



Attention : nouvelles informations page 3 (mise à jour 03 janvier 2006)

Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques (HAPs)

**Évaluation de la relation dose-réponse pour des effets cancérigènes
: Approche substance par substance (facteurs d'équivalence
toxique - FET) et approche par mélanges**

**Évaluation de la relation dose-réponse pour des effets non
cancérigènes : Valeurs Toxicologiques de Référence (VTR)**

Rapport Final

(18 décembre 2003)

INERIS

Blandine DOORNAERT – Annick PICHARD

*Unité d'Expertise Toxicologique des Substances Chimiques (ETSC)
Direction des Risques Chroniques*

*Ce rapport a été examiné et discuté avec le **Dr Alain Baert - B. Hervé-Bazin**
le **Pr J.M. Haguenoer** et **Michel Nominé***

Hydrocarbures Aromatiques polycycliques (HAPs)

Évaluation de la relation dose-réponse pour des effets cancérigènes : Approche substance par substance (facteurs d'équivalence toxique - FET) et approche par mélanges

Évaluation de la relation dose-réponse pour des effets non cancérigènes : Valeurs Toxicologiques de Référence (VTR)

Rapport final

Personnes ayant participé à l'étude

Blandine DOORNAERT - Annick PICHARD - Chantal GILLET

Ce document comporte 64 pages (hors couverture).

	Rédaction	Vérification	Approbation
NOM	B. DOORNAERT	A. PICHARD	M. NOMINE
Qualité	Ingénieur à l'Unité ETSC	Responsable de l'Unité ETSC	Responsable scientifique
Visa			

NOUVELLES INFORMATIONS

Des nouvelles VTR ont été établies par l'ATSDR et par l'OEHHA pour le naphthalène et le 1-méthyl-naphthalène.

L'ATSDR a établi en 2003, 4 nouvelles VTR (Draft) :

- **MRL = 0,6 mg/kg/j** pour une exposition **aiguë** par voie **orale** au **naphthalène**.
- **MRL = 0,6 mg/kg/j** pour une exposition **subchronique** par voie **orale** au **naphthalène**.
- **MRL = 7.10^{-4} ppm** pour une exposition **chronique** par **inhalation** au **naphthalène**.
- **MRL = 7.10^{-4} mg/kg/j** pour une exposition **chronique** par voie **orale** au **1-méthyl-naphthalène**.

L'OEHHA a établi en 2005, 2 excès de risque unitaire :

- **ERU_i = $3,4.10^{-5}$ ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)⁻¹** pour une exposition par **inhalation** au **naphthalène** et pour les effets **cancérogènes génotoxiques**.
- **ERU_o = $1,2.10^{-1}$ (mg/kg/j)⁻¹** pour une exposition par voie **orale** au **naphthalène** et pour les effets **cancérogènes génotoxiques**.

Remarques : Les nouvelles VTR proposées par l'ATSDR sont issues d'un rapport draft. Jusqu'à présent, l'INERIS conseille de ne pas retenir les VTR provenant d'un tel document. Pour le naphthalène et dans le cas des VTR à seuil, plusieurs organismes ont proposé des VTR qui ne sont pas sous forme de 'draft'. Il est alors conseillé de retenir ces VTR.

Pour les effets sans seuil, l'OEHHA est le seul organisme qui propose des excès de risque unitaire (ERU) pour la voie orale et pour l'inhalation. Actuellement, le potentiel cancérogène du naphthalène est pris en compte dans les évaluations de risque par l'utilisation des facteurs d'équivalence toxique (FET). Afin de conseiller l'utilisation des FET du naphthalène ou celle des ERU proposés par l'OEHHA en 2005, l'INERIS propose d'analyser de façon approfondie la méthode d'élaboration des ces ERU.

Dans une version prochaine de ce document, les explications concernant l'établissement des VTR proposées par l'ATSDR (document draft) et par l'OEHHA seront données ainsi que l'analyse de la qualité scientifique de l'élaboration des ERU proposés par L'OEHHA et la position de l'INERIS concernant leur utilisation.

RÉSUMÉ

La population est généralement exposée à un mélange d'Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques (HAPs) et ceci quelle que soit la voie d'exposition (orale, pulmonaire et cutanée). Pour la population générale, la principale source d'exposition aux HAPs est l'alimentation. En effet, des HAPs sont formés lors de la cuisson des aliments et pendant des périodes de pollution atmosphérique se déposent sur les graines, les fruits ou les légumes qui sont ensuite consommés (OMS, 2000). La population générale est également exposée par voie pulmonaire, le plus souvent, à un mélange de HAPs contenant ou non d'autres substances chimiques et diverses particules.

Actuellement, les effets toxicologiques de tous les HAPs sont imparfaitement connus. Toutefois, les données expérimentales disponibles chez l'animal ont montré que certains HAPs pouvaient induire spécifiquement de nombreux effets sur la santé, des effets systémiques (effets hépatiques, hématologiques, immunologiques et développement d'athérosclérose), et/ou des effets sur la reproduction ainsi que des effets génotoxiques et cancérigènes.

L'évaluation de la relation dose-réponse induite par une exposition aux HAPs s'avère délicate puisque la population est, dans la plupart des cas, exposée à un mélange de HAPs, associés ou non à d'autres substances chimiques

Aussi, le présent document a **pour objectif** de faire le point sur les différentes approches disponibles permettant l'évaluation de la relation dose-réponse lors d'une exposition à un mélange de HAPs.

Deux approches seront distinguées :

- **L'évaluation de la relation dose-réponse pour les effets cancérigènes.**
- et
- **L'évaluation de la relation dose-réponse pour les effets non cancérigènes.**

Dans le cas des effets cancérigènes, les deux concepts, approche par substance et par mélanges seront présentés.

Le premier concept utilise les facteurs d'équivalence toxique (FET). Le principe, les avantages et les limites de ce concept seront indiqués et les différentes démarches permettant d'établir des FET seront décrites et examinées.

Le deuxième concept utilise l'approche par analogie de mélanges soit par comparaison des potentiels toxiques des mélanges soit en utilisant le benzo[a]pyrène comme indicateur des mélanges. Le principe, les avantages et les inconvénients de ces deux méthodes seront précisés.

Dans le cas des effets non cancérigènes à seuil, les études et les effets critiques retenus pour l'élaboration des valeurs toxicologiques de référence (VTR) seront décrits.

Ce rapport a été examiné et discuté avec le conseiller scientifique de la Direction des Risques Chroniques de l'INERIS (M. Nominé), quelques évaluateurs de risques de l'INERIS et avec des experts extérieurs à l'INERIS : le Dr Alain Baert, B. Hervé-Bazin et le Pr J.M. Haguenoer.

Aussi, les propositions INERIS résultent d'un long débat entre ces différents experts. Tout au long du document, elles sont présentées et discutées avec transparence. Les points critiques sont exposés. Ce document doit guider les évaluateurs de risques dans leurs choix de VTR relatifs aux HAPs en disposant d'un ensemble de données scientifiques dans un domaine particulièrement complexe. Néanmoins, ces propositions n'ont en aucun cas pour objectif de se substituer à l'analyse et/ou au pouvoir de décision de l'utilisateur.

Ces propositions sont faites en tenant compte des données disponibles à la date de parution de ce document.

Les propositions de l'INERIS sont les suivantes :

- **Pour les effets cancérogènes**

- **Pour une exposition par voie orale à un mélange de HAPs, l'INERIS propose d'utiliser l'approche substance par substance (FET),** car malgré les inconvénients que présente cette approche, elle est standardisée et permet d'évaluer le risque induit par tous les types de mélanges. De plus, l'approche par mélanges (approche par comparaison des potentiels toxiques des mélanges analogues et utilisation du benzo[a]pyrène comme indicateur d'un mélange) a été essentiellement élaborée dans le cas d'une exposition par inhalation.

Concernant le choix de la valeur d'excès de risque unitaire par voie orale pour le benzo[a]pyrène, l'INERIS appuie l'avis de l'AFSSA (2003) et propose de retenir l'ERU_o établi par le RIVM, soit une dose virtuellement sûre de 5 ng/kg p.c/j pour un excès de risque de cancer de $1 \cdot 10^{-6}$, ce qui correspond à un ERU_o de $0,2 \text{ (mg/kg/j)}^{-1}$. L'étude critique choisie par le RIVM est de bonne qualité et le modèle mathématique utilisé est bien adapté.

- **Pour une exposition par inhalation à un mélange de HAPs, l'INERIS conseille de prendre en compte le seul Excès de Risque Unitaire (ERU_i) spécifique du benzo[a]pyrène, soit l'ERU_i de $1,1 \cdot 10^{-3} \text{ (}\mu\text{g/m}^3\text{)}^{-1}$ proposé par l'OEHHA et de lui appliquer les FET.**

Dans le cas où une analyse du mélange de HAPs est réalisée et que le profil de ce mélange est similaire à celui de l'étude critique retenue par l'OMS, il est plus approprié de retenir, sans application des FET, la valeur de $8,7 \cdot 10^{-2} \text{ (}\mu\text{g/m}^3\text{)}^{-1}$ proposée par l'OMS (Le benzo[a]pyrène est alors considéré comme un indicateur d'un mélange de HAPs issu de cokeries). Cependant, ce cas est rarement rencontré en raison de la forte variabilité de la composition des mélanges en HAPs, même issus d'émissions de cokeries.

