dose administrée) et les substances chimiques "**sans seuil**" (pour lesquelles un effet peut apparaître quelle que soit la dose d'administration).

La première catégorie recouvre essentiellement les effets systémiques y compris les effets sur la reproduction, et les substances cancérigènes non génotoxiques. La deuxième catégorie concerne les cancérigènes génotoxiques.

Les valeurs toxicologiques sont établies à partir d'études expérimentales chez l'animal mais également à partir d'études ou d'enquêtes épidémiologiques chez l'homme.

Pour les substances chimiques dites "à seuil", l'évaluation de la relation dose (concentration) - réponse (effet) est généralement effectuée au travers des études expérimentales chez l'animal et la dose sans effet nocif (NOEL-NOAEL ou NOEC-NOAEC) est si possible identifiée. Par défaut, la première dose expérimentale pour laquelle un effet est identifié est utilisée (LOEL-LOAEL ou LOEC-

# MÉTHODOLOGIE

LOAEC). Cette réponse peut être modélisée afin de définir un niveau prenant en compte l'ensemble des données expérimentales et permet de définir une benchmark dose (ou concentration). Lorsque que cette démarche est possible elle est préférée car elle permet de s'affranchir des incertitudes liées à l'expérience.

Lorsque les valeurs de référence sont établies à partir d'études expérimentales chez l'animal, l'extrapolation à l'homme se fait en appliquant des facteurs d'incertitude et des ajustements temporels ou allométriques (si nécessaire) aux seuils sans effet néfaste définis chez l'animal.

Les facteurs d'incertitude prennent en compte les paramètres suivants :

- la variabilité inter et intra-espèces,
- l'utilisation d'un LO(A)EC(L) au lieu d'un NO(A)EC(L),
- la durée de l'étude sur laquelle s'appuie l'évaluation (étude clé) : utilisation, par exemple, de données expérimentales sub-chroniques pour une évaluation du risque liée à une exposition de type chronique,
- la sévérité de l'effet,
- la fiabilité des données,
- la voie d'absorption.

Les valeurs attribuées à ces facteurs varient généralement de 1 à 10.

Pour les substances chimiques dites "sans seuil", l'évaluation de la relation dose-réponse, qui décrit la relation quantitative entre la dose d'exposition et la probabilité de survenue de l'effet, est évaluée au travers d'études expérimentales le plus souvent. A noter que pour les substances sans seuil, la probabilité de survenue de l'effet croît avec la dose, mais l'intensité de l'effet n'en dépend pas. Les doses critiques déterminées subissent si nécessaire un ajustement temporel ou allométrique. L'utilisation de modèles mathématiques permet ensuite l'extrapolation aux faibles doses.

Enfin, il convient d'indiquer que les **valeurs d'exposition à caractère réglementaire ou de recommandations** qui peuvent exister au niveau français, de l'Union Européenne voire de l'OMS (polluants atmosphériques, qualité des eaux de consommation humaine...) sont indiquées au paragraphe 5 - Valeurs sanitaires et environnementales. Elles sont généralement utilisées dans la gestion des risques. Pour autant, dans certains cas, ces valeurs pourront être utilisées comme valeur toxicologique de référence dans la mesure où il est considéré que leur établissement suit la même démarche que les valeurs toxicologiques de référence. Il appartient à l'évaluateur des risques de faire ses choix en fonction de l'étude considérée.

# MÉTHODOLOGIE

## 2.4.1 Définitions des valeurs toxicologiques de référence

### 2.4.1.1 Effets systémiques ou cancérigènes avec seuil

#### Définitions des valeurs toxicologiques de l'ANSES

L'ANSES propose des valeurs de référence appelées **Valeur Toxicologique de Référence (VTR)** pour les voies d'exposition inhalation et voie orale. Cet organisme est issu de la fusion de l'AFSSET et de l'AFSSA qui proposaient déjà des valeurs toxicologiques de référence et des valeurs de guide. Les valeurs établies par cet organisme sont reconnues au niveau national et font référence.

- **VTR** : Estimation de la dose ou concentration d'exposition à une substance chimique qui est théoriquement sans effets néfastes pour la santé.

#### Remarques :

- Les **valeurs guides** sont différentes des valeurs toxicologiques de référence dans la mesure où elles intègrent souvent des éléments de gestion. Différentes valeurs guides sont disponibles pour l'air, l'air intérieur ou pour l'eau de boisson. Leur construction repose notamment sur une analyse de valeurs disponibles dont les VTR. A ce titre, il peut s'avérer intéressant de rapporter cette analyse.
- Cet organisme publie également des avis sur la qualité de valeurs toxicologiques de référence établies par d'autres organismes.

#### Définitions des valeurs toxicologiques de l'ATSDR

Cet organisme propose des valeurs de référence appelées "**Minimum Risk Level**" (MRL) pour des voies d'exposition données (inhalation, voie orale) et pour des durées d'exposition spécifique : aiguë (1 à 14 jours), sub-chronique (15 à 364 jours) et chronique (365 jours et plus). Les MRL sont définis pour les effets non cancérigènes sur la base de données pertinentes permettant d'identifier l'organe cible et/ou les effets les plus sensibles pour la santé.

- Un **MRL** est une estimation de la concentration d'exposition journalière à une substance chimique qui est probablement sans risque appréciable d'effets néfastes non cancérigènes sur la santé pour une durée spécifique d'exposition.

#### Définitions des valeurs toxicologiques de US EPA

- **Dose de référence (RfD)** : est une estimation (avec une certaine incertitude qui peut atteindre un ordre de grandeur) de l'exposition journalière d'une population humaine (y compris les sous-groupes sensibles) qui, vraisemblablement, ne présente pas de risque appréciable d'effets néfastes durant une vie entière. Elle s'exprime en masse de substance par unité de masse corporelle.

# MÉTHODOLOGIE

- **Concentration de référence (RfC)** : est une estimation (avec une certaine incertitude qui peut atteindre un ordre de grandeur) de l'exposition par l'inhalation continue d'une population humaine (y compris les sous-groupes sensibles) sans risque appréciable d'effets néfastes durant une vie entière. Elle s'exprime en masse de substance par m<sup>3</sup> d'air inhalé.

## Définitions des valeurs toxicologiques de l'OMS

Les Doses Journalières Admissibles (**DJA**) sont établies par l'OMS pour les additifs alimentaires et les résidus de pesticides dont la présence dans les aliments répond à des besoins techniques ou qui sont nécessaires pour la protection des plantes.

Dans le cas des substances chimiques qui n'ont généralement pas de fonction particulière dans l'environnement, l'expression Dose Journalière Tolérable (**DJT**) semble plus appropriée que " Dose Journalière Admissible " car il s'agit plutôt d'une dose permise que d'une dose acceptable. Dans le cadre des fiches, nous retiendrons de préférence la notion de Dose Tolérable.

Toutefois, il convient de noter que DJA et DJT peuvent être souvent confondues.

- **Dose tolérable** : est une estimation de la dose qui peut être absorbée pendant toute la vie sans risque appréciable pour la santé. Elle peut avoir différentes valeurs selon la voie d'administration. Elle s'exprime en masse de substance absorbée par unité de masse corporelle.

Cette dose tolérable peut être journalière (**DJT**), hebdomadaire (**DHT**) ou hebdomadaire provisoire (**DHPT**).

Pour l'inhalation, on parle de Concentration Admissible dans l'Air (**CAA**) (WHO-Environmental Health Criteria 170-1994 - section 2.4). Elle s'exprime en masse de substance par m<sup>3</sup> d'air inhalé.

## Définitions des valeurs toxicologiques de Santé Canada

- **Dose journalière admissible (DJA)** : elle s'exprime en fonction du poids corporel (en mg.kg<sup>-1</sup> p.c. par jour, par exemple) et représente la quantité totale qu'une personne pourrait ingérer quotidiennement durant sa vie entière sans effets nuisibles. Elle est basée sur des effets non cancérogènes.
- **Concentration admissible (CA)** : généralement exprimée en mg.m<sup>-3</sup>, elle représente la concentration, dans l'air le plus souvent, à laquelle une personne pourrait être exposée continuellement pendant sa vie sans subir d'effets nocifs. Elle s'applique à des effets non cancérogènes.



# MÉTHODOLOGIE

## Définitions des valeurs toxicologiques du RIVM

L'ensemble des valeurs toxicologiques de référence de cet organisme sont regroupées sous le terme générique de "human-toxicological Maximum Permissible Risk ( $MPR_{\text{human}}$ ). Le  $MPR_{\text{human}}$  est défini comme la quantité de substance (chimique le plus souvent) à laquelle chaque individu peut-être exposé quotidiennement durant toute sa vie, sans effet significatif pour la santé. Il couvre l'exposition orale ou par inhalation (éventuellement par voie cutanée) et les effets à seuil ou sans seuil. Pour les effets à seuil, il s'exprime, soit comme une dose journalière admissible (TDI en anglais) soit comme une concentration tolérable dans l'air (TCA).

## Définitions des valeurs toxicologiques du L'OEHHA

L'OEHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment, California Environmental Protection Agency) propose des valeurs de référence appelées "**Reference Exposure Levels**" (RELs) pour des voies d'exposition données (inhalation essentiellement mais aussi voie orale) et pour des durées d'exposition spécifique : aiguë (1 à 7 heures, pour une exposition par inhalation seulement) ou chronique (8 ans et plus, pour une exposition par inhalation ou voie orale).

Les REL sont définis pour les effets non cancérogènes sur la base de données pertinentes permettant d'identifier l'organe cible et/ou les effets les plus sensibles pour la santé.

- Un REL est une concentration ou une dose pour laquelle ou en dessous de laquelle des effets néfastes ne sont pas susceptibles de se produire, pour des conditions spécifiques d'exposition.

Remarque : dans les fiches, qui traitent des expositions de type chronique, il ne sera fait mention des REL pour des expositions aiguës, qui concernent des situations accidentelles, qu'à titre indicatif, ces valeurs ne seront pas retenues dans les choix.

# MÉTHODOLOGIE

## 2.4.1.2 Effets systémiques ou cancérigènes sans seuil

### Définitions des valeurs toxicologiques de l'ANSES

L'ANSES propose des valeurs de référence appelées **Valeur Toxicologique de Référence (VTR)** pour des effets sans seuil pour les voies d'exposition inhalation et voie orale. Cet organisme est issu de la fusion de l'AFSSET et de l'AFSSA qui proposaient déjà des valeurs toxicologiques de référence et des valeurs de guide. Les valeurs établies par cet organisme sont reconnues au niveau national et font référence.

- \* **VTR** : Estimation de la dose ou concentration d'exposition à une substance chimique qui est théoriquement sans effets néfastes pour la santé.