Enfin, il convient de remarquer que compte tenu des incertitudes liées à l'établissement de ces valeurs, la valeur de l'OMS ($8,7 \cdot 10^{-2} \text{ (}\mu\text{g/m}^3\text{)}^{-1}$) n'est pas significativement différente de celle proposée par l'OEHHA ($1,1 \cdot 10^{-3} \text{ (}\mu\text{g/m}^3\text{)}^{-1}$).

- **En ce qui concerne le choix parmi les différentes tables de FET actuellement disponibles, l'INERIS propose d'utiliser celle établie par Nisbet et LaGoy en 1992 en attribuant au dibenzo[a,h]anthracène un FET de 1 au lieu de 5.** La faiblesse des arguments retenus par l'US EPA et par l'IARC / CIRC pour le classement du naphthalène (classe C par l'US EPA en 1998 et groupe 2B par l'IARC / CIRC) conduit à maintenir pour le

naphtalène la proposition de Nisbet et LaGoy, c'est à dire un FET de 0,001. La proposition de l'INERIS est présentée dans le tableau ci-après. Cette proposition est valable aussi bien pour une exposition par voie orale que par inhalation.

Proposition de l'INERIS comparée à la table de Nisbet et LaGoy, 1992

Substances	Nisbet et LaGoy, 1992	Proposition INERIS
Acénaphène	0,001	0,001
Acénaphthylène	0,001	0,001
Anthracène	0,01	0,01
Benz[a]anthracène	0,1	0,1
Benzo[a]pyrène	1	1
Benzo[b]fluoranthène	0,1	0,1
Benzo[g,h,i]perylène	0,01	0,01
Benzo[k]fluoranthène	0,1	0,1
Chrysène	0,01	0,01
Coronène	0,001	0,001
Cyclopenta[c,d]pyrène	0,1	0,1
Dibenz[a,c]anthracène	0,1	0,1
Dibenz[a,h]anthracène	5	1
Fluoranthène	0,001	0,001
Fluorène	0,001	0,001
Indeno[1,2,3-cd]pyrène	0,1	0,1
Naphtalène	0,001	0,001
Phénanthrène	0,001	0,001
Pyrène	0,001	0,001

• **Pour les effets non cancérogènes à seuil**

Des VTR pour des effets systémiques, non cancérogènes, ont été établies pour 8 HAPs. Ces valeurs concernent **l'acénaphène, l'anthracène, le benzo[g,h,i]perylène, le fluoranthène, le fluorène, le naphtalène, le phénanthrène et le pyrène.**

Etant donné que pour ces 8 HAPs, l'ATSDR a établi des VTR pour des expositions subchroniques et l'US EPA des VTR pour des expositions chroniques, il est préférable de choisir, la Valeur Toxicologique de Référence en fonction de la durée de l'exposition. Les TDI proposés par le RIVM ont été élaborés pour un ensemble de HAPs (fractions de HAPs non cancérogènes présents dans le pétrole et comportant entre 10 et 16 carbones ou entre 17 et 35 carbones) et non pour un HAP spécifique. Si la seule VTR disponible est celle proposée par le RIVM, il appartient aux évaluateurs de risques de prendre la décision d'utiliser cette valeur et de justifier leur choix.

Les VTR établies pour les 8 HAPs sont présentées dans le tableau ci-après.

HAPs : Valeurs Toxicologiques de Référence pour les effets à seuil

Substance	Valeur de référence	Source	Année de la dernière révision
Acénaphène	<u>Orale</u> : RfD = 0,06 mg/kg/j (chronique) MRL = 0,6 mg/kg/j (subchronique)	US EPA ATSDR	1994 1995
	<u>Inhalation</u> : ND	ND	ND
Anthracène	<u>Orale</u> : RfD = 0,3 mg/kg/j (chronique) : MRL = 10 mg/kg/j (subchronique) : TDI = 0,04 mg /kg/ p.c/j (chronique)	US EPA ATSDR RIVM	1993 1995 1999 / 2000
	<u>Inhalation</u> : ND	ND	ND
Benzo[g,h,i]pérylène	<u>Orale</u> : TDI = 0,03 mg /kg/ p.c/j (chronique)	RIVM	1999 / 2000
	<u>Inhalation</u> : ND	ND	ND
Fluoranthène	<u>Orale</u> : RfD := 4 10 ⁻² mg/kg/j (chronique) : MRL = 0,4 mg/kg/j (subchronique)	US EPA ATSDR	1993 1995
	<u>inhalation</u> : ND	ND	ND
Fluorène	<u>Orale</u> : RfD = 0,04 mg/kg/j (chronique) : MRL = 0,4 mg/kg/j (subchronique) : TDI = 0,04 mg /kg/ p.c/j (chronique)	US EPA ATSDR RIVM	1990 1995 1999 / 2000
	<u>Inhalation</u> : ND	ND	ND
Naphtalène	<u>Orale</u> : RfD = 0,02 mg/kg/j (chronique) : MRL = 0,02 mg/kg/j (subchronique) : TDI = 0,04 mg /kg/ p.c/j (chronique)	US EPA ATSDR RIVM	1998 1995 1999 / 2000
	<u>Inhalation</u> : RfC = 3 10 ⁻³ mg/m ³ : MRL = 0,01 mg/m ³ (subchronique)	US EPA ATSDR	1998 1995
Pyrène	<u>Orale</u> : RfD = 0,03 mg/kg/j	US EPA	1993
	<u>Inhalation</u> : ND	ND	ND
Phénanthrène	<u>Orale</u> : TDI = 0,04 mg /kg/ p.c/j (chronique)	RIVM	1999 / 2000
	<u>Inhalation</u> : ND	ND	ND

ND = Non déterminé

TABLE DES MATIERES

I. GLOSSAIRE	9
II. INTRODUCTION	10
III. EFFETS CANCÉRIGÈNES	12
III.1. APPROCHE SUBSTANCE PAR SUBSTANCE : UTILISATION DES FACTEURS D'ÉQUIVALENCE TOXIQUE (FET)	12
III.1.1 Définition et principe du concept	12
III.1.2 Avantages et limites du concept	13
III.1.3 Présentation des différentes tables de FET	14
III.1.4 Analyse critique et choix concernant les différentes tables de FET	28
III.1.5 Excès de risque unitaire établi pour le benzo[a]pyrène	30
III.1.5.1 Par voie orale	30
III.1.5.2 Par voie pulmonaire	33
III.2. APPROCHE PAR MÉLANGES	35
III.2.1 Approche par comparaison des potentiels toxiques des mélanges analogues	35
III.2.1.1 Définition et principe du concept	35
III.2.1.2 Calcul du risque induit par un mélange de HAPs par la méthode des potentiels toxiques	36
III.2.1.3 Avantages et limites du concept	36
III.2.2 Utilisation du benzo[a]pyrène comme indicateur d'un mélange de HAPs	37
III.2.2.1 Définition et principe du concept	37
III.2.2.2 Calcul du risque induit par un mélange de HAPs en utilisant le benzo[a]pyrène comme indicateur	37
III.2.2.3 Avantages et limites du concept	38
III. 2. 3 Choix concernant l'approche par mélanges	38
IV. EFFETS NON CANCÉRIGÈNES	39
V. PROPOSITIONS DE L'INERIS	49
VI. BIBLIOGRAPHIE	51
VII. ANNEXES	56

I. GLOSSAIRE

AFSSA	: Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments
ATSDR	: ‘Agency for Toxic Substances and Disease Registry’
B[a]P	: Benzo[a]pyrène
DVS	: Dose virtuellement sûre
ERU	: Excès de Risque Unitaire
ERU _i	: Excès de Risque Unitaire par inhalation
ERU _o	: Excès de Risque Unitaire par voie orale
FET	: Facteur d’équivalence Toxique
HAP	: Hydrocarbure Aromatique Polycyclique
IARC/CIRC	: ‘International Agency for Research on Cancer’ / Centre Internationale de Recherche contre le Cancer
OEHHA	: ‘Office of Environmental Health Hazard Assessment’
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
LOAEL	: ‘Lowest Observed Adverse Effect Level’
MRL	: ‘Minimum Risk Level’
NOAEL	: ‘No Observed Adverse Effect Level’
PEF	: ‘Potency Equivalency Factors’
RfC	: Concentration de Référence
RfD	: Dose de Référence
RIVM	: ‘RijksInstituut voor Volksgezondheid en Milieu’ (National Institute of Public Health and Environment in Netherlands)
Sf	: ‘Slope factor’
TDI	: ‘Tolerable daily Intake’
TPHCWG	: ‘Total Petroleum Hydrocarbons Criteria Working Group’
US EPA	: ‘United States Environmental Protection Agency’
VTR	: Valeur Toxicologique de Référence

II. INTRODUCTION

Les Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques (HAPs) sont générés pendant la pyrolyse ou la combustion incomplète de matières organiques. Ces procédés comprennent l'incinération des déchets agricoles, la combustion du bois, du charbon ou des ordures ménagères mais également le fonctionnement des moteurs à essence ou des moteurs diesels. Les HAPs sont rarement présents à très fortes concentrations dans l'environnement et leur particularité est surtout d'être présents sous forme de mélanges plus ou moins complexes. En effet, compte tenu de la diversité des sources de production des HAPs, un mélange complexe de centaines de composés chimiques incluant des HAPs, des dérivés de HAPs tels que les nitro HAPs, les composés oxygénés et les composés hétérocycliques est retrouvé dans l'environnement. Les HAPs sont biodégradés dans les couches superficielles du sol et la majorité des HAPs présents dans les eaux de surface sont issus des dépôts atmosphériques. Dans les eaux, la plupart des HAPs sont adsorbés sur les sédiments (OMS, 1996). Enfin, il est important de noter que d'autres apports tels que la combustion de cigarette contribuent à l'augmentation des HAPs présents dans le milieu intérieur.

La population est donc généralement exposée à un mélange de HAPs et ceci quelle que soit la voie d'exposition (orale, pulmonaire et cutanée). Pour la population générale, la principale source d'exposition aux HAPs est l'alimentation. En effet, des HAPs sont formés lors de la cuisson des aliments et pendant des périodes de pollution atmosphérique, des HAPs se déposent sur les graines, les fruits ou les légumes qui sont ensuite consommés (OMS, 2000). La population générale est également exposée par voie pulmonaire, le plus souvent, à un mélange de HAPs contenant ou non d'autres substances chimiques et diverses particules.

Actuellement, les effets toxicologiques de tous les HAPs sont imparfaitement connus. Toutefois, les données expérimentales disponibles chez l'animal ont montré que certains HAPs pouvaient induire spécifiquement de nombreux effets sur la santé tels que des effets systémiques (effets hépatiques, hématologiques, immunologiques et développement d'athérosclérose), des effets sur la reproduction ainsi que des effets génotoxiques et cancérigènes.

L'évaluation de la relation dose-réponse induite par une exposition aux HAPs s'avère délicate puisque la population est, dans la plupart des cas, exposée à un mélange de HAPs, associés ou non à d'autres substances chimiques. Cette évaluation est d'autant plus complexe que :

- 1) Les données expérimentales (données le plus souvent disponibles) étudient en générale l'effet spécifique d'un seul HAP.
- 2) Seule la toxicité d'un nombre restreint de HAPs est actuellement connue.
- 3) Certains HAPs s'avèrent cancérigènes alors que d'autres n'induisent que des effets systémiques non cancérigènes.
- 4) L'extrapolation de l'animal à l'homme est particulièrement difficile dans le cas des HAPs car les enzymes activant les HAPs sont différentes chez l'animal et chez l'homme et la possibilité de développer des tumeurs en présence de HAPs varie en fonction de l'espèce étudiée.

Quelques données, rares, sont disponibles chez l'homme. Ces données permettent de connaître les effets induits par un mélange donné de HAPs et ainsi de prendre en compte les interactions possibles entre les molécules, susceptibles de modifier leur toxicité. Malheureusement, compte tenu des diverses sources de production de HAPs, la composition chimique des mélanges auxquels sont exposés les individus varie énormément.

Dans ce cas, il est difficile de prédire et d'évaluer les relations dose-réponse induites par tous les mélanges.

Aussi, le présent document a **pour objectif** de faire le point sur les différentes approches disponibles permettant l'évaluation de la relation dose-réponse lors d'une exposition à un mélange de HAPs.

Deux approches seront distinguées :

- **L'évaluation de la relation dose-réponse pour les effets cancérigènes.**
- et
- **L'évaluation de la relation dose-réponse pour les effets non cancérigènes.**

Dans le cas des effets cancérigènes, les deux concepts, approche par substance et par mélanges seront présentés.

Le premier concept utilise les facteurs d'équivalence toxique (FET). Le principe, les avantages et les limites de ce concept seront indiqués et les différentes démarches permettant d'établir des FET seront décrites et examinées.

Le deuxième concept utilise l'approche par analogie de mélanges soit par comparaison des potentiels toxiques des mélanges soit en fonction de la quantité de benzo[a]pyrène présent dans le mélange. Le principe, les avantages et les inconvénients de ces deux méthodes seront précisés.

Dans le cas des effets non cancérigènes à seuils, les études et les effets critiques retenus pour l'élaboration des valeurs toxicologiques de référence (VTR) seront décrits.

Enfin, pour chacune de ces approches l'INERIS formule des propositions.

III. EFFETS CANCÉRIGÈNES

III.1. APPROCHE SUBSTANCE PAR SUBSTANCE : UTILISATION DES FACTEURS D'ÉQUIVALENCE TOXIQUE (FET)

III.1.1 Définition et principe du concept

Le concept de facteur d'équivalence toxique (FET) a été développé en 1977 afin d'établir une valeur toxicologique **pour des effets cancérigènes** induits par un mélange de composés chimiquement proches et ayant le même mécanisme d'action. Ce concept a d'abord été appliqué aux PCDD/PCDF puis étendu à d'autres membres de la famille des hydrocarbures aromatiques polycycliques halogénés, dont les PCB *dioxin-like*, puis aux HAPs.

Le principe des FET est fondé sur les hypothèses selon **lesquelles l'organe cible et l'activité toxique sont identiques pour chaque molécule apparentée** et qu'il n'y a **pas d'interaction toxicocinétique ni toxicodynamique**. Une telle approche autorise l'addition des risques cancérigènes liés à une co-exposition et permet de quantifier le pouvoir cancérigène d'un mélange de substances en fonction du pouvoir cancérigène d'une substance dite de référence, appartenant à la même famille chimique (OMS IPCS, 1998).

La première étape dans l'approche par FET consiste à estimer le potentiel toxique d'un HAP qui servira de référence à partir de laquelle le potentiel toxique des autres HAPs sera établi. Un facteur d'équivalence toxique (FET) de 1 est arbitrairement donné à la substance de référence. Dans la plupart des cas, le benzo[a]pyrène est choisi comme substance de référence car c'est le HAP le plus étudié et en conséquence le mieux connu. De plus, il est souvent présent dans les mélanges de HAPs.

La deuxième étape consiste à évaluer le potentiel toxique relatif au benzo[a]pyrène pour chaque HAP présent dans le mélange. Un facteur d'équivalence toxique par rapport au benzo[a]pyrène pourra être alors estimé pour chaque HAP du mélange. **Cette étape est basée sur l'hypothèse selon laquelle le potentiel toxique relatif entre deux HAPs estimé chez l'animal est identique ou similaire chez l'homme.**

La dernière étape implique la somme des risques. La concentration de chaque HAP présent dans le milieu d'exposition est multipliée par son FET. Les valeurs ainsi obtenues sont additionnées entre elles et la somme est multipliée par l'excès de risque unitaire calculé pour la substance de référence, le plus souvent le benzo[a]pyrène.

Ainsi la dose-réponse induite par un mélange de 4 HAPs (HAP₁, HAP₂, HAP₃, HAP₄) peut être évaluée. L'excès de risque individuel (ERI) du mélange sera apprécié en calculant une concentration équivalente en benzo[a]pyrène dans le milieu d'exposition. Le calcul est le suivant (voir ci-après) :

$$ERI_{\text{mélange HAP}} = (FET_{\text{HAP1}} \times [\text{HAP}_1] + FET_{\text{HAP2}} \times [\text{HAP}_2] + FET_{\text{HAP3}} \times [\text{HAP}_3] + FET_{\text{HAP4}} \times [\text{HAP}_4]) \times ERU_{\text{benzo[a]pyrène}}$$

ERI = Excès de Risque Individuel

ERU = Excès de risque unitaire

[HAP1],[HAP2]... = concentration de chaque HAP présent dans le milieu d'exposition

III.1.2 Avantages et limites du concept

L'utilisation des FET pour estimer le risque cancérigène induit par un mélange de HAPs présente de nombreux avantages :

- 1) Le risque attribué à une substance chimique bien définie peut être évalué (ex : le benzo[a]pyrène, le dibenzo[a,l]pyrène...).
- 2) L'estimation du risque est basée sur des publications qui ont été validées.
- 3) Cette approche est relativement facile à appliquer quelles que soient les sources d'émission des HAPs.

Cependant, de par son principe, l'utilisation des FET présente des inconvénients. En effet, cette approche ne peut être envisagée que s'il existe des données solides concernant la composition qualitative et quantitative des HAPs présents ou majoritairement présents dans le mélange. De plus, des données toxicologiques suffisantes permettant la quantification du risque associé à chaque HAP identifié ou, au moins, aux HAPs les plus toxiques doivent être disponibles (OMS IPCS, 1998).

Le principe de l'approche par FET est basé sur **l'addition des risques**. En effet, le risque est considéré comme pouvant être additif aux faibles doses ou concentrations, correspondant généralement aux niveaux d'exposition environnementale (OMS IPCS, 1998). Cependant, cette hypothèse ne tient pas compte des interactions possibles entre les HAPs pouvant induire des phénomènes de synergie et d'antagonisme.

En résumé, les principaux inconvénients que présente la méthode FET sont les suivants :

- 1) Le risque peut être sous-estimé puisque, dans la plupart des cas, du fait du manque de données toxicologiques, seuls certains HAPs présents dans le mélange sont pris en compte.
- 2) L'estimation du risque dépend de l'extrapolation des études animales à l'homme et cette extrapolation se fait sans tenir compte des différences biologiques.
- 3) Cette approche ne prend pas en compte les effets cancérigènes pouvant être induits par des substances autres que les HAPs présents dans le mélange (Heinrich, 1995). Les phénomènes de synergie et d'antagonisme possibles entre les composés ne sont également pas pris en compte.
- 4) La surveillance de l'exposition et des analyses chimiques des mélanges sont indispensables. Mais les techniques actuelles ne permettent pas d'identifier ni de mesurer tous les HAPs présents dans l'environnement.

III.1.3 Présentation des différentes tables de FET

Différents auteurs ont cherché à établir des FET pour les HAPs. Le développement et l'établissement de ces FET pour les HAPs sont basés sur le concept développé pour l'évaluation de mélanges contenant des dioxines. Une première approche a été proposée par l'US EPA en 1984. Par la suite, d'autres auteurs ont affiné la démarche initiale proposée par l'US EPA et ont publié d'autres tables de FET.