### Remarques :

- Les **valeurs guides** sont différentes des valeurs toxicologiques de référence dans la mesure où elles intègrent souvent des éléments de gestion. Différentes valeurs guides sont disponibles pour l'air, l'air intérieur ou pour l'eau de boisson. Leur construction repose notamment sur une analyse de valeurs disponibles dont les VTR. A ce titre, il peut s'avérer intéressant de rapporter cette analyse.
- Cet organisme publie également des avis sur la qualité de valeurs toxicologiques de référence établies par d'autres organismes.

### Définitions des valeurs toxicologiques de l'US EPA

L'US EPA exprime un effet sans seuil par la notion d'**Excès de Risque Unitaire** par voie orale ( $ERU_o$  en  $(\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j})^{-1}$ ) ou par inhalation ( $ERU_i$  en  $(\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$ ). Ces excès de risques sont également appelés Slope factor (Sf). Pour certaines substances, l'US EPA définit de plus un excès de risque par ingestion d'eau ( $(\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1})^{-1}$ ).

- \* **ERU** : Il est fait l'hypothèse que la relation entre la probabilité d'effets associée à une faible dose et cette faible dose est une relation linéaire. L'ERU (ou Slope factor) est alors la pente de cette droite. Cette hypothèse permet de calculer la probabilité associée à une faible dose en deçà du domaine des doses réellement expérimentées.

### Définitions des valeurs toxicologiques de Santé Canada

- \* Dose tumorigène 0,05 ( $DT_{0,05}$ ) : c'est la dose totale (souvent exprimée en  $\text{mg}/\text{kg p.c.}/\text{jour}$ ) qui causerait une augmentation de 5 % de l'incidence des tumeurs ou de la mortalité attribuable à des tumeurs.

# MÉTHODOLOGIE

- \* Concentration tumorigène 0,05 (CT<sub>0,05</sub>) : c'est la concentration généralement dans l'air (exprimée en mg.m<sup>-3</sup> par exemple) qui cause une augmentation de 5 % de l'incidence des tumeurs ou de la mortalité due à des tumeurs.

Remarque : ces valeurs sont présentées dans les fiches à titre indicatif mais ne peuvent pas être utilisées en tant que telles pour l'évaluation de risque car elles représentent la dose ou la concentration qui causerait une augmentation de 5 % de l'incidence des tumeurs. Santé Canada propose de diviser ces valeurs par 5 000 et 50 000 pour établir une marge de sécurité assurant une protection similaire à celle associée à l'intervalle pour les estimations du risque aux faibles doses généralement considéré comme "essentiellement négligeable" par divers organismes (c.-à-d. 10<sup>-5</sup> à 10<sup>-6</sup>).

Pour la plupart des substances, Santé Canada propose maintenant le calcul de l'ERU. Cette valeur sera alors précisée et pourra être prise en compte sous cette forme dans le choix des valeurs toxicologiques de référence.

## Définitions des valeurs toxicologiques du RIVM

Pour les effets sans seuil, les valeurs toxicologiques de référence s'expriment comme la quantité de substance induisant un excès de risque cancérigène (souvent de l'ordre de 10<sup>-4</sup>), soit par absorption orale (CR<sub>oral</sub> en mg.kg<sup>-1</sup> p.c. par jour), soit par inhalation (CR<sub>inhal</sub> en mg.m<sup>-3</sup>).

## Définitions des valeurs toxicologiques du L'OEHHA

Les valeurs toxicologiques de référence pour les substances dites "sans seuil" sont appelées "Unit Risk Factor" ou "Cancer Potency Factors". Ces valeurs renseignent sur le risque potentiel (probabilité) de développer un cancer par unité de dose journalière moyenne sur une durée de vie de 70 ans.

- Le "Unit Risk Factor" est communément exprimé en (µg.m<sup>-3</sup>).<sup>-1</sup>.
- Les "Potency Factors" sont exprimés en (mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>).<sup>-1</sup> pour l'estimation du risque par voie orale ou par inhalation lorsqu'on couple la concentration dans l'air avec la fréquence respiratoire, exprimée en litre par unité de masse corporelle et par jour.

En raison de la similitude avec les valeurs toxicologiques de référence pour les effets sans seuil, développées par l'US EPA, et dans un souci de simplification, les valeurs de l'OEHHA seront regroupées sous le terme générique d'**Excès de Risque Unitaire (ERU)**.

# MÉTHODOLOGIE

## 2.4.2 Présentation des Valeurs toxicologiques de référence des principaux organismes (ANSES, ATSDR, US EPA, OMS, Santé Canada, RIVM et OEHHA)

### 2.4.2.1 Valeurs toxicologiques de référence pour des effets avec seuil

Substances chimiques (n° CAS)	Voie d'exposition	Facteur d'incertitude	Valeur de référence	Source (Année de révision)

#### Justification scientifique des valeurs toxicologiques de référence

La justification scientifique de ces valeurs sera explicitée en mettant en évidence l'étude clé, l'effet critique retenu, la dose ou concentration critique retenue, les ajustements temporels ou allométriques ainsi que les paramètres retenus comme facteur d'incertitude.

Les différents calculs permettant de passer de la dose ou concentration critique à la VTR seront détaillés. Pour les organismes qui le proposent l'indice de confiance est précisé.

### 2.4.2.2 Valeurs toxicologiques de référence pour des effets sans seuil

Substances chimiques	Voie d'exposition	Valeur de référence	Source (Année de révision)

#### Justification scientifique des valeurs toxicologiques de référence

La justification scientifique de ces valeurs sera explicitée en mettant en évidence l'étude clé, l'effet critique retenu, la dose ou concentration critique retenue, les ajustements temporels ou allométriques ainsi que les paramètres retenus comme facteur d'incertitude.

# MÉTHODOLOGIE

Les différents calculs permettant de passer de la dose ou concentration critique à la VTR seront détaillés.

## 2.4.3 Valeurs toxicologiques de référence élaborées par d'autres organismes

Les valeurs de référence élaborées par d'autres organismes reconnus pour leur qualité scientifique, peuvent exister et doivent être rapportées.

Dans la majorité des cas il s'agira de valeurs issues d'organismes tels que les agences européennes ou internationales ayant en charge l'évaluation des risques liés à l'utilisation des substances chimiques. Toute autre valeur peut également être rapportée à condition qu'elle soit considérée comme une valeur de référence dans le domaine : en aucun cas, il ne s'agit de proposer un catalogue exhaustif de toutes les valeurs disponibles.

Substances chimiques	Voie d'exposition	Facteur d'incertitude	Valeur de référence	Source (Année de révision)

### Justification scientifique des valeurs toxicologiques de référence

La justification scientifique de ces valeurs sera explicitée en mettant en évidence l'étude clé, l'effet critique retenu, la dose ou concentration retenue, les ajustements temporels ou allométriques ainsi que les paramètres retenus comme facteur d'incertitude.

Les différents calculs permettant de passer de la dose ou concentration critique à la valeur finale seront détaillés. Si un indice de confiance est proposé, il sera rapporté.

## 2.4.4 Valeurs toxicologiques de référence conseillées par l'INERIS

Type d'effet	Substances chimiques (n° CAS)	Voie d'exposition (durée)	Facteur d'incertitude	Valeur de référence	Source (Année de révision de VTR)	Date de choix
A seuil		Inhalation (aiguë/ sub-chronique/ chronique)		$\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$		
		Orale (aiguë/ sub-chronique/ chronique)		$\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$		
Sans seuil		Inhalation (chronique)		$(\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3})^{-1}$		
		Orale (chronique)		$(\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1})^{-1}$		

# MÉTHODOLOGIE

## Justification scientifique du choix des valeurs toxicologiques de référence

Un choix parmi les différentes valeurs disponibles sera réalisé pour chacune des voies d'exposition, des durées d'exposition pour les effets avec et sans seuil. La justification scientifique du choix des valeurs retenues est basée sur les valeurs toxicologiques de référence disponibles, l'analyse de l'étude clé, l'effet critique retenu, les méthodes de calcul de la dose ou concentration associée à l'effet critique, les ajustements temporels ou allométriques ainsi que les facteurs d'incertitude.

De manière générale, les VTR élaborées à partir d'études épidémiologiques sont privilégiées. Une analyse de la qualité de chaque étude clef et des différents paramètres servant à l'élaboration de chaque VTR est réalisée (effet critique, dose ou concentration critique, méthode de calcul et choix des facteurs d'incertitude) afin de retenir la VTR la plus pertinente.

Pour les effets à seuil, les VTR obtenues à partir d'une extrapolation voie à voie ne sont qu'exceptionnellement retenues. Pour les effets sans seuil, cette extrapolation peut être justifiée pour combler un manque de données pour la voie d'exposition pertinente.

Les valeurs issues de documents non finalisés (en projet) ne sont pas retenues dans les choix. Les valeurs provisoires sont analysées au même titre que les autres VTR, la notion de « provisoire » étant alors considérée comme une limite de confiance émise par l'organisme qui l'élabore. De ce fait, ces valeurs provisoires sont rarement préférées lorsque d'autres valeurs sont disponibles.

Les valeurs guides ne pourront être retenues que dans la mesure où elles sont construites comme des VTR. De même, les valeurs toxicologiques de référence pour des expositions inférieures à 8 heures, correspondant à des situations accidentelles, ne feront pas l'objet d'un choix.

Les valeurs identifiées dans des tableaux récapitulatifs et non justifiées par les organismes qui les proposent, ne sont pas prises en considération dans le présent travail.

Si une seule valeur est disponible l'analyse critique de sa validité sera réalisée.

Si la ou les valeurs disponibles sont jugées de faible qualité mais qu'au regard des risques pour les populations exposées il est indispensable de disposer d'une valeur, celle-ci est malgré tout retenue mais la mention « par défaut » permettra d'alerter sur les limites de sa qualité.

En l'absence de valeur disponible, il ne sera pas proposé de valeur. Cependant, si les valeurs élaborées par certains organismes sont jugées de bonne qualité, il peut être proposé de l'utiliser après prise en compte des différences pour une autre durée d'exposition (exemple : VTR pour une exposition sub-chronique retenue pour une exposition chronique avec un facteur d'incertitude supplémentaire).

**Avant chaque utilisation, il est préconisé de vérifier si de nouvelles VTR n'ont pas été élaborées par les organismes de référence pouvant remettre en cause le présent choix de l'INERIS.**

# MÉTHODOLOGIE

## 3. DONNÉES ÉCOTOXICOLOGIQUES

L'objectif de cette partie n'est pas de recenser de manière exhaustive toutes les données d'écotoxicité disponibles mais plutôt de définir un profil écotoxicologique de la substance étudiée. En effet, on s'attachera particulièrement aux niveaux trophiques et espèces pertinentes dans un cadre d'évaluation des risques environnementaux et ce pour les différents compartiments de l'environnement étudié.

Deux types d'écotoxicité sont distingués :

- L'écotoxicité aiguë : les effets sont rapides et généralement mortels.
- L'écotoxicité chronique : les effets apparaissent après une exposition prolongée à la substance, mais sont imperceptibles sur une courte échelle de temps.