Les principales tables de FET proposées sont présentées ci-après par ordre chronologique. Pour chacune de ces tables les démarches suivies par les auteurs pour établir ces valeurs (études sources, modèles mathématiques) seront décrites. Le tableau I récapitule les valeurs des différentes tables décrites ci-dessous. Dans ces tables, le composé de référence choisi est toujours le benzo[a]pyrène.

L'annexe I présente la classification cancérigène des différents HAPs et l'annexe II indique les différents types de classement proposés par l'Union Européenne, le CIRC / IARC et l'US EPA pour le caractère cancérigène d'un composé.

1) US EPA, 1984

L'approche FET proposée par l'US EPA consiste à séparer les HAPs en 2 sous-classes, les HAPs cancérigènes et les HAPs non cancérigènes. Un FET de 1 est appliqué à tous les HAPs cancérigènes et un FET de 0 à tous les HAPs non cancérigènes. Cette approche ne tient pas compte du fait que la plupart des HAPs induisent des effets cancérigènes moins importants que ceux pouvant être induits par le benzo[a]pyrène. Ainsi, l'utilisation de ces FET conduit à une surestimation du risque cancérigène induit par un mélange de HAPs.

Tableau 1 : Présentation des principales tables de FET disponibles

Substances	US EPA (1984)	Chu et Chen (1984)	Clement (1988)	Krewski <i>et al</i> (1989)	Nisbet et LaGoy (1992)	US EPA (1993)	Malcom et Dobson (1994)	McClure et Schoney (1995)	Kalberlah <i>et al</i> (1995)	Muller <i>et al</i> (1995a,b)	OMS IPCS (1998)	Larsen et Larsen (1998)	Collins <i>et al</i> (1998)	RIVM (Baarset <i>al</i>) (2001)
1-Méthylphénanthrène														
5-Méthylchrysène													1	
3-Méthylcholenthène													1	
1-Nitropyrene													0,1	
4-Nitropyrene													0,1	
5-Nitroacénaphène													0,01	
1,6-Dinitropyrene													10	
1,8-Dinitropyrene													1	
7,12- Dimethylbenzanthracène													10	
6-Nitrochrysène													10	
2-Nitrofluorène													0,01	
Acénaphène	0				0,001	0	0,001	/	0,001				/	
Acénaphthylène	0	/	/	/	0,001	/	0,001	/	0,01				/	0,001
Anthanthrène	/	/	/	0,32	/	/	/	/	/	0,28	0,28-0,32	0,3	/	0,01
Anthracène	0	/	0,32	/	0,01	/	0,01	/	0,01	/	/	0,0005	/	/
Benz[a]anthracène	1	0,013	0,145	0,145	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,014	0,014-0,145	0,005	0,1	0,1
Benzo[a]pyrène	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Benzo[b]fluoranthène	1	0,08	0,140	0,141	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,11	0,1-0,141	0,1	0,1	0,1
Benzo[c]phénanthrène	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	0,023	/	/
Benzo[e]pyrène	/	/	/	0,004	/	/	0,01	/	/	0	/	0,002	/	/
Benzo[g,h,i]perylène	0	/	0,002	0,022	0,01	/	0,01	/	0,01	0,012	/	0,02	/	/
Benzo[j]fluoranthène	1	0,08	0,140	/	/	/	0,1	0,1	0,1	0,045	0,045-0,1	0,05	0,1	/

Substances	US EPA (1984)	Chu et Chen (1984)	Clement (1988)	Krewski <i>et al</i> (1989)	Nisbet et LaGoy (1992)	US EPA (1993)	Malcom et Dobson (1994)	McClure et Schoney (1995)	Kalberlah <i>et al</i> (1995)	Muller <i>et al</i> (1995a,b)	OMS IPCS (1998)	Larsen et Larsen (1998)	Collins <i>et al</i> (1998)	RIVM (Baars <i>et al</i>) (2001)
Benzo[k]fluoranthène	1	0,004	0,066	0,061	0,1	0,01	0,1	0,1	0,1	0,037	0,01-0,1	0,05	0,1	0,01
Chrysène	1	0,001	0,0044	0,0044	0,01	0,001	0,01	0,1	0,01	0,026	0,001-0,1	0,03	0,01	0,01
Coronène	/	/	/	/	0,001	/	/	/	/	/	/	/	/	/
Cyclopentadpyrène	/	/	/	0,023	0,1	/	/	0,1	/	0,012	0,12-0,1	0,02	/	/
Dibenzo[a,e]pyrène	/	/	/	/	/	/	/	1	/	1	1	0,2	1	/
Dibenz[a,c]anthracène	/	/	/	/	0,1	/	/	/	/	/	0,1	/	/	/
Dibenz[a,j]acridine	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	0,1	/
Dibenz[a,h]acridine	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	0,1	/
7H-Dibenzo[c,g]carbazole	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	1	/
Dibenz[a,h]anthracène	1	0,69	1,1	1,11	5	1	1	/	1	0,89	0,89-5	1,1	0,1	/
Dibenzo[a,l]pyrène	/	/	/	/	/	/	/	100	/	100	100	1	10	/
Dibenzo[a,e]fluoranthène	/	/	/	/	/	/	/	/	/	1	1	/	/	/
Dibenzo[a,h]pyrène	/	/	/	/	/	/	/	1	/	1,2	1-1,2	1	10	/
Dibenzo[a,i]pyrène	/	/	/	/	/	/	/	0,1	/	/	0,1	0,1	10	/
Fluoranthène	0	/	/	/	0,001	/	0,001	/	0,01	/	0,001-0,01	0,05	/	0,01
Fluorène	0	/	/	/	0,001	/	0,001	/	0	/	/	/	/	/
Indeno[1,2,3-cd]pyrène	/	0,017	0,232	0,232	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,067	0,067-0,232	0,1	0,1	0,1
Naphtalène	0	/	/	/	0,001	/	0,001	/	/	/	/	/	/	/
Perylène	/	/	/	/	/	/	0,001	/	/	/	/	/	/	/
Phénanthrène	0	/	/	/	0,001	/	0,001	/	0	0,00064	/	0,0005	/	< 0,001
Pyrène	0	/	0,081	0,816	0,001	/	0,001	/	0,001	0	/	0,001	/	0,001

2) Chu et Chen, 1984 et Clement, 1988

Des informations supplémentaires sur le potentiel toxique relatif entre plusieurs HAPs ont permis aux équipes de Chu et Chen, 1984 et de Clement, 1988 d'évaluer de façon plus précise la relation dose-réponse induite par un mélange de HAPs et de proposer de nouvelles tables de FET.

Chu et Chen ont proposé une liste de FET pour 7 HAPs : benz[a]anthracène, benzo[a]pyrène, benzo[b]fluoranthène, benzo[k]fluoranthène, chrysène, dibenzo[a,h]anthracène, indéno[1,2,3-cd]pyrène.

Clement, 1988 a établi une liste de FET pour 10 HAPs : en plus des HAPs cités par Chu et Chen, 1984, la table proposée par Clement *et al.*, comprend : l'anthracène, le benzo[g,h,i]perylène, et le pyrène.

Les FET proposés par Clement, 1988 ont été établis à partir des données obtenues par 5 études expérimentales considérées comme les plus appropriées (Wynder et Hoffmann, 1959 ; Habs *et al.*, 1980 ; Bingham et Falk, 1969 ; Deutsch-Wenzel *et al.*, 1983 ; Wislocki *et al.*, 1986). Un modèle mathématique d'extrapolation linéaire à de faibles doses et à deux étapes développé par Thorslund *et al.*, 1986 a ensuite été appliqué. Dans les études retenues pour l'établissement de ces FET un ou plusieurs HAPs ont été testés simultanément avec le benzo[a]pyrène. Ces études étudiaient les carcinomes pulmonaires chez le rat après administration intra-trachéale ou pose d'implants pulmonaires, la cancérogenèse complète sur la peau des souris ainsi que les papillomes ou les carcinomes sur la peau des souris dans des expériences d'initiation/promotion.

Les tables estimées par Chu et Chen, 1984 et par Clement, 1988 ne prennent respectivement en compte que 7 ou 10 HAPs et les valeurs proposées sont étonnamment précises, par exemple 0,145 pour le benz[a]anthracène et 0,0044 pour le chrysène, par rapport à l'incertitude des données disponibles. En effet, les expérimentations animales ne permettent pas de donner une précision des chiffres au 10^{ème} ou au 100^{ème} près après la virgule. Une moyenne est généralement réalisée sur plusieurs expérimentations. Cette imprécision est augmentée par la transposition des données animales à l'homme et par l'extrapolation des fortes doses aux faibles doses. Les valeurs obtenues varient en fonction du modèle mathématique utilisé.