L'écotoxicité aiguë se manifeste après une exposition très courte (de quelques heures à quelques jours en fonction du cycle de vie de l'animal) à une concentration élevée de substance toxique. Dans ces conditions d'exposition, les effets susceptibles d'impacter les populations correspondent le plus souvent à la mort des organismes. Ce sont donc généralement des effets de mortalité qui sont reportés.

La toxicité chronique se manifeste après une exposition longue (au-delà de  $1/10^{\text{ème}}$  de la vie de l'animal) à une concentration faible de la substance toxique. La substance peut exprimer sa toxicité de différentes façons. Elle peut se bioaccumuler dans les tissus de l'organisme. Après un temps de latence suffisamment long, la concentration accumulée dépasse le seuil d'écotoxicité chronique et les effets toxiques s'expriment. La substance peut également provoquer à de faibles concentrations des effets toxiques dont l'impact sur l'organisme ne se manifeste que par de légers symptômes. Cependant, lorsque ces effets se prolongent dans le temps, ils entraînent un dysfonctionnement de l'organisme plus important. Les symptômes s'expriment alors au niveau de l'individu ou au niveau de la population.

Il doit être noté que dans le cas des algues, les durées d'exposition dans les essais standardisés (72h) correspondent pour ces organismes à des durées permettant le développement de plusieurs générations. Ces essais sont donc des essais d'écotoxicité chronique. Par convention toutefois, il est généralement admis que si la NOEC (72h) ou  $EC_{10}$  (72h) est reportée pour les effets chroniques, le  $CE_{50}$  (72h) peut être utilisée, dans le contexte d'une évaluation des risques, comme une valeur d'écotoxicité aiguë.

Dans le cadre de la fiche, il est nécessaire d'estimer les effets à long terme sur la faune et la flore. Lorsqu'un nombre suffisant de résultats d'écotoxicité chronique est disponible, les résultats d'écotoxicité aiguë ne sont pas fournis. En revanche, lorsque l'écotoxicité chronique n'est pas suffisamment connue, les résultats d'écotoxicité aiguë sont présentés et peuvent servir de base pour l'extrapolation des effets à long terme.

Lorsque plusieurs  $CE_{50}$  sont observées sur une même espèce et sur un même critère, c'est la moyenne géométrique de ces  $CE_{50}$  qui est utilisée. Il en va de même pour les  $CL_{50}$ ,  $CE_{10}$ ,  $CE_{20}$ , LOEC et NOEC.

# MÉTHODOLOGIE

Le jeu de données écotoxicologiques est principalement issu de bases de données, de rapports monographiques d'envergure européenne ou internationale, ou d'articles scientifiques sur des études menées en laboratoire, en mésocosmes ou sur le terrain. Toutes les données collectées sont analysées afin d'évaluer la validité de l'étude et donc la pertinence de la donnée. La validité de ces études est basée sur la méthodologie de l'étude (matériel utilisé pour réaliser le test, les organismes testés, les critères d'effets et concentrations d'effets ou sans effet, critère de validité de l'essai), la certification que cette méthodologie est conforme à des lignes directrices nationales (AFNOR), internationales (ex. OCDE ou ISO) et/ou aux lignes directrices de l'US-EPA et qu'elles répondent aux Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL).

Comme décrit précédemment en début de chapitre 3, une cotation des études selon la méthode de Klimisch et al. (1997) est pratiquée. Seules les données valides peuvent être utilisées afin de calculer les concentrations sans effets pour l'environnement. Les données non valides peuvent néanmoins être rapportées dans le but d'apporter une information supplémentaire ou si elles sont nécessaires au raisonnement scientifique pour la détermination des concentrations prédites sans effet pour l'environnement (cf. chapitre 5.4) et pour l'évaluation des risques environnementaux.

## 3.1 Paramètres d'écotoxicité aiguë

Sont précisées, pour les organismes aquatiques et terrestres, les données d'écotoxicité aiguë disponibles sous forme de  $CE_{50}$  ou de  $CL_{50}$ .

La **Concentration Efficace 50 ( $CE_{50}$ )** correspond à la concentration provoquant l'effet considéré (mortalité, inhibition de croissance, etc...) pour 50% de la population considérée pendant un laps de temps donné.

On parle de concentration létale (CL) lorsque l'effet considéré est la mortalité.

Les données provenant d'études réalisées selon des protocoles normalisés ou ayant fait l'objet d'une validation au niveau international seront privilégiées. Une attention particulière sera également portée sur les essais pour lesquels les effets mesurés sont pertinents dans le cadre d'une évaluation des risques.

## 3.2 Paramètres d'écotoxicité chronique

Sont précisées, à ce niveau, les données disponibles d'écotoxicité chronique sous forme de NOEC, LOEC ou  $CE_{10}$  ou  $CE_{20}$ .

La  **$CE_{10}$  ou  $CE_{20}$** , correspond à la concentration provoquant l'effet considéré pour 10 % ou 20 % de la population considérée.

La **NOEC** (No Observed Effect Concentration) correspond à la plus forte concentration testée n'entraînant pas d'effet statistiquement significatif par rapport au témoin.



# MÉTHODOLOGIE

La LOEC (Lowest Observed Effect Concentration) correspond à la plus faible concentration testée entraînant un effet statistiquement significatif par rapport au témoin. Etant donné cet effet observé, la LOEC est rarement utilisée comme base pour le calcul des PNEC et est plus souvent citée comme information supplémentaire.

Les données provenant d'études réalisées selon des protocoles normalisés ou ayant fait l'objet d'une validation au niveau international seront privilégiées. Une attention particulière sera également portée sur les essais pour lesquels les effets mesurés sont pertinents dans le cadre d'une évaluation des risques.

## 4. VALEURS SANITAIRES ET ENVIRONNEMENTALES

Lorsque les informations relatives aux rubriques ci-après sont disponibles, elles sont fournies.

### 4.1 Étiquetage - Milieu de travail

**France** : Arrêté du 20 avril 1994 relatif à la déclaration, la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances chimiques complété jusqu'à la directive européenne 2004/73/CE de la Commission du 16 janvier 2009 portant la 31<sup>e</sup> adaptation au progrès technique de la directive 67/548/CEE.

**Europe** : Règlement (CE) N° 1272/2008 du parlement européen et du conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) n° 1907/2006.

### 4.2 Valeurs utilisées en milieu de travail

**France** : Notes documentaires INRS ED 984 (2012) "Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France", ND 2245-202-06 "Indices biologiques d'exposition" et base de données BIOTOX (INRS).

- Air :
- Indices biologiques d'exposition :

# MÉTHODOLOGIE

	IBE
Valeur de référence dans la population générale	
Valeur guide française	
Valeur allemande (BAT)	
Valeur américaine de l'ACGIH (BEI)	
Autres valeurs	

La valeur de référence dans la population générale, la valeur guide française, ainsi que les valeurs allemande et américaine seront renseignées de manière systématique. D'autres valeurs pourront être ajoutées si nécessaire. Dans chacun des cas, les valeurs numériques seront renseignées ainsi que les conditions relatives au prélèvement.

## 4.3 Valeurs utilisées pour la population générale

### 4.3.1 Qualité des eaux de consommation

**France** : Décret n° 2001 - 1220 du 20 décembre 2001 relatif aux eaux destinées à la consommation humaine à l'exclusion des eaux minérales naturelles.

**UE** : Directive 98/83/CE du Conseil du 3 novembre 1998 relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine (CE, 1998).

**OMS** : Directives de qualité pour l'eau de boisson (2011)

### 4.3.2 Qualité de l'air

**France** :

- Décret n° 2002-213 du 15 février 2002 relatif à la surveillance de la qualité de l'air et de ses effets sur la santé et sur l'environnement, aux objectifs de qualité de l'air, aux seuils d'alerte et aux valeurs limites.
- Décret n° 2003-1085 du 12 novembre 2003 relatif à la surveillance de la qualité de l'air et de ses effets sur la santé et sur l'environnement, aux objectifs de qualité de l'air, aux seuils d'alerte et aux valeurs limites.
- Valeurs guides air intérieur (AFSSET, 2007)

# MÉTHODOLOGIE

UE :

- Directive 2008/50/CE du parlement européen et du conseil du 21 mai 2008 concernant la qualité de l'air ambiant et un air pur pour l'Europe (CE, 2008).
- Directive 2004/107/CE du Conseil du 15 décembre 2004 concernant l'arsenic, le mercure, le nickel et les hydrocarbures aromatiques dans l'air ambiant (CE, 2004).

OMS : Directives de qualité pour l'air (2000)

## 4.3.3 Valeurs moyennes dans les milieux biologiques

Certaines substances chimiques peuvent se retrouver dans différents milieux biologiques tels que le sang, l'urine, les cheveux, le placenta. A partir de données épidémiologiques, certains organismes tels que l'OMS/IPCS publient des valeurs normales dans ces milieux. Les valeurs toxicologiques concernant les concentrations dans les milieux biologiques chez l'homme seront présentées sous forme de tableau de synthèse.

Milieux biologiques	Valeurs de référence
Sang	
Urine	
Cheveux	
Placenta	

Lorsqu'il n'existe pas de valeur publiée, la mention "non disponible" sera indiquée.

## 4.4 Concentrations sans effet prévisible pour l'environnement (PNEC).

Pour chaque compartiment de l'environnement, une concentration prédite sans effet (PNEC) peut être déterminée lorsqu'il existe suffisamment de données. En dessous de cette concentration, la substance ne devrait pas avoir d'effets indésirables sur le compartiment de l'environnement considéré. Les détails d'extrapolation des PNEC sont décrits dans le guide technique R.10 élaboré en support au règlement REACH (ECHA, 2008c).

Les PNEC pour le compartiment aquatique (colonne d'eau :  $PNEC_{EAU-DOUCE}$  et  $PNEC_{EAU-MARINE}$ ), les sédiments ( $PNEC_{SED}$  et  $PNEC_{SED-MARIN}$ ), le compartiment terrestre ( $PNEC_{SOL}$ ) et pour les prédateurs ( $PNEC_{ORAL}$ ) seront données lorsque les données disponibles le permettent.

# MÉTHODOLOGIE

Pour la détermination des PNEC pour les organismes aquatiques, on utilise généralement :

- des algues,
- des invertébrés (souvent des crustacés), y compris des macroinvertébrés benthiques (exposition par la colonne d'eau),
- des poissons.

Pour la détermination des PNEC pour les organismes du sédiment, on utilise généralement :

- des organismes benthiques (exposition par le sédiment).

Pour la détermination des PNEC pour les organismes du sol, on utilise généralement :

- des bactéries,
- des végétaux,
- des invertébrés.

Pour la détermination des PNEC pour l'empoisonnement secondaire, on utilise généralement :

- des oiseaux,
- des mammifères.

## 4.4.1 Détermination de la PNEC<sub>EAU-DOUCE</sub> et PNEC<sub>EAU-MARINE</sub>

Une PNEC peut être extrapolée à partir de résultats d'essais monospécifiques, en supposant que protéger la structure de l'écosystème protège également son fonctionnement.

Cette valeur est basée sur un jeu de données générées par des essais d'écotoxicité, menés sur des organismes aquatiques représentatifs. La sensibilité des espèces marines vis-à-vis de la substance organique peut être considérée comme équivalente à celles des espèces d'eau douce, à moins qu'une différence de sensibilité ne soit démontrée. Après comparaison des données, les valeurs de toxicité pour les eaux douces et marines peuvent donc être combinées pour le calcul de la PNEC si aucune différence n'a pu être démontrée (préférentiellement de manière statistique). Les taxons utilisés dans ces tests doivent couvrir *a minima* trois niveaux trophiques : les producteurs primaires (algues ou plantes aquatiques), les invertébrés (les plus fréquents étant les daphnies) présents dans la colonne d'eau et les sédiments et les poissons (les genres les plus fréquemment représentés étant *Oncorhynchus*, *Lepomis* et *Pimephales*).

En fonction de l'abondance et de la nature des données disponibles, deux méthodes sont utilisées pour obtenir une PNEC à partir des résultats d'essais monospécifiques :

- une méthode statistique, lorsqu'un grand nombre de données est disponible.
- une méthode utilisant des facteurs d'extrapolation, lorsqu'un nombre restreint de données est disponible.

# MÉTHODOLOGIE

## 4.4.1.1 Méthode par extrapolation statistique

La méthode SSD (species sensitivity distribution) est utilisée si les données sur l'écotoxicité de la substance dans le compartiment concerné sont suffisantes.

Deux hypothèses sont sous-jacentes à l'utilisation de cette méthode (OCDE, 1992) :

- La distribution de la sensibilité des espèces suit une fonction de distribution théorique connue,
- Le groupe d'espèces testées en laboratoire est un échantillon aléatoire de cette distribution.

Pour pouvoir utiliser la méthode SSD dans le compartiment aquatique, huit groupes taxonomiques doivent être représentés *a minima* dans le jeu de données disponibles :

- une algue,
- une plante supérieure,
- un crustacé (copépodes, ostracodes, amphipodes, etc),
- un poisson (*Oncorhynchus*, *Lepomis* et *Pimephales*, etc),
- une famille dans un *phylum* autre que celui des cordés et des arthropodes (rotifères, annélides, mollusque, etc),
- une autre famille du *phylum* des cordés (poisson, amphibien, etc),
- un insecte,
- une autre famille dans n'importe quel ordre d'insectes ou n'importe quel *phylum* pas encore représenté.

Cette méthode nécessite de disposer d'au moins 10 données de toxicité à long terme (de préférence 15 données) couvrant les 8 groupes taxonomiques cités ci-dessus. La méthode d'extrapolation SSD permet d'obtenir une concentration au-delà de laquelle seulement 5 % des organismes peuvent être affectés. Cette concentration est nommée HC5.

# MÉTHODOLOGIE

On utilise alors le calcul suivant (ECHA, 2008c) :

$$PNEC_{\text{EAU-DOUCE}} = \frac{HC5}{AF} \quad \text{ou} \quad PNEC_{\text{EAU-MARINE}} = \frac{HC5}{AF}$$

Avec :

- HC5 : valeur protégeant 95 % des individus,
- AF : Facteur d'extrapolation entre 1 et 5 (voir ci-dessous)

Une grande quantité de données permet de s'affranchir de certaines incertitudes comme celles liées à la variabilité intra- et interspécifique ou encore de l'incertitude liée à l'extrapolation des données « laboratoires » aux observations faites sur le terrain. Ainsi, les données vues dans leur ensemble permettent d'évaluer la toxicité de la substance de façon relativement précise et le facteur d'extrapolation reste faible, sa valeur varie de 1 à 5 et il est choisi au cas par cas suivant les critères suivants :

- diversité et représentativité des espèces et des stades de développement testés,
- qualité des données et des critères d'effets observés (critères d'effets chroniques en particulier),
- connaissance du mode d'action toxicologique de la substance étudiée,
- incertitude dans l'estimation de ce percentile (conformité de la distribution observée par rapport à une distribution théorique, taille de l'intervalle de confiance),
- comparaison avec les données observées en mésocosmes ou lors d'études de terrain.

#### 4.4.1.2 Méthode des facteurs d'extrapolation

Si le jeu de données récupérées ne permet pas d'utiliser la méthode statistique, la méthode des facteurs d'extrapolation est utilisée pour calculer la PNEC du compartiment aquatique. Des facteurs d'extrapolation sont appliqués au résultat d'essai pour l'espèce la plus sensible à la substance. La valeur du facteur dépend de la qualité et de la quantité d'informations disponibles pour l'écosystème. Ainsi, s'il existe des données d'écotoxicité à long terme pour des espèces appartenant à plusieurs groupes taxonomiques de niveaux trophiques différents, le facteur d'extrapolation sera moins élevé que dans le cas où seulement quelques données aiguës sont disponibles.

# MÉTHODOLOGIE

Les conditions d'application des différents facteurs d'incertitude sont présentées dans les tableaux ci-dessous.

## Facteurs d'extrapolation pour la dérivation des PNEC<sub>EAU-DOUCE</sub>.

Informations disponibles	Facteur d'extrapolation
Au moins une CL <sub>50</sub> d'un essai court terme pour chacun des 3 niveaux trophiques standards (poisson, invertébré et algue)	1 000 <sup>a</sup>
Une NOEC d'un essai long terme (poisson ou invertébré)	100 <sup>b</sup>
Deux NOEC d'essais long terme pour 2 niveaux trophiques (poisson et/ou invertébré et/ou algue)	50 <sup>c</sup>
Trois NOEC d'essais long terme pour 3 niveaux trophiques (poisson, invertébré et algue le plus souvent)	10 <sup>d</sup>
Données de terrain ou de mésocosmes	évalué au cas par cas <sup>e</sup>

- (a) L'utilisation d'un facteur d'incertitude de 1 000 permet de protéger l'écosystème de l'ensemble des variations et incertitudes répertoriées ci-dessus, en considérant qu'elles contribuent toutes de façon significative à l'incertitude totale. Pour certaines substances, il est possible qu'une des composantes de l'incertitude soit plus importante ou négligeable par rapport aux autres. Dans ce cas, on peut faire varier le facteur en fonction de ces données.
- (b) Un facteur de 100 s'applique à la NOEC générée par un essai long terme. Il faut que la NOEC corresponde au niveau trophique ayant la CL<sub>50</sub> la plus basse dans les essais court terme. Dans le cas contraire, on ne peut considérer la NOEC comme protectrice d'autres espèces plus sensibles. On utilise alors la CL<sub>50</sub> la plus faible avec un facteur d'incertitude de 1 000 pour déterminer la PNEC aquatique, sauf si cette PNEC est plus élevée que la PNEC calculée d'après la NOEC.
- (c) Un facteur de 50 s'applique à la plus basse des deux NOEC si celle-ci couvre le niveau trophique possédant la plus basse CL<sub>50</sub> dans les essais court terme. Dans le cas contraire, c'est-à-dire si la NOEC ne correspond pas à l'espèce la plus sensible, la PNEC est calculée à partir de la NOEC la plus faible, en utilisant un facteur d'incertitude de 100 et non de 50.
- (d) Un facteur de 10 s'applique lorsque des NOEC issues d'essais long terme sont disponibles pour au moins trois niveaux trophiques différents. La NOEC la plus basse sert à dériver la PNEC aquatique. Cependant, le facteur 10 n'est appliqué que si la NOEC la plus faible correspond à une espèce pouvant être considérée comme représentative du maillon le plus sensible de l'écosystème. Dans le cas où la plus basse NOEC n'a pas été générée avec l'espèce la plus sensible en essai court terme, un facteur de 50 au lieu de 10 lui est appliqué pour déterminer la PNEC.
- (e) A la suite d'études en mésocosmes ou de terrain, un facteur d'incertitude peut être déterminé au cas par cas en fonction de la pertinence des données recueillies.

# MÉTHODOLOGIE

## Facteurs d'extrapolation pour la dérivation des PNEC<sub>EAU-MARINE</sub>

Informations disponibles	Facteur d'extrapolation
Plus faible donnée court terme (CE <sub>50</sub> ou CL <sub>50</sub> ) pour 3 taxons représentatifs d'eau douce ou marine (poissons, crustacés et algues) représentant 3 niveaux trophiques	10 000 <sup>(a)</sup>
Plus faible donnée court terme (CE <sub>50</sub> ou CL <sub>50</sub> ) pour 3 taxons représentatifs d'eau douce ou marine (poissons, crustacés et algues) représentant 3 niveaux trophiques <b>plus</b> 2 taxons marins additionnels (mollusques, échinodermes...)	1 000 <sup>(b)</sup>
Une donnée long terme (NOEC ou CE <sub>10</sub> ) (à partir d'études sur la reproduction des crustacés d'eau douce ou marine ou sur la croissance des poissons)	
Deux données long terme (NOEC ou CE <sub>10</sub> ) d'eau douce ou marine représentant 2 niveaux trophiques (poissons et/ou crustacées et/ou algues)	500 <sup>(c)</sup>
Plus faible donnée long terme (NOEC ou CE <sub>10</sub> ) pour 3 espèces d'eau douce ou marine (normalement poissons et/ou crustacés et/ou algues) représentant 3 niveaux trophiques	100 <sup>(d)</sup>
Deux données long terme (NOEC ou CE <sub>10</sub> ) d'eau douce ou marine représentant 2 niveaux trophiques (poissons et/ou crustacé et/ou algues) <b>plus</b> une donnée long terme d'un taxon marin additionnel (échinodermes, mollusques...)	50
Plus faible donnée long terme (NOEC ou CE <sub>10</sub> ) pour 3 espèces d'eau douce ou marine (normalement poissons et/ou crustacés et/ou algues) représentant 3 niveaux trophiques <b>plus</b> deux données long terme de taxons marins additionnels (échinodermes, mollusques...)	10 <sup>(e)</sup>

<sup>(a)</sup> L'utilisation d'un facteur de 10 000 sur des données de toxicité court terme est un facteur conservateur et protecteur et est conçu pour garantir que les substances pouvant causer des effets indésirables sont identifiés. Il suppose que les incertitudes mentionnées ci-dessus apportent une contribution significative à l'incertitude générale. Pour certaines substances données, il est possible qu'une des composantes de l'incertitude soit plus importante qu'une autre. Dans ce cas-là, il peut être nécessaire de modifier le facteur. Cette variation peut conduire à une augmentation ou diminution de ce facteur en fonction des informations disponibles. La variation de ce facteur d'extrapolation peut inclure un ou plusieurs des éléments suivants:

- les preuves obtenues à partir d'éléments structurellement similaires peuvent démontrer qu'augmenter ou réduire le facteur d'extrapolation peut être nécessaire,
- en raison de leur structure, le mode d'action de certaines substances peut être connu comme étant non spécifique. Un facteur plus faible, peut donc être envisagé. Par contre, si le mode d'action connu est spécifique, cela peut conduire à un facteur plus élevé,



# MÉTHODOLOGIE

- la disponibilité des données à partir d'une grande variété d'espèces couvre les groupes taxonomiques présents dans au moins trois niveaux trophiques. Dans ce cas le facteur peut seulement être réduit lorsque plusieurs données sont disponibles pour le groupe taxonomique le plus sensible (à savoir le groupe présentant une écotoxicité aiguë de plus de 10 fois plus faible que pour les autres groupes).
- (b) Un facteur d'extrapolation de 1 000 est appliqué lorsque des données pour une large sélection d'espèces sont disponibles pour les groupes taxonomiques additionnels (tels que mollusques ou échinodermes) autres que ceux représentés par les algues, crustacés et poissons et si ces données sont disponibles pour deux groupes taxonomiques additionnels représentatifs des espèces marines.