3) Krewski *et al.*, 1989

Dans cette étude, les auteurs ont examiné les difficultés que pose l'évaluation des risques induits par une exposition à un mélange complexe de composés. Les interactions possibles entre les différents composés constituant les mélanges sont envisagées ainsi que les différents modèles statistiques et pharmacocinétiques permettant d'évaluer le risque cancérigène induit par un mélange de HAPs en faibles concentrations. A faibles concentrations, le risque cancérigène induit par chaque HAP peut être additionné car les interactions entre les différents composés sont considérées comme négligeables. Le modèle naissance - mort à deux étapes semble être le plus approprié pour évaluer la probabilité de développement de tumeurs après une exposition continue à un mélange de HAPs dont la dose équivalente en benzo[a]pyrène est d. La probabilité P(d) est alors :

$$P(d) = 1 - \exp \{-A (1 + \beta d)^2\}$$

Des données expérimentales sur le benzo[a]pyrène (données non indiquées) ont permis de définir A et β . Ainsi $A = 0,006116$ et $\beta = 3,52 \mu\text{g}^{-1}$ pour une exposition vie entière. Ce qui conduit à un 'Slope factor' de $2A\beta$ de $0,043 \mu\text{g}^{-1}$ pour le benzo[a]pyrène. Les auteurs ont ensuite établi pour 12 HAPs (Anthanthrène, benz[a]anthracène, benzo[a]pyrène, benzo[b]fluoranthène, benzo[e]pyrène, benzo[g,h,i]perylène, benzo[k]fluoranthène, chrysène, cyclopenta[c,d]pyrène, dibenz[a,h]anthracène, indéno[1,2,3-cd]pyrène, pyrène) une table de FET à partir de plusieurs données expérimentales et en utilisant le modèle statistique naissance-mort à deux étapes. Les publications retenues ainsi que la méthode ayant permis l'évaluation de ces FET n'ont pas été précisées par les auteurs.

4) Nisbet et LaGoy, 1992

Nisbet et LaGoy en 1992 se proposent d'étudier les données de la littérature afin d'établir une approche plus rationnelle, plus uniformisée et plus souple permettant de définir des FET pour les 17 HAPs communément retrouvés sur les sites pollués (acénaphthène, acénaphthylène, anthracène, benzo[a]anthracène, benz[a]anthracène, benzo[a]pyrène, benzo[b]fluoranthène, benzo[g,h,i]perylène, le benzo[k]fluoranthène, chrysène, cyclopenta[c,d]pyrène, dibenz[a,h]anthracène, fluoranthène, fluorène, indéno[1,2,3-cd]pyrène, naphtalène, phénanthrène et pyrène).

Les auteurs ont analysé principalement l'étude de Clement, 1988 mais également la publication de Chu et Chen, 1984 ainsi que 11 publications dans lesquelles les effets cancérigènes de un ou plusieurs HAPs ont été étudiés par rapport aux effets cancérigènes induits par le Benzo[a]pyrène. Ces publications portent sur l'apparition de carcinomes pulmonaires chez les rats exposés à plusieurs HAPs après une administration intra-trachéale ou une pose d'implants pulmonaires (Deutsch-Wenzel *et al.*, 1983), sur l'effet cancérigène des HAPs après application de ces derniers sur la peau des souris (Habs *et al.*, 1980 ; Bingham et Falk, 1969 ; Hoffmann et Wynder, 1966 ; Wynder et Hoffmann, 1959), sur le rôle initiateur ou promoteur des HAPs concernant les papillomes et les carcinomes de la peau de souris (LaVoie *et al.*, 1982 ; Van Duuren *et al.*, 1966 ; Hoffmann et Wynder, 1966), sur la présence de sarcomes au niveau du site d'injection après une administration sous-cutanée de HAPs chez les souris (Pfeiffer, 1977 ; Bryan et Shimkin, 1943) et sur l'induction *in-vitro* d'ADN par les HAPs (Grover et Sims, 1968 ; Phillips *et al.*, 1979).

Les valeurs proposées par Nisbet et LaGoy, 1992, diffèrent de la table établie par Clement, 1988 pour le *dibenz[a,h]anthracène*, *l'anthracène*, *le pyrène* et pour les *HAPs non cancérigènes*.

Le potentiel toxique du *dibenz[a,h]anthracène* par rapport au benzo[a]pyrène est de 1 après une exposition à de fortes doses de dibenzo[a,h]anthracène et de 5 après une exposition à de faibles doses de dibenzo[a,h]anthracène (Wynder et Hoffmann, 1959), plus représentative de l'exposition environnementale (Nisbet et LaGoy, 1992). Un FET de 5 a donc été proposé par Nisbet et LaGoy pour le dibenz[a,h]anthracène.

Le FET de 0,32 établi par Clement, 1988 pour *l'anthracène* est basé sur les résultats d'une seule étude alors que les autres études montrent que le potentiel cancérigène de l'anthracène est limité. Un FET de 0,01 a donc été estimé par Nisbet et LaGoy, 1992 pour l'anthracène.

Pour le *pyrène*, le FET proposé par Clement, 1988 a été établi à partir d'une étude montrant une augmentation de l'incidence des tumeurs après une exposition à des doses moyennes de pyrène. Cette augmentation n'est pas observée pour des doses plus élevées de pyrène et les autres études expérimentales comme celle de Wynder et Hoffman, 1959 ont montré que le

potentiel toxique du pyrène est faible. Nisbet et LaGoy ont alors proposé un FET de 0,001 pour le pyrène.

Enfin, comme certaines études ont montré que les *HAPs considérés comme non cancérigènes*, pouvaient parfois induire une faible activité cancérigène, un FET de 0,001 a été attribué par Nisbet et LaGoy, 1992 à chaque HAP non cancérigène.

Afin d'évaluer la validité de leurs valeurs, Nisbet et LaGoy ont appliqué leurs FET aux différents types de mélanges de HAPs appliqués sur la peau des souris ou administrés chez les souris par injection sous-cutanée (Pfeiffer *et al.*, 1977, Schmahl *et al.*, 1977). Les résultats alors obtenus sont comparés à ceux observés dans les publications de Pfeiffer *et al.*, 1977 et de Schmahl *et al.*, 1977 citées ci-dessus. Ainsi, pour un mélange de HAPs cancérigènes, les FET établis par Nisbet et LaGoy permettent une évaluation satisfaisante de la relation dose-effet. Par contre, le potentiel cancérigène est surestimé pour les mélanges contenant des concentrations élevées de HAPs non cancérigènes.

5) US EPA, 1993

L'US EPA propose une évaluation quantitative provisoire des risques liés à l'exposition à un mélange de HAPs. Dans cette approche, l'US EPA se base sur des études de cancérogenèse où les effets induits par le benzo[a]pyrène et les autres HAPs sont testés selon un protocole identique et dans lesquelles les voies d'exposition sont les mêmes. Ainsi, l'US EPA a établi une table de FET pour 7 HAPs (voir tableaux II ci-après), classés B2 pour leur effet cancérigène, à partir de 4 publications étudiant le développement du cancer après applications répétées de benzo[a]pyrène et d'autres HAPs sur la peau des souris (Bingham et Falk, 1969 ; Habs *et al.*, 1980 ; Hoffman et Wynder, 1966 ; Wynder et Hoffmann, 1959). Le modèle mathématique utilisé pour l'établissement des FET est le modèle à deux étapes proposé par Clement, 1988. Ces valeurs obtenues ont été ensuite arrondies de façon à obtenir des ordres de grandeurs : 1, 0,1, 0,01, 0,001.

L'US EPA rappelle que ces valeurs doivent être utilisées dans le cas d'une évaluation du risque **cancérigène** et uniquement après une exposition par **voie orale ou cutanée** aux HAPs.

Le tableau II ci-dessous présente les valeurs FET calculées après application du modèle à deux étapes, les valeurs FET arrondies et les études de référence retenues pour établir ces FET.

Tableau II : Présentation des FET établis par l'US EPA et des études sources retenues

Substances	FET		Etudes de référence
	FET calculé	FET arrondi	
Benzo[a]pyrène	1,0	1,0	/
Benz[a]anthracène	0,145	0,1	Bingham et Falk, 1969
Benzo[b]fluoranthène	0,167	0,1	Habs <i>et al.</i> , 1980
Benzo[k]fluoranthène	0,020	0,01	Habs <i>et al.</i> , 1980
Chrysène	0,004	0,001	Wynder et Hoffmann, 1959
Dibenz[a,h]anthracène	1,11	1,0	Habs <i>et al.</i> , 1980 ; Wynder et Hoffmann, 1959
Indeno[1,2,3-cd]pyrène]	0,055	0,01	Habs <i>et al.</i> , 1980 ; Wynder et Hoffmann, 1959

6) Malcom et Dobson, 1994

A partir des différentes tables de FET disponibles (Rugen *et al.*, 1989 ; Nisbet et LaGoy, 1992 ; Clement, 1988 ; Chu et Chen, 1984 ; US EPA, 1984 ; Krewski *et al.*, 1989) et des valeurs de FET évaluées à l'aide d'une seule étude (Deutsch-Wenzel *et al.*, 1983b ; Wenzel-Hartung *et al.*, 1990 ; Wynder et Hoffman, 1959; Habs *et al.*, 1980 ; Lavoie *et al.*, 1982 ; Pfeiffer, 1977 ; Phillips *et al.*, 1979 ; Huges et Phillips, 1993), Malcom et Dobson, 1994 réalisent pour 23 HAPs (voir tableau III et IV) un tableau indiquant pour chacun de ces HAPs les valeurs extrêmes proposées.