Un facteur d'extrapolation de 1 000 est appliqué à un résultat long terme (eau douce ou marine, crustacés ou poissons) si ce résultat est généré pour le groupe taxonomique présentant la plus faible  $CL(E)_{50}$  dans les essais court terme pour les algues, crustacés ou poissons.

Si le seul résultat à long terme disponible est issu d'une espèce qui n'a pas la plus basse  $CL(E)_{50}$  dans les essais à court terme, le facteur d'évaluation de 1 000 n'est pas considérée comme protecteur pour les autres espèces plus sensibles. Ainsi, l'évaluation des risques est fondée sur les données à court terme avec l'application d'un facteur d'évaluation de 10 000.

Un facteur de 1 000 peut également être appliqué à la plus faible des deux données long terme couvrant deux niveaux trophiques (eau douce ou marine, algues et/ou crustacés et/ou poissons) lorsque ces résultats ne sont pas générés par les espèces présentant la plus faible  $L(E)_{50}$  des essais à court terme.

Cela ne devrait pas s'appliquer dans les cas où les espèces les plus sensibles ont une valeur de  $CL(E)_{50}$  inférieure à la valeur la plus faible des essais long terme. Dans ce cas, la  $PNEC_{\text{marine}}$  pourrait être obtenue en appliquant un facteur d'évaluation de 1 000 à la plus basse  $CL(E)_{50}$  des essais à court terme.

- (c) Un facteur d'extrapolation de 500 est appliqué à la plus faible des deux données long terme couvrant deux niveaux trophiques (eau douce ou marine, algue et/ou crustacé et/ou poisson) quand ces résultats générés couvrent les niveaux trophiques possédant la plus faible  $CL(E)_{50}$  des tests court terme avec ces espèces. Il peut être envisagé de baisser le facteur d'extrapolation dans les cas suivants :
- s'il est possible de déterminer que le groupe taxonomique non testé est moins sensible que les deux groupes testés, alors un facteur d'extrapolation de 100 peut être appliqué,
  - un facteur d'évaluation réduit (à 100 si seulement un essai à court terme, à 50 si deux essais à court terme sont disponibles pour des espèces marines) appliqué à la plus faible donnée court terme à partir de seulement deux espèces peut être approprié lorsque :
    - des tests court terme pour les espèces additionnelles représentant les groupes taxonomiques marins (par exemple mollusques ou échinodermes) ont été effectués et ne représentent pas les groupes les plus sensibles, et,
    - il a été déterminé avec une forte probabilité que les résultats long terme générés ne seront pas plus faibles que ceux déjà obtenus. Ceci est particulièrement important pour les substances n'ayant pas un potentiel de bioaccumulation.

# MÉTHODOLOGIE

- (d) Le facteur d'extrapolation de 100 peut être réduit au minimum à 10 pour les situations suivantes :
- des tests court terme pour les espèces additionnelles représentant des groupes taxonomiques marins (par exemple, mollusques ou échinodermes) ont été effectués et indiquent que ces espèces ne sont pas les plus sensibles, et il a été démontré avec une forte probabilité que les résultats long terme générés pour ces espèces ne sont pas plus faibles que ceux déjà obtenus,
  - des tests à court terme sur des groupes taxonomiques marins (par exemple, mollusques ou échinodermes) ont indiqué qu'un de ces groupes est le plus sensible et un test long terme a été effectué pour ce groupe. Cette mesure ne s'appliquera que lorsqu'il sera déterminé avec une forte probabilité que d'autres résultats à long terme générés à partir d'autres taxons ne seront pas inférieurs aux résultats à long terme déjà disponibles.
- (e) Un facteur de 10 ne peut pas être diminué sur la base des seules études en laboratoire. Il peut être autorisé s'il est justifié par les données mésocosme ou sur le terrain.

## 4.4.2 Détermination de la PNEC<sub>SED</sub> et PNEC<sub>SED-MARIN</sub>

La PNEC<sub>SED</sub> est destinée à protéger les organismes d'une intoxication par exposition au sédiment. Elle est jugée nécessaire si le log  $K_{ow}$  de la substance est supérieur à 3.

Sur le même principe que pour la PNEC de la colonne d'eau, une recherche bibliographique est réalisée afin de répertorier tous les résultats de tests réalisés sur les organismes benthiques. La plupart des données récoltées proviennent d'essais effectués en laboratoire et réalisés selon les lignes directrices de l'OCDE. Les données le plus souvent disponibles proviennent de tests effectués sur des invertébrés aquatiques tels que *Chironomus riparius*.

Si aucune différence significative n'est observée ou ne peut être observée entre les données écotoxicologiques provenant d'organisme du sédiment d'eau douce et d'eau de mer, alors ces données peuvent être rassemblées dans le même ensemble.

Il existe différentes méthodologies pour la détermination de la PNEC (ECHA, 2008c). La détermination peut donc se faire soit par la méthodologie d'extrapolation statistique, soit par la méthode des facteurs d'extrapolation ou encore par celle de l'équilibre de partage.

### 4.4.2.1 Méthode par extrapolation statistique

Cette méthode est utilisée selon les mêmes conditions que celles présentées pour le compartiment aquatique (Chapitre 5.4.1.1). Les espèces devront cependant être représentatives du compartiment sédimentaire.

On utilise alors le calcul suivant (ECHA, 2008c) :

# MÉTHODOLOGIE

$$PNEC_{SED} = \frac{HC5}{AF} \quad \text{ou} \quad PNEC_{SED-MARIN} = \frac{HC5}{AF}$$

Avec :

HC5 : valeur protégeant 95 % des individus,

AF : Facteur d'extrapolation entre 1 et 5 selon la qualité des données.

## 4.4.2.2 Méthode des facteurs d'extrapolation

Si la quantité de données ne permet pas d'appliquer la méthode de l'extrapolation statistique, cette méthode est alors utilisée.

La détermination de la  $PNEC_{SED}$  (et  $PNEC_{SED-MARIN}$ ) grâce à la méthode des facteurs d'extrapolation nécessite des essais écotoxicologiques où la contamination des organismes se fait par exposition à un mélange direct du toxique avec le sédiment. Lorsque les données récoltées proviennent d'essais où la contamination est faite par mélange du toxique avec l'eau, la méthode de l'équilibre de partage est utilisée.

### Facteurs d'extrapolation pour la dérivation des PNEC pour les sédiments d'eau douce

Informations disponibles	Facteur d'extrapolation
Une donnée court terme ( $CE_{50}$ ou $CL_{50}$ )	1 000 <sup>(1)</sup>
Une donnée long terme ( $NOEC$ ou $CE_{10}$ )	100
Deux données long terme ( $NOEC$ ou $CE_{10}$ ) vis à vis d'espèces ayant des habitats et des modes d'alimentation différents	50
Trois données long terme ( $NOEC$ ou $CE_{10}$ ) vis à vis d'espèces ayant des habitats et des modes d'alimentation différents	10

<sup>(1)</sup> Facteur d'extrapolation à appliquer lorsque seulement des données de toxicité aiguës sont disponibles.

# MÉTHODOLOGIE

## Facteurs d'extrapolation pour la dérivation des PNEC pour les sédiments marins

Jeu de données disponibles	Facteur d'extrapolation
Une donnée court terme (CE <sub>50</sub> ou CL <sub>50</sub> ) pour des essais d'eau douce ou marins	10 000
Deux données court terme (CE <sub>50</sub> ou CL <sub>50</sub> ) incluant au minimum un essai marin sur un organisme d'un taxon sensible	1 000
Une donnée long terme (NOEC ou CE <sub>10</sub> ) pour les sédiments d'eau douce	
Deux données long terme (NOEC ou CE <sub>10</sub> ) pour les sédiments d'eau douce avec des espèces présentant des modes de vie et d'alimentation différents	500
Une donnée long terme (NOEC ou CE <sub>10</sub> ) pour les sédiments d'eau douce et une pour les sédiments marins avec des espèces présentant des modes de vie et d'alimentation différents	100
Trois données long terme (NOEC ou CE <sub>10</sub> ) pour les sédiments avec des espèces présentant des modes de vie et d'alimentation différents	50
Trois données long terme (NOEC ou CE <sub>10</sub> ) avec des espèces présentant des modes de vie et d'alimentation différents et incluant au minimum deux essais pour des espèces marines	10

Lorsque la PNEC<sub>SED</sub> ou la PNEC<sub>SED-MARIN</sub> est calculée avec la méthode des facteurs d'extrapolation à partir d'une seule donnée écotoxicologique, la PNEC est également calculée à l'aide de la méthode des coefficients de partage et la plus protectrice des deux est conservée.

### 4.4.2.3 Méthode de l'équilibre de partage

Lorsqu'il n'existe pas de données expérimentales vis à vis des organismes benthiques, il est possible d'estimer une PNEC pour ce compartiment par la méthode du coefficient de partage à l'équilibre (ECHA, 2008c). Cette méthode est proposée en première approche mais il est recommandé d'avoir recours à des résultats d'essais dans la mesure du possible pour améliorer l'estimation des PNEC sédiments.

Elle est basée sur un principe d'extrapolation des PNEC du compartiment aquatique au compartiment sédimentaire à l'aide de coefficients de partage à l'équilibre. Elle suppose que les organismes benthiques ont la même sensibilité que les organismes de la colonne d'eau et que la concentration dans les sédiments est en équilibre avec la concentration dans l'eau interstitielle et dans les organismes benthiques.

Le coefficient de partage à l'équilibre entre l'eau et les matières en suspension sera utilisé préférentiellement car c'est généralement la couche supérieure du sédiment (constituée principalement du dépôt de matières en suspension) qui est pris en compte pour la protection du compartiment sédimentaire.