Tableau III : Liste de valeurs FET établies à partir d'une seule étude

Substances	1	2	3	4	5	6	7	8
Naphtalène								
Fluoranthène			0					
Chrysène		0,03	0,01					
Anthracène			0					
Dibenz[a,h]anthracène		1,908	1,0			1,0	1,0	
Dibenz[a,c]anthracène								
Benz[a]anthracène							0,1	
Phénanthrène		0,001						
1-Méthylphénanthrène								
Benzo[b]fluoranthène	0,11		0,1	0,3	0,1			xxx
Benzo[j]fluoranthène	0,03							
Benzo[k]fluoranthène	0,03		0,01	0	0,01			xx
Pyrène			0					
Benzo[a]pyrène	1,00	1,00	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	
Benzo[e]pyrène	0,003		0,01					
Cyclopenta[c,d]pyrène				0,1				
Indeno[1,2,3-cd]pyrène	0,08		0,01	0				x
Perylène								
Benzo[g,h,i]perylène	0,01		0					xxx
Fluorène								
Acénaphthylène								
Acénaphène								
Coronène								

- (1) Deutsch-Wenzel *et al.*, 1983 (implant pulmonaire)
- (2) Wenzel-Hartung *et al.*, 1990 (implant pulmonaire)
- (3) Wynder et Hoffman ; 1959 ; Hoffman et Wynder, 1966 (application cutanée sur les souris)
- (4) Habs *et al.*, 1980 (application cutanée sur la peau des souris)
- (5) Lavoie *et al.*, 1982 (application cutanée sur la peau des souris)
- (6) Pfeiffer, 1977 (injection subcutanée chez les souris)
- (7) Phillips *et al.*, 1979 (essais de 'DNA binding' sur la peau des souris)
- (8) Hughes et Phillips, 1993 (essais de 'DNA binding' sur la peau des souris) exprimé en ordre de grandeur. Les données ne sont pas rapportées au benzo[a]pyrène.

Pour chaque HAP, les valeurs de FET les plus élevées ont été ensuite retenues par l'équipe de Malcom et Dobson. Si la qualité de l'étude prise en compte pour l'estimation de l'une de ces valeurs est mise en doute, les auteurs retiennent la valeur inférieure. Les valeurs ainsi obtenues ont été ensuite arrondies de façon à réaliser un classement des HAPs en fonction du risque cancérigène qu'ils peuvent induire. Risque élevé (1), risque moyen (0,1) et risque faible (0,01). Une valeur de 0,001 a été attribuée aux HAPs non cancérigènes. Compte tenu du manque de données, **Malcom et Dobson admettent que pour un HAP donné les FET établis sont similaires quelle que soit la voie d'exposition.**

Le tableau IV présente les valeurs extrêmes des FET établis après revue de la littérature et les valeurs FET proposées par Malcolm et Dobson, 1994.

Tableau IV : Valeurs extrêmes des FET établies par revue de la littérature et FET proposés par Malcolm et Dobson, 1994 (puissance de 10)

Substances	Valeurs extrêmes des FET proposées dans la littérature	FET proposés par Malcom et Dobson, 1994
Naphtalène	0,001	0,001
Fluoranthène	0,001	0,001
Chrysène	0,0044 – 0,03	0,01
Anthracène	0 – 0,32	0,01
Dibenz[a,h]anthracène	0,60 - 5	1,0
Dibenz[a,c]anthracène	0,1*	0,1*
Benzo[a]anthracène	0,005 – 0,145	0,1
Phénanthrène	0,001	0,001
1-Méthylphénanthrène	0,001*	0,001*
Benzo[b]fluoranthène	0,024 – 0,3	0,1
Benzo[j]fluoranthène	0,03 – 0,08	0,1
Benzo[k]fluoranthène	0,004 – 0,1	0,1
Pyrène	0,001 – 0,081	0,001
Benzo[a]pyrène	1,0	1,0
Benzo[e]pyrène	0,003 – 0,01	0,01
Cyclopenta[c,d]pyrène	0,023 – 0,1	0,1
Indeno[1,2,3-cd]pyrène	0 – 0,232	0,1
Pérylène	0,001*	0,001*
Benzo[g,h,i]pérylène	0,01 – 0,022	0,01
Fluorène	0,001	0,001
Acénaphthylène	0,001	0,001
Acénaphène	0,001	0,001
Coronène	0,001*	0,001*

* FET non publié dans les tables retenues par Malcolm et Dobson, ces FET ont été établis en utilisant la classification cancérigène de l'IARC / CIRC et de l'US EPA.

7) McClure et Schoney, 1995

Le document analysé est un résumé du travail de MacClure et Schoney présenté au 15^{ème} symposium international sur les composés aromatiques polycycliques en septembre 1995.

L'équipe de McClure et Schoney, 1995 a établi des FET pour 12 HAPs connus pour leur potentiel cancérigène possible chez l'homme (classés B2). Ces 12 HAPs sont le benz[a]anthracène, le benzo[a]pyrène, le benzo[b]fluoranthène, le benzo[j]fluoranthène, le benzo[k]fluoranthène, le chrysène, le cyclopenta[c,d]pyrène, le dibenzo[a,e]pyrène, le dibenzo[a,l]pyrène, le dibenzo[a,h]pyrène, le dibenzo[a,i]pyrène et l'indéno[1,2,3-cd]perylène. La comparaison des potentiels toxiques des 11 HAPs par rapport à celui du benzo[a]pyrène a été réalisée à partir des résultats d'expériences dans lesquelles les HAPs ont été administrés par voie cutanée ou par injection parentérale (données non indiquées). Le potentiel cancérigène relatif de chaque HAP a été calculé en effectuant le ratio du 'Slope factor' du HAP considéré sur celui du benzo[a]pyrène. Le 'Slope factor' de chaque HAP a été établi en utilisant un modèle linéaire à plusieurs étapes et correspond à la borne supérieure de l'intervalle de confiance (95 %) de la dose. La valeur médiane (n = 2 à 8) du potentiel cancérigène relatif a été calculée pour chaque HAP. Les valeurs ont été ensuite arrondies de façon à classer les HAPs en fonction de l'ordre de grandeur de leur potentiel cancérigène : très fortement cancérigène (100), fortement cancérigène (1) et faiblement cancérigène (0,1).

8) Kalberlah *et al.*, 1995

Après une analyse critique des différentes tables de FET disponibles (Chu et Chen, 1984 ; Clement 1988 ; ECAO, 1992, 1993 ; Nisbet et LaGoy, 1992 ; OPPTS, 1992 et Vermeire *et al.*, 1991) Kalberlah *et al.*, 1995 ont retenu l'approche du bureau des pesticides, de la prévention de la pollution (OPPTS, 1992). Selon Kalberlah *et al.*, 1995 cette approche propose sans conteste la base de données la plus complète et la plus convenable. Les valeurs proposées par le bureau des pesticides ont été évaluées par 5 experts, qui ont procédé à l'analyse des données existantes concernant 144 HAPs. Un niveau de risque cancérigène élevé, modéré, moyen ou faible a été ensuite attribué à ces HAPs et les valeurs FET proposées ont été exprimées en puissances de 10. Les études prises en compte sont des études réalisées chez des souris par voie cutanée, des études portant sur l'induction d'adénomes pulmonaires et hépatiques chez la souris nouveau-née, des études concernant le développement de tumeurs mammaires chez le rat, des études d'administration par voie orale, des études de génotoxicité et de relation structure-activité (publications non précisées dans l'article de Kalberlah *et al.*, 1995).

Sur la base des données du bureau des pesticides, Kalberlah *et al.* proposent des valeurs de FET pour 15 HAPs (acénaphène, acénaphthylène, anthracène, benz[a]anthracène, benzo[a]pyrène, benzo[b]fluoranthène, benzo[g,h,i]perylène, benzo[j]fluoranthène, benzo[k]fluoranthène, chrysène, fluoranthène, fluorène, indéno[1,2,3-cd]pyrène, phénanthrène et pyrène).

9) Muller *et al.*, 1995a, 1995b,

Le document analysé est un résumé du travail de Muller *et al.* présenté au 15^{ème} symposium international sur les composés aromatiques polycycliques en septembre 1995.

Dans ce résumé, aucune valeur de FET n'est mentionnée. Les auteurs comparent les différentes méthodes permettant l'évaluation de la relation dose-réponse induite par un mélange de HAPs. L'approche conseillée par les auteurs est basée sur l'hypothèse selon

laquelle l'effet cancérigène des HAPs présents dans l'environnement est proportionnel à la concentration du benzo[a]pyrène présent dans l'environnement.

Cependant, l'OMS IPCS en 1998 a publié des valeurs de FET établies par Muller *et al* en 1995. Ces valeurs sont présentées dans le tableau I.

10) OMS IPCS, 1998

L'OMS IPCS, 1998 a analysé les méthodes d'élaboration des principales tables de FET. Les tables retenues par l'OMS sont celles de Krewski *et al.*, 1989, de Nisbet et LaGoy, 1992, de l'US EPA, 1993, de Malcom et Dodson, 1994, de McClure et Schoney, 1995, de Kalberlah *et al.*, 1995, et de Muller *et al.*, 1995. L'OMS IPCS, 1998 propose ensuite une table de FET en prenant en compte les valeurs extrêmes de l'ensemble des tables établies dans les études citées ci-dessus. Cette table prend en compte 17 HAPs : l'anthanthrène, le benz[a]anthracène, le benzo[a]pyrène, le benzo[b]fluoranthène, le benzo[j]fluoranthène, le benzo[k]fluoranthène, le chrysène, le cyclopenta[c,d]pyrène, le dibenzo[a,e]pyrène, le dibenz[a,c]anthracène, le dibenz[a,h]anthracène, le dibenzo[a,l]pyrène, le dibenzo[a,e]fluoranthène, le dibenzo[a,h]pyrène, le dibenzo[a,i]pyrène, le fluoranthène et l'indéno[1,2,3-cd]pyrène.