# MÉTHODOLOGIE

$$PNEC_{SED} \text{ (mg.kg}^{-1} \text{ poids humide)} = (K_{MES-EAU}/RHO_{MES}) \times PNEC_{EAU-DOUCE} \times 1000$$

$$PNEC_{SED-MARIN} \text{ (mg.kg}^{-1} \text{ poids humide)} = (K_{MES-EAU}/RHO_{MES}) \times PNEC_{EAU-MARINE} \times 1000$$

$PNEC_{EAU-DOUCE}$  = concentration prévue sans effet pour le compartiment « eau douce » ( $\text{mg.L}^{-1}$ )

$PNEC_{EAU-MARINE}$  = concentration prévue sans effet pour le compartiment « eau de mer » ( $\text{mg.L}^{-1}$ )

$RHO_{MES}$  = densité des matières en suspension (humides) (valeur par défaut:  $1\,150 \text{ kg.m}^{-3}$ )

$K_{MES-EAU}$  = coefficient de partage entre les matières en suspension et l'eau ( $\text{m}^3.\text{m}^{-3}$ )

$$= F_{eau_{MES}} + F_{solid_{MES}} \times K_{p_{MES}} \times RHO_{solid}$$

$F_{eau_{MES}}$  : fraction d'eau dans les matières en suspension (valeur par défaut :  $0,9 \text{ m}^3.\text{m}^{-3}$ )

$F_{solid_{MES}}$  : fraction solide dans les matières en suspension (valeur par défaut :  $0,1 \text{ m}^3.\text{m}^{-3}$ )

$K_{p_{MES}}$  : coefficient de partage à l'équilibre eau-matières en suspension ( $\text{L.kg}^{-1}$ ) (Cf chapitre 2.1)

$RHO_{solid}$  : densité de la phase solide (valeur par défaut :  $2,5 \text{ kg.L}^{-1}$ ).

Dans le cas où le  $\log K_{ow}$  de la substance est supérieur à 5, un facteur de sécurité additionnel de 10 est utilisé afin de prendre en compte le fait que celle-ci s'adsorbera sur la fraction solide plutôt que de rester dissoute dans l'eau.

Pour obtenir les concentrations en  $\text{mg.kg}^{-1}$  matière en suspension sèche, il peut être considéré que 1 kg de matière en suspension sèche correspond à 2,3 kg de matière en suspension humide.

## 4.4.3 Détermination de la PNEC pour le sol

Une recherche bibliographique est réalisée afin de répertorier tous les résultats de tests réalisés sur les organismes du sol. La plupart des données récoltées proviennent d'essais effectués en laboratoire et réalisés selon les lignes directrices de l'OCDE.

Il existe différentes méthodologies pour la détermination de la  $PNEC_{SOL}$  (ECHA, 2008c). La détermination peut donc se faire soit par la méthodologie d'extrapolation statistique, soit par la méthode des facteurs d'extrapolation ou encore par celle de l'équilibre de partage.

### 4.4.3.1 Méthode par extrapolation statistique

Les conditions et les hypothèses sont identiques à celles présentées pour le compartiment aquatique (Chapitre 5.4.1.1). Les espèces devront cependant être représentatives du compartiment terrestre.

# MÉTHODOLOGIE

On utilise alors le calcul suivant (ECHA, 2008c) :

$$PNEC_{SOL} = \frac{HC5}{AF}$$

Avec :

HC5 : valeur protégeant 95 % des individus,

AF : Facteur d'extrapolation entre 1 et 5 selon la qualité des données.

## 4.4.3.2 Méthode des facteurs d'extrapolation

Si la quantité de données ne permet pas d'appliquer la méthode d'extrapolation statistique, cette méthode est alors utilisée. La détermination de la  $PNEC_{SOL}$  grâce à la méthode des facteurs d'extrapolation nécessite des essais écotoxicologiques où la contamination des organismes se fait par exposition à un mélange direct du toxique avec le sol. Lorsque les données récoltées proviennent d'essais où la contamination s'est faite par mélange du toxique avec de l'eau (culture hydroponique par exemple), la méthode de l'équilibre de partage est utilisée. Le calcul se fait à partir de la plus faible donnée pertinente et valide à laquelle on applique un facteur d'extrapolation.

Informations disponibles	Facteur d'extrapolation
CL(E) <sub>50</sub> d'essai de toxicité à court terme (e.g. plantes, vers de terre, ou micro-organismes)	1 000
Une NOEC d'essai de toxicité long terme (e.g. plantes)	100
NOEC d'essais long terme supplémentaire de deux niveaux trophiques	50
NOEC d'essais long terme supplémentaire de trois niveaux trophiques	10
Données de terrain / données d'écosystèmes modèles	Cas par cas

Lorsque la  $PNEC_{SOL}$  est calculée avec la méthode des facteurs d'extrapolation à partir d'une seule donnée écotoxicologique, une  $PNEC_{SOL}$  est également calculée à l'aide de la méthode des coefficients de partage et la plus protectrice des deux est conservée.

# MÉTHODOLOGIE

## 4.4.3.3 Méthode de l'équilibre de partage

Lorsqu'il n'existe pas de données expérimentales vis à vis des organismes terrestres, il est possible d'estimer une PNEC pour ce compartiment par la méthode du coefficient de partage à l'équilibre (ECHA, 2008c) de la même manière que pour le compartiment sédimentaire. Cette méthode est proposée en première approche mais il est recommandé d'avoir recours à des résultats d'essais dans la mesure du possible pour améliorer l'estimation des PNEC<sub>SOL</sub>.

Elle est basée sur un principe d'extrapolation de la PNEC<sub>EAU-DOUCE</sub> au compartiment terrestre à l'aide de coefficients de partage à l'équilibre. Elle suppose que les organismes terrestres ont la même sensibilité que les organismes de la colonne d'eau et que la concentration dans le sol est en équilibre avec la concentration dans l'eau interstitielle et dans les organismes terrestres.

$$PNEC_{SOL} \text{ (mg.kg}^{-1} \text{ sol humide)} = (K_{sol-eau}/RHO_{sol}) \times PNEC_{EAU-DOUCE} \times 1\,000$$

Avec :

PNEC<sub>EAU-DOUCE</sub> = concentration prévue sans effet pour le compartiment eau douce (mg.L<sup>-1</sup>)

RHO<sub>sol</sub> = densité du sol (humide) (valeur par défaut : 1 700 kg.m<sup>-3</sup>)

K<sub>sol-eau</sub> = coefficient de partage sol eau (m<sup>3</sup>.m<sup>-3</sup>)

= Fair<sub>Sol</sub> × K<sub>air-eau</sub> + Feau<sub>Sol</sub> + Fsolid<sub>Sol</sub> × Kp<sub>Sol</sub> × RHOsolid

K<sub>air-eau</sub> (=coefficient de partage entre l'air et l'eau)

$$K_{air-eau} = \frac{VP \times PdMol}{Sol \times R \times TEMP}$$

avec VP (pression de vapeur, Pa), PdMol (poids moléculaire en g.mol<sup>-1</sup>), sol (solubilité en mg.L<sup>-1</sup>), R (8,314 Pa m<sup>3</sup> mol<sup>-1</sup> K<sup>-1</sup>) et Temp (285 K).

Fair<sub>Sol</sub> : fraction d'air dans le sol (valeur par défaut : 0,2 m<sup>3</sup> m<sup>-3</sup>)

Feau<sub>Sol</sub> : fraction d'eau dans le sol (valeur par défaut : 0,2 m<sup>3</sup> m<sup>-3</sup>)

Fsolid<sub>Sol</sub> : fraction solide dans le sol (valeur par défaut : 0,6 m<sup>3</sup> m<sup>-3</sup>)

RHOsolid : densité de la phase solide (valeur par défaut 2,5 kg.L<sup>-1</sup>)

Kp<sub>Sol</sub> : coefficient de partage à l'équilibre eau-sol (L.kg<sup>-1</sup>) (cf. chapitre 2.1)

Pour obtenir les concentrations en mg.kg<sup>-1</sup> sol sec, il peut être considéré que 1 kg de sol sec correspond à 1,13 kg de sol humide.

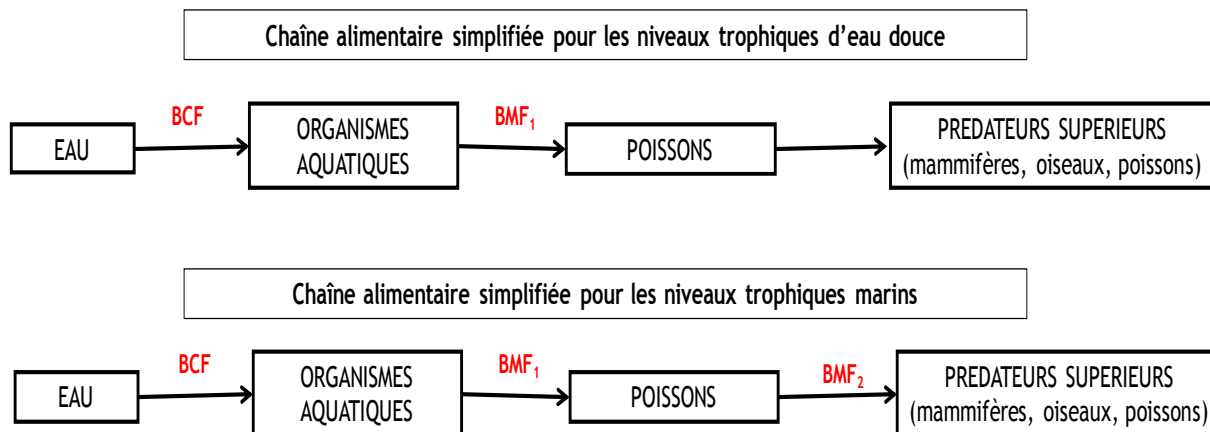
# MÉTHODOLOGIE

## 4.4.4 Détermination de la PNEC pour l’empoisonnement secondaire

Lorsqu’une substance peut entraîner un risque de toxicité indirecte, il est jugé nécessaire de calculer une PNEC pour le biote afin d’assurer une certaine protection à différents niveaux :

- protection des grands prédateurs (oiseaux et mammifères) contre les risques d’empoisonnement dus à l’ingestion de leurs proies (dit « empoisonnement secondaire »).
- protection des organismes benthiques et pélagiques aussi exposés à un empoisonnement secondaire. Il est en revanche considéré que la PNEC obtenue pour la protection des mammifères et des oiseaux est suffisamment protectrice pour ces organismes benthiques.