11) Larsen et Larsen, 1998

Larsen et Larsen (1998) proposent, sur la base des analyses des données de cancérogenèse, de nouvelles valeurs FET pour 21 HAPs (anthanthrène, anthracène, benz[a]anthracène, benzo[a]pyrène, benzo[b]fluoranthène, benzo[c]phénanthrène, benzo[e]pyrène, benzo[g,h,i]perylène, benzo[j]fluoranthène, benzo[k]fluoranthène, chrysène, cyclopenta[c,d]pyrène, dibenzo[a,e]pyrène, dibenzo[a,h]anthracène, dibenzo[a,l]pyrène, dibenzo[a,h]pyrène, dibenzo[a,i]pyrène, fluoranthène, l'indéno[1,2,3-cd]pyrène, phénanthrène et pyrène). Les données de cancérogenèse prises en compte proviennent d'études expérimentales (non indiquées dans l'article de Larsen et Larsen, 1998) dans lesquelles les animaux ont été exposés par voie orale, par voie respiratoire et par voie cutanée (application directe sur la peau des animaux) à un mélange de HAPs ou à des HAPs seuls (Nielsen *et al.*, 1995). Le modèle mathématique utilisé pour l'établissement de ces FET n'est pas indiqué.

Les valeurs de FET ainsi obtenues diffèrent de celles estimées par Nisbet et LaGoy (1992) pour l'anthracène, le benzo[a]anthracène, le benzo[g,h,i]perylène, le benzo[k]fluoranthène, le chrysène, le cyclopenta[cd]pyrène, le dibenzo[a,h]anthracène, le fluoranthène et le phénanthrène. Pour le *fluoranthène* la valeur de FET proposée par Larsen et Larsen, 1998 est de 0,05 alors qu'elle est de 0,01 dans la table établie par Nisbet et LaGoy, 1992. Cette différence peut avoir une incidence importante sur l'évaluation de la relation dose-réponse, car le fluoranthène est un HAP rencontré à des concentrations élevées dans l'air ambiant.

Les auteurs précisent que leurs valeurs de FET doivent être utilisées avec précaution car les études dans lesquelles les animaux ont été exposés à des mélanges de HAPs, ont montré **que les HAPs pouvaient interagir entre eux et induire des phénomènes de synergie et d'antagonisme**. Ainsi, selon les auteurs, rien ne peut être conclu de façon définitive en ce qui concerne l'activité cancérigène spécifique d'un HAP présent dans un mélange.

12) Collins *et al.*, 1998

Pour 21 HAPs et dérivés des HAPs (voir tableau VI ci-après), Collins *et al.*, 1998 ont établi des facteurs d'équivalence, baptisés PEF pour 'Potency Equivalency Factors'. Compte tenu que les PEF ont été uniquement établis pour les contaminants toxiques de l'air, les auteurs ont défini une hiérarchie à suivre dans la sélection des études toxicologiques permettant de déterminer les activités relatives de chaque composé par rapport au benzo[a]pyrène. Cette hiérarchie est présentée dans le tableau V ci-dessous.

Tableau V : Hiérarchie des données toxicologiques pour l'établissement des PEF

- 1) Evaluation complète et quantitative du risque
 - 2) Données sur les tumeurs après une exposition par inhalation
 - 3) Données sur les tumeurs après administration intra-trachéale ou intra-pulmonaire
 - 4) Données sur les tumeurs après administration orale
 - 5) Données sur les tumeurs par voie cutanée
 - 6) Données sur les tumeurs après administration sous-cutanée ou intra-péritonéale
 - 7) Données de génotoxicité
 - 8) Information sur la relation structure/activité.
-

Les PEFs ont été uniquement développés pour les substances reconnues comme étant cancérigènes. **Les auteurs partent de l'hypothèse que la faible valeur attribuée aux composés non cancérigènes ne modifie pas notablement le résultat du calcul final d'évaluation des risques.**

Pour chaque substance un PEF a été calculé en utilisant les données disponibles et en suivant la hiérarchie établie par les auteurs. Un modèle mathématique d'extrapolation linéaire à de faibles doses et à deux étapes a été ensuite appliqué aux valeurs retenues. L'établissement de chaque PEF est détaillé dans le rapport OEHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment) de 1994.

Les PEF proposés par l'OEHHA, 1994 et par Collins *et al.*, 1998 ainsi que les études critiques retenues sont présentés dans le tableau VI ci-après. Les valeurs de PEF ont été arrondies au facteur 10 près de façon à prendre en compte les incertitudes présentes lors de leur établissement. Les incertitudes incluent la forme de la courbe dose-réponse, le nombre limité d'études concernant la relation dose-réponse pour des effets cancérigènes, et la variabilité introduite par la combinaison de résultats.

Les PEF proposés par l'OEHHA, 1994 et par Collins *et al.*, 1998 sont à utiliser **uniquement dans le cas d'une exposition par voie pulmonaire aux HAPs**. En effet, ces derniers ont été uniquement établis pour des contaminants toxiques de l'air.

Tableau VI : Présentation des PEF établis par OEHHA, 1994 et par Collins *et al.*, 1998 et des études critiques retenues

HAPs et dérivés des HAPs	PEF	Référence	Voie d'exposition / animaux
Benzo[a]pyrène	1,0	Collins <i>et al.</i> , 1991	Synthèse d'article / inhalation et administration intra-trachéale
Benz[a]anthracène	0,1	Wislocki <i>et al.</i> , 1986	In-vitro / souris nouveau nées
Benzo[b]fluoranthène	0,1	Habs <i>et al.</i> , 1980	Cutanée / peau de souris
Benzo[j]fluoranthène	0,1	Habs <i>et al.</i> , 1980	Cutanée/ peau de souris
Benzo[k]fluoranthène	0,1	Deutsch-Wenzel <i>et al.</i> , 1983	Implantation chirurgicale dans le poumon / rats
Dibenz[a,j]acridine	0,1	Warshawsky <i>et al.</i> , 1992	Cutanée / peau de souris
Dibenz[a,h]acridine	0,1	Warshawsky <i>et al.</i> , 1992	Cutanée / peau de souris
7H-dibenzo[c,g]carbazole	1,0	Warshawsky <i>et al.</i> , 1992	Cutanée / peau de souris
Dibenzo[a,e]pyrène	1,0	Cavalieri <i>et al.</i> , 1989,1991	Cutanée / peau des souris et glandes mammaires des rats
Dibenzo[a,h]pyrène	10	Cavalieri <i>et al.</i> , 1989,1991	Cutanée / peau des souris et glandes mammaires des rats
Dibenzo[a,i]pyrène	10	Cavalieri <i>et al.</i> , 1989,1991	Cutanée / peau des souris et glandes mammaires des rats
Dibenzo[a,l]pyrène	10	Cavalieri <i>et al.</i> , 1989,1991	Cutanée/ peau des souris et glandes mammaires des rats
Indeno[1,2,3-c,d]pyrène	0,1	Habs <i>et al.</i> , 1980 ; Hoffman et Wynder, 1966, Deutsch-Wenzel <i>et al.</i> , 1983	Cutanée / peau de souris En Allemand Implantation chirurgicale dans le poumon / rats
5-Methylchrysène	1,0	Hecht <i>et al.</i> , 1976	/
1-Nitropyrène	0,1	Wislocki <i>et al.</i> , 1986	In-vitro / souris nouveau-nées
4-Nitropyrène	0,1	Wislocki <i>et al.</i> , 1986	In-vitro / souris nouveau-nées
1,6-Dinitropyrène	10	Takayama <i>et al.</i> , 1985	Instillation intra-tracheal / hamsters dorés
1,8-Dinitropyrène	1,0	Wislocki <i>et al.</i> , 1986	In-vitro / souris nouveau-nées
6-Nitrochrysene	10	Wislocki <i>et al.</i> , 1986 Busby <i>et al.</i> , 1988,1989	In-vitro / souris nouveau-nées
2-Nitrofluorène	0,01	Miller <i>et al.</i> , 1955	/
Chrysène*	0,01	Wynder et Hoffman, 1959	Cutanée / peau de souris (fumée de cigarette)

*Le chrysène est classé 3 par l'IARC mais B2 par l'US EPA.

13) RIVM, 2001 (Baars *et al.*, 2001)

Afin de déterminer le risque cancérigène induit **par l'ingestion** d'un mélange de HAPs présents dans l'alimentation, le RIVM retient les tables établies par l'US EPA, 1993 et par Kalberlah *et al.*, 1995. Ces tables sont, selon le RIVM, les plus appropriées à une analyse des risques liés à une exposition par voie orale à un mélange de HAPs. Mais les raisons ne sont pas explicitées. Ainsi le RIVM estime le risque cancérigène pour 13 HAPs en prenant en compte la DVS (dose virtuellement sûre) établie par le RIVM en 2001 pour le benzo[a]pyrène, soit 5 ng/kg p.c./j pour un excès de risque de cancer de 1.10^{-6} . Ces 13 HAPs sont l'acénaphthène, l'acénaphthylène, le benzo[a]anthracène, le benzo[a]pyrène, le benzo[b]fluoranthène, le benzo[j]fluoranthène, le benzo[k]fluoranthène, le chrysène, le dibenz[a,h]anthracène, le fluoranthène, l'indéno[1,2,3-cd]pyrène, le phénanthrène et le pyrène. En plus des 13 HAPs précédents, Kalberlah *et al.*, 1995 ont établi des valeurs de FET pour le benz[g,h,i]pérylène (0,01) et pour le fluorène (0). Ces valeurs n'ont pas été prises en compte par le RIVM puisque des TDI (Tolerable Daily Intake) ont été estimées pour ces deux composés (RIVM) (Baars *et al.*, 2001) (voir pages 34 et 35).