L’établissement de cette PNEC concerne donc l’empoisonnement secondaire qui se fait *via* un transfert par la chaîne alimentaire. L’empoisonnement secondaire prend alors en compte les effets toxiques aux niveaux les plus élevés de la chaîne alimentaire, résultant de l’ingestion d’organismes aquatiques (poissons, invertébrés vivants dans la colonne d’eau ou les sédiments) contaminés à des niveaux trophiques inférieurs. De façon générale, l’établissement de la PNEC<sub>ORAL</sub> est basé sur une chaîne alimentaire simplifiée et suppose que toutes les espèces, à un certain niveau trophique, contiennent des concentrations similaires de contaminants. Cette chaîne alimentaire simplifiée avec les différents niveaux trophiques peut être résumée de la manière suivante :



La dérivation de cette PNEC permet de traiter la toxicité chronique qu’une substance peut induire chez un prédateur. Il s’agit donc d’évaluer la toxicité chronique de la substance par la voie d’exposition orale uniquement, mais aussi les effets toxicologiques pertinents susceptibles d’avoir un effet sur les populations d’espèces et donc l’écosystème (particulièrement des effets sur la reproduction, sur la croissance des populations, etc). Pour l’évaluation de l’empoisonnement secondaire, les effets cancérogènes et mutagènes ne sont pas pris en compte, sauf s’ils ont un impact sur la reproduction ou la croissance des populations. Les données retenues se basent sur des



# MÉTHODOLOGIE

données de toxicité orale chez les mammifères et les oiseaux. Ces résultats sont principalement donnés sous forme de doses journalières (NOAEL ou LOAEL) et sont exprimés en termes de quantité de toxique administrée par unité de masse corporelle de l'animal testé et par jour.

Pour évaluer l'empoisonnement secondaire des prédateurs, il est nécessaire de connaître la concentration de toxique dans le biote qui n'induit pas d'effets observés pour ces prédateurs. Cette concentration est exprimée sous forme de NOEC qui est déduite à partir de la NOAEL grâce à des facteurs de conversion empiriques variables selon les espèces testées, la durée de l'essai et le type d'essai

$$\text{NOEC} = \text{NOAEL} \times \text{CONV}$$

Avec : NOEC en  $\text{kg} \cdot \text{kg}^{-1}$  de nourriture

NOAEL en  $\text{kg} \cdot \text{kg}^{-1}$  poids corporel  $\cdot \text{j}^{-1}$

CONV = facteur de conversion, ces facteurs dépendent de la masse corporelle des animaux ainsi que de leur consommation journalière de nourriture.

# MÉTHODOLOGIE

Espèce	CONV, Facteur de conversion
<i>Canis domesticus</i> (chien)	40
<i>Macaca sp.</i> (macaque)	20
<i>Microtus spp.</i> (campagnol)	8,3
<i>Mus musculus</i> (souris)	8,3
<i>Oryctolagus cuniculus</i> (lapin)	33,3
<i>Rattus norvegicus</i> (> 6 semaines) (rat)	20
<i>Rattus norvegicus</i> (≤ 6 semaines)	10
<i>Rattus</i> (28-90 jours)	10
<i>Rattus</i> (deux générations, premier accouplement)	12,5
<i>Rattus</i> (étude globale sur deux générations, femelles)	8,33
<i>Gallus domesticus</i> (poulet)	8

Il est à noter que lorsque celles-ci sont disponibles, les NOEC ou les facteurs de conversions spécifiques de l'étude sont toujours préférés aux facteurs de conversion par défaut recommandés ci-dessus.

Les valeurs de ces facteurs de conversion dépendent de la masse corporelle des animaux et de leur consommation journalière de nourriture. Celles-ci peuvent varier de façon importante selon le niveau d'activité et le métabolisme de l'animal, la valeur nutritive de sa nourriture, etc. De même, elles peuvent être très différentes entre un animal élevé en laboratoire et un animal sauvage. Pour couvrir ces sources de variabilité, mais aussi tenir compte des autres sources de variabilité ou incertitudes (variabilité inter et intra-espèce, extrapolation du court terme au long terme, etc), des facteurs d'extrapolation sont nécessaires pour le calcul de la  $PNEC_{ORAL}$  à partir des NOEC estimées.

$$PNEC_{ORAL} = \frac{NOEC}{AF}$$

# MÉTHODOLOGIE

Informations disponibles	Facteur d'extrapolation
Une NOEC d'essai de toxicité chronique sur oiseaux	30
NOEC d'essais long terme de 28* jours sur mammifères	300
NOEC d'essais long terme de 90* jours sur mammifères ou pour études de reproduction	90
NOEC d'essais de toxicité chronique sur mammifères y compris les études 2 générations	30

\*Les durées indiquées dans le tableau (28 et 90 jours) sont données à titre d'indication pour des essais sur des organismes de type rats ou souris par exemple. Celles-ci doivent être considérées à la hausse si l'animal a une espérance de vie plus importante comme c'est le cas pour les chiens ou les singes.

La  $PNEC_{ORAL}$  est exprimée dans un premier temps en terme de quantité de toxique par unité de masse de l'individu. Dans un second temps, elle peut être ramenée à une concentration dans l'eau douce ou une concentration dans les eaux côtières et de transition.

Pour l'eau douce, la formule suivante est utilisée :

$$PNEC_{EAU-ORAL}[\mu\text{g.L}^{-1}] = \frac{PNEC_{ORAL}[\mu\text{g.L}^{-1}]}{BCF \times BMF_1}$$

Pour le milieu marin (eaux côtières et de transition), la formule suivante est utilisée :

$$PNEC_{EAMARINE-ORAL}[\mu\text{g.L}^{-1}] = \frac{PNEC_{ORAL}[\mu\text{g.L}^{-1}]}{BCF \times BMF_1 \times BMF_2}$$

Avec :

BCF : Facteur de bioconcentration en  $\text{L.kg}^{-1}$  de nourriture.

$BMF_1$  : Facteur de biomagnification.

$BMF_2$  : Facteur de biomagnification supplémentaire pour les organismes marins.

Le facteur de bioconcentration (BCF) représente le ratio à l'équilibre entre la concentration dans le biote et la concentration dans l'eau. Le facteur de biomagnification (BMF) représente le ratio à

# MÉTHODOLOGIE

l'équilibre entre la concentration dans l'organisme du prédateur en bout de chaîne alimentaire et la concentration dans sa proie.

Les valeurs de BCF sont couramment rapportées dans la littérature (cf. chapitre 2.1). Si les valeurs pour le BMF sont indisponibles, il est possible de les estimer à partir du log de  $K_{ow}$  ou du BCF grâce au tableau suivant :

Log $K_{ow}$	BCF	BMF <sub>1</sub>	BMF <sub>2</sub>
< 4,5	< 2 000	1	1
4,5 - 5 inclus	2 000 - 5 000	2	2
5 - 8 inclus	> 5 000	10	10
> 8 - 9 inclus	2 000 - 5 000	3	3
> 9	< 2 000	1	1

Cette conversion suppose que la substance présente dans l'eau peut se bioaccumuler dans les organismes et que la concentration dans ceux-ci peut être déduite de la concentration dans l'eau.

Ce calcul n'est donné qu'à titre indicatif. Il fait, en effet, l'hypothèse qu'un équilibre a été atteint entre l'eau et le biote, ce qui n'est pas véritablement réaliste dans les conditions du milieu naturel. Par ailleurs, ce calcul, repose sur des facteurs de bioaccumulation et de biomagnification qui peuvent en réalité varier de façon importante entre les espèces considérées et la localisation géographique, donc en fonction de la concentration de la substance dans le milieu.

# MÉTHODOLOGIE

## 5. MÉTHODES DE DÉTECTION ET DE QUANTIFICATION DANS L'ENVIRONNEMENT

Ce paragraphe de la méthodologie constitue un outil destiné aux évaluateurs de risque, dans le but de leur permettre d'identifier les méthodes analytiques les plus pertinentes pour l'analyse des substances dans les matrices environnementales, en fonction de leur pertinence et de leurs performances reconnues. Ce paragraphe est rédigé en s'appuyant sur l'expérience analytique de l'INERIS.

### 5.1 Familles de substances

De nombreuses substances possèdent des caractéristiques chimiques et structurales communes (noyau, groupes fonctionnels, polarité...). Celles-ci permettent de les regrouper en famille de substances susceptibles d'être dosées simultanément par une même procédure analytique. C'est le nom générique de cette famille qui sera indiqué ici.

### 5.2 Principes généraux

Ce chapitre présentera un exposé synthétique du principe général des méthodes de prélèvement, d'extraction et de dosage classiquement utilisées. Il permettra d'identifier rapidement le principe des techniques mises en œuvre pour les différents milieux ou compartiments.

#### 5.2.1 Eau

**Prélèvement** : alinéa spécifique.

**Extraction** : alinéa générique et/ou spécifique.

**Dosage** : alinéa générique pouvant être cité pour les analyses de prélèvements réalisés sur d'autres compartiments.

#### 5.2.2 Air

**Prélèvement** : alinéa spécifique.

**Extraction** : alinéa générique et/ou spécifique.

**Dosage** : alinéa pouvant être constitué d'un renvoi à l'alinéa correspondant d'un autre compartiment (alinéa générique).

# MÉTHODOLOGIE

## 5.2.3 Sol

**Prélèvement** : alinéa spécifique.

**Extraction** : alinéa générique et/ou spécifique.

**Dosage** : alinéa pouvant être constitué d'un renvoi à l'alinéa correspondant d'un autre compartiment (alinéa générique).

## 5.2.4 Autres compartiments

Ce paragraphe n'est pas systématiquement documenté : il ne l'est que s'il existe des méthodes dont la pertinence et la fiabilité ont fait l'objet d'une évaluation par l'INERIS.

On trouvera uniquement dans ce paragraphe des informations relatives à des compartiments ayant une relation avec la qualité de l'environnement, végétaux par exemple, à l'exclusion de toute problématique de santé animale, sécurité alimentaire ou sanitaire.

**Prélèvement** : alinéa générique et/ou spécifique

**Extraction** : alinéa générique et/ou spécifique

**Dosage** : alinéa pouvant être constitué d'un renvoi à l'alinéa correspondant d'un autre compartiment (alinéa générique).

## 5.3 Principales méthodes

La recherche vise à décrire des méthodes sélectionnées pour :

- a) la reconnaissance des techniques, les méthodes normalisées seront à ce titre privilégiées,
  - b) leur applicabilité aux matrices environnementales,
- et s'effectue :

**A. Prioritairement dans les bases nationales et internationales, à savoir :**

- NF EN (normes françaises et européennes),
- ISO (normes internationales),

**B. Ensuite dans les bases suivantes, si les principes sont différents ou s'il n'existe aucune norme dans les bases françaises, européennes ou internationales :**

- EPA (méthodes mises au point et préconisées par l'US EPA),
- NIOSH (méthodes mises au point et préconisées par le NIH aux USA),

# MÉTHODOLOGIE

- OSHA (méthodes mises au point et préconisées par l'OSHA aux USA),
- DIN (normes allemandes),
- ASTM (normes américaines).

C. En l'absence de résultats dans les bases citées ci-dessus, la recherche sera poursuivie dans :

- Les Bases de données bibliographiques : CHEMICAL ABSTRACTS de American Chemical Society, ANALYTICAL ABSTRACTS.

Les informations présentées citeront les principes les plus souvent observés, et **ne pourront pas être considérées comme exhaustives**.

## 5.3.1 Présentation des méthodes

Ce chapitre décrira quelques unes des méthodes les plus pertinentes, selon l'INERIS, recensées par milieux (air, eau, sol) surtout lorsque les principes de préparation ou de détection sont significativement différents d'une norme à l'autre.

### 5.3.1.1 Eau

Les points suivants seront présentés :

C. **Référence: Titre complet (Date)**

#### Domaine d'application

On détaillera la ou les matrices pour lesquelles la méthode s'applique, le type de la technique (prélèvement, extraction ou dosage) et les limites de son application (ex : ne s'applique pas aux eaux dont la concentration en chlorure dépasse  $15 \text{ g.L}^{-1}$ ). Les interférents, constituants des éléments de limitation de l'applicabilité des méthodes analytiques, seront cités ici.

#### Principe

On décrira sommairement le principe de prélèvement, extraction ou dosage (ex : dosage par chromatographie en phase gazeuse), et l'on soulignera les principales spécificités de chaque méthode.

#### Interférences

Les interférences pouvant gêner le prélèvement, l'extraction ou le dosage sont décrites. Les points délicats à respecter cités dans la norme pour une meilleure appréhension de la norme sont mentionnés.

# MÉTHODOLOGIE

## 5.3.1.2 Air

Les points suivants sont présentés :

### D. Référence: Titre complet (Date)

#### Domaine d'application

La ou les matrices pour lesquelles la méthode s'applique, le type de la technique (prélèvement, extraction ou dosage) et les limites de son application (ex : ne s'applique pas aux eaux dont la concentration en chlorure dépasse 15 g.L<sup>-1</sup>) sont détaillés. Les interférents, constituants des éléments de limitation de l'applicabilité des méthodes analytiques, sont cités ici.

#### Principe

Le principe de prélèvement, extraction ou dosage (ex : dosage par chromatographie en phase gazeuse) est décrit sommairement, et les principales spécificités de chaque méthode sont soulignées.

#### Interférences

Les interférences pouvant gêner le prélèvement, l'extraction ou le dosage. On citera également les points délicats à respecter cités dans la norme pour une meilleure appréhension de la norme sont mentionnés.

## 5.3.1.3 Sol

### E. Référence: Titre complet (Date)

#### Domaine d'application

La ou les matrices pour lesquelles la méthode s'applique, le type de la technique (prélèvement, extraction ou dosage) et les limites de son application (ex : ne s'applique pas aux eaux dont la concentration en chlorure dépasse 15 g.L<sup>-1</sup>) sont détaillés. Les interférents, constituants des éléments de limitation de l'applicabilité des méthodes analytiques, sont cités ici.

#### Principe

Le principe de prélèvement, extraction ou dosage (ex : dosage par chromatographie en phase gazeuse) est décrit sommairement, et les principales spécificités de chaque méthode sont soulignées.

#### Interférences

Les interférences pouvant gêner le prélèvement, l'extraction ou le dosage. On citera également les points délicats à respecter cités dans la norme pour une meilleure appréhension de la norme sont mentionnés.



# MÉTHODOLOGIE

## 5.3.2 Autres compartiments

Ce paragraphe n'est renseigné que dans le cas où il existe très peu de normes dans les domaines eau, air ou sol. Quand ce paragraphe est renseigné, les points suivants seront présentés :

### F. Référence: Titre complet (Date)

#### Domaine d'application

On détaillera la ou les matrices pour lesquelles la méthode s'applique, le type de la technique (prélèvement, extraction ou dosage) et les limites de son application (ex : ne s'applique pas aux eaux dont la concentration en chlorure dépasse 15 g.L<sup>-1</sup>). Les interférents, constituants des éléments de limitation de l'applicabilité des méthodes analytiques, seront cités ici.

#### Principe

On décrira sommairement le principe de prélèvement, extraction ou dosage (ex : dosage par chromatographie en phase gazeuse), et l'on soulignera les principales spécificités de chaque méthode.

#### Interférences

On décrira les interférences pouvant gêner le prélèvement, l'extraction ou le dosage. On citera également les points délicats à respecter cités dans la norme pour une meilleure appréhension de la norme.

## 5.3.3 Tableau de synthèse

Les différentes méthodes recensées dans l'état de l'art peuvent s'appliquer à une matrice spécifique ou à différentes matrices, elles peuvent décrire une méthode de dosage ou de prélèvement particulière ou bien l'ensemble de la chaîne prélèvement-extraction-dosage.

Le tableau de synthèse ci-dessous permettra à l'utilisateur d'identifier rapidement le domaine d'application général et la technique développée dans les méthodes listées.

Il permettra aussi d'identifier rapidement la ou les méthodes susceptibles de répondre à son besoin. La référence de la norme sera directement renseignée dans le tableau.

	Eau	Air	Sol	Autres compartiments
Prélèvement et pré-traitement				
Extraction				
Dosage				

# MÉTHODOLOGIE

## 6. BIBLIOGRAPHIE

L'information indiquée dans la référence bibliographique doit être en général transcrite comme elle se présente dans la source.

### 6.1 Monographies électroniques, base de données et programmes informatiques

Le nom de la base de données apparaissant dans le premier élément doit être donné tel qu'il apparaît dans la source. Si le nom de la base de données responsable de l'œuvre implique une subordination à une base de données plus importante, le nom de cette base de données doit être indiqué.

Les principales bases de données seront ainsi présentées :

**Exemple** : OMS IPCS,

La fiche étant rédigée en français, on choisit d'écrire OMS plutôt que WHO. Dans l'intitulé, « Institution » on indique « World Health Organization - International Programme on Chemical Safety ».

OMS IPCS (1998) - Selected Non-Heterocyclic Polycyclic Aromatic Hydrocarbons - Environmental Health Criteria 202. World Health Organization, International Programme on Chemical Safety.  
<http://www.inchem.org/fulllist.htm>

**Exemple** : US EPA (IRIS),

Dans l'intitulé, « Institution » on indique « U.S. Environmental Protection Agency, Office of Toxic Substances ». Dans l'intitulé, « titre » on cite la substance suivi de « Integrated Risk Information System (IRIS) ».

US EPA (IRIS) (1998) - Naphthalene - Integrated Risk Information System, U.S. Environmental Protection Agency - Cincinnati. <http://www.epa.gov/ngispgm3/iris/subst/>

**Exemple** : CE,

Pour l'Union Européenne, en auteur CE, et dans "institution" Commission Européenne.

CE (1996) - Technical guidance document in support of Commission. Directive 93/67/EEC on risk assessment for new notified substances and Commission Regulation (EC) N° 1488/94 on risk assessment for existing substances Office for Official Publications of the European Commission. Luxembourg.

# MÉTHODOLOGIE

**Exemple :** ATSDR,

Monographie "ATSDR" on notera la date de mise à jour ou de révision indiquée sur la première page.

ATSDR (1995) - Toxicological profile for naphtalene. Final update. Atlanta, Agency for Toxic Substances and Disease Registry U.S. Department of Health and Human Services. <http://www.atsdr.cdc.gov/toxpro2.html>.

**Exemple :** ATP,

JOCE (2004) - Commission Directive 2004/73/EC, 29<sup>th</sup> time Council directive 67/548/EEC. *Official Journal of the European Communities*.

## 6.2 Articles et autres contributions

Dans le texte, on indiquera généralement en fin de phrase et entre parenthèses un seul nom d'auteurs suivi de "et al.", date. S'il n'y a que deux auteurs, on notera les deux noms suivi de la date.

**Élément :**

**Responsabilité principale** (de la contribution) (obligatoire) Tous les **auteur, 1<sup>ère</sup> initiale. 2<sup>ième</sup> initiale** sont cités dans ce paragraphe. Dans le texte lorsqu'il y a plus de deux noms, il suffit d'indiquer les deux premiers suivis de l'abréviation

**Exemple :** un journal

Bonse G., Urban T., Reichert D. and Henschler D. (1975) - Chemical reactivity, metabolic oxirane formation and biological reactivity of chlorinated ethylenes in the isolated perfused rat liver preparation. *Biochem Pharmacol*, **24**, 19, 1829-1834.

**Exemple :** un livre

Kirk-Othmer (1980) - Copper alloys to distillation. Encyclopedia of Chemical Technology. New-York, Wiley-Interscience Publication. 3rd, vol 7, p X

## 7. BIBLIOGRAPHIE DE LA MÉTHODOLOGIE

Aldenberg T. and Slob W. (1993) - Confidence limits for hazardous concentrations based on logistically distributed NOEC toxicity data. *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, **25**, 48-63

Aldenberg T. and Jaworska J.S. (2000) - Uncertainty of the hazardous concentration and fraction affected for normal species sensitivity distributions. *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, **46**, 1-18.

ECHA, 2008a - Chapter R.6 : QSARs and grouping of chemicals. Guidance on information requirements and chemical safety assessment. European Chemicals Agency : 134.

# MÉTHODOLOGIE

- ECHA, 2008b** - Chapter R.7a : Endpoint specific guidance. Guidance on information requirements and chemical safety assessment. European Chemicals Agency : 428.
- ECHA 2008c** - Chapter R.10 : Characterisation of dose [concentration]-response for environment. Guidance on information requirements and chemical safety assessment. European Chemicals Agency : 65.
- ECHA, 2010** - Chapter R.16 : Environmental exposure estimation. Guidance on information requirements and chemical safety assessment. European Chemicals Agency : 138.
- JOCE (1980)** - Directive 80/1335/CEE du 22/12/1980. *Official Journal of the European Communities*.
- Klimisch H.J., Andrae M. and Tillmann U. (1997)** - A systematic approach for evaluating the quality of experimental toxicological and ecotoxicological data. *Regul Toxicol Pharmacol*, **25**, 1, 1-5.
- OCDE 1992.**- Report of the OECD Workshop on the extrapolation of laboratory aquatic toxicity data on the real environment. OCDE Environment Monography, N° 59. OCDE, Paris  
<http://www.oecd.org/dataoecd/30/48/34528236.pdf>.
- STF (1991)** - Soil Transport and Fate Database and Model Management System. Environmental Systems and Technologies, Blacksburg (USA). disket.
- Verschuere K. (1996)** - Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals. New York, Van Nostrand Reinhold Co. 3rd.
- US EPA (1992)** - Dermal exposure assessment: principles and applications. U.S. Environmental Protection Agency. Interim report. EPA/600/8-91/011B. <http://www.epa.gov/epahome/search.html>.