En conclusion, la présentation et la description des principales tables de FET a mis en évidence la difficulté rencontrée lors de l'élaboration de ces facteurs d'équivalence toxique et le manque d'harmonisation dans l'établissement de ces valeurs. En effet, certains auteurs proposent des FET pouvant être utilisés quelle que soit la voie d'exposition en se basant sur l'ensemble des données cancérigènes concernant les HAPs, alors que d'autres organismes et auteurs (US EPA, 1993 ; Collins *et al.*, 1998) établissent des FET pour une voie d'exposition donnée. Dans certains cas les HAPs non cancérigènes sont pris en compte et dans d'autres, ils sont exclus. Pour certains HAPs les valeurs FET proposées dans les diverses tables peuvent être très différentes. Par exemple, pour le dibenz[a,h]anthracène l'US EPA, 1998 propose un FET de 1 à partir des données de Wynder et Hoffman, 1959 alors que Nisbet *et al.*, 1992 obtiennent une valeur de 5 en se basant sur la même étude.

Une harmonisation des valeurs, des définitions de ces facteurs et des termes les désignant (FET ou PEF) faciliterait leur utilisation et permettrait une meilleure appréciation de leur pertinence. De plus, il est important que ces valeurs soient réévaluées périodiquement, en fonction des nouvelles données de la littérature.

Les auteurs d'études plus récentes s'interrogent sur la possibilité d'utiliser des substances de référence autres que le benzo[a]pyrène. Ainsi Bostrom *et al.*, 2002, proposent l'utilisation du dibenzo[a,l]pyrène et du fluoranthène.

Le dibenzo[a,l]pyrène possède un risque cancérigène élevé (FET de 100 ou de 10 par rapport au benzo[a]pyrène en fonction des tables présentées au-dessus). Par contre, il est présent en faible quantité dans l'environnement.

Le fluoranthène est présent à des concentrations relativement élevées dans l'environnement. Ces concentrations sont estimées 10 fois plus élevées que celles du benzo[a]pyrène dans certains mélanges d'émissions de véhicules à pots catalytiques ou de combustion du bois. Dans les émissions de cuisson des huiles alimentaires, les concentrations en fluoranthène pourraient être 30 fois plus élevées que celle du benzo[a]pyrène et 100 fois plus élevées dans certaines émissions de véhicules diesel (Boström *et al.*, 2002). Par contre, le fluoranthène n'est pas classé cancérigène par l'Union Européenne, l'IARC et l'US EPA.

Compte tenu du fait que le dibenzo[a,l]pyrène n'est présent qu'en faible quantité dans l'environnement et que le fluoranthène n'est pas classé pour son caractère cancérigène, ces nouvelles propositions ne sont pas retenues par l'INERIS.

III.1.4 Analyse critique et choix concernant les différentes tables de FET

L'annexe III récapitule les différentes tables de FET en mettant en avant les HAPs pris en compte, les voies d'exposition, les articles sources et les modèles mathématiques utilisés. Les tables présentées en gras sont les tables dans lesquelles les études sources et les modèles mathématiques utilisés ont été indiqués par les auteurs.

Les tables de FET établies par Chu et Chen, 1984 et par Clement, 1988 ne prennent en compte qu'un nombre limité de HAPs, respectivement 7 et 10, alors qu'actuellement 14 HAPs sont classés 2A ou 2B par l'IARC / CIRC et B2 par l'US EPA, que 2 HAPs sont classés C par l'US EPA et que **8 HAPs sont classés catégorie 2 par l'Union Européenne**. L'application à des mélanges de HAPs spécifiques aux sites contaminés est donc limitée. De plus, les valeurs de FET proposées sont étonnamment précises par rapport à l'incertitude des données disponibles.

Dans les tables proposées par Krewski *et al.*, 1989, McClure et Schoney, 1995, Muller *et al.*, 1995 et Larsen et Larsen, 1998, le fondement scientifique permettant l'établissement des valeurs de FET n'est pas ou peu décrit, il est alors difficile de recommander l'utilisation de ces tables. En effet, dans les publications de Krewski *et al.*, 1989 et de McClure et Schoney, 1995, le modèle mathématique utilisé est bien décrit, mais les données ayant permis d'établir le potentiel cancérigène des différents HAPs par rapport au benzo[a]pyrène n'ont pas été mentionnées. Les données de cancérogénèse, le modèle mathématique ainsi que le raisonnement scientifique tenu pour établir les FET proposés par Muller *et al.*, 1995 ne sont pas indiqués dans leurs publications. Enfin, Larsen et Larsen ne précisent pas le modèle mathématique utilisé pour l'établissement de leurs valeurs et renvoient les lecteurs à une autre publication (Nielsen *et al.*, 1995) pour connaître les données expérimentales qu'ils ont retenues.

Les tables proposant des valeurs de FET pour une voie unique (US EPA, 1993, Collins *et al.*, 1998) ne sont pas retenues par l'INERIS. En effet, les auteurs prennent en compte des résultats d'études obtenus par des voies d'exposition autres que celle conseillée pour l'utilisation des FET, ce qui induit des erreurs dans l'estimation de la valeur proposée. Ainsi, l'US EPA, 1993 a établi une table de FET uniquement pour des expositions par voie orale alors que les études retenues traitent de l'application cutanée des différents HAPs. Collins *et al.*, 1998, présentent une table de FET pour des expositions aux HAPs présents dans l'air ambiant mais, compte tenu du manque de données, les auteurs prennent également en considération les données par administration orale, sous-cutanée ou intra-péritonéale ainsi que des données de génotoxicité et des données concernant la relation structure-activité.

Enfin, les tables proposées par Malcom et Dobson, 1994 et l'OMS IPCS, 1998 ne sont pas retenues car pour l'établissement de ces valeurs, les auteurs prennent en compte plusieurs tables déjà publiées (Malcom et Dobson, 1994, McClure et Schoney, 1995, Muller *et al.*, 1995) dont le raisonnement scientifique permettant l'élaboration des valeurs de FET est peu ou pas mentionné.

La table proposée par **Nisbet et LaGoy, 1992** est sans doute la plus documentée et la plus transparente, le modèle mathématique utilisé est expliqué et toutes les données expérimentales prises en compte sont mentionnées. **L'INERIS propose donc d'utiliser la table proposée par Nisbet et LaGoy, 1992.**

Dans la table de Nisbet et LaGoy, 1992, le *naphtalène* a été considéré comme un composé non cancérigène et un FET de 0,001 lui a été attribué. En effet, ce composé était classé 3 par l'IARC / CIRC, D par l'US EPA et considéré comme non cancérigène par l'Union Européenne. Or, le *naphtalène* a été, en 1998, classé C par l'US EPA (cancérigène possible

pour l'homme) et 2B par l'IARC / CIRC en 2002 (l'agent pourrait être cancérigène pour l'homme). **La justification scientifique de ces classements n'est pas évidente dans les documents publiés par l'US EPA et par l'IARC/CIRC.** En effet, le naphthalène est non génotoxique et provoque uniquement des tumeurs pulmonaires bénignes chez la souris. **La faiblesse de ces arguments pour le classement du naphthalène conduit à maintenir le FET du naphthalène à 0,001.**

Pour le *dibenz[a,h]anthracène*, Nisbet et LaGoy, 1992 sur la base des données de Wynder et Hoffmann, 1959, proposent un FET de 5 pour des expositions environnementales (expositions à de faibles doses). En effet, selon Nisbet et LaGoy, 1992 les données de Wynder et Hoffmann ont montré que le potentiel cancérigène du *dibenz[a,h]anthracène* par rapport au *benzo[a]pyrène* était de 1 pour des fortes concentrations de *dibenz[a,h]anthracène* et de 5 pour des faibles concentrations. Pourtant, les résultats de ces expérimentations ont montré que le *dibenz[a,h]anthracène* a le même effet sur le développement des tumeurs et sur la mortalité des animaux que le *benzo[a]pyrène* pour des concentrations identiques, soit 0,01 %. A des concentrations plus faibles de *dibenz[a,h]anthracène* (0,001 %), les effets observés sur le développement de tumeurs et sur la mort des souris sont moins importants que ceux observés pour une concentration de 0,01 %. **Au vu de ces résultats, l'INERIS propose un FET de 1 pour le *dibenz[a,h]anthracène*.**

En conclusion, l'INERIS propose l'utilisation de la table de FET établie par Nisbet et LaGoy en 1992 en attribuant au *dibenz[a,h]anthracène* un FET de 1 au lieu de 5 et en conservant le FET de 0,001 pour le naphthalène (tableau VII).

Tableau VII : Proposition de l'INERIS comparée à la table de Nisbet et LaGoy, 1992

Substances	Nisbet et LaGoy, 1992	Proposition INERIS
Acénaphène	0,001	0,001
Acénaphthylène	0,001	0,001
Anthracène	0,01	0,01
Benz[a]anthracène	0,1	0,1
Benzo[a]pyrène	1	1
Benzo[b]fluoranthène	0,1	0,1
Benzo[g,h,i]perylène	0,01	0,01
Benzo[k]fluoranthène	0,1	0,1
Chrysène	0,01	0,01
Coronène	0,001	0,001
Cyclopenta[c,d]pyrène	0,1	0,1
Dibenz[a,c]anthracène	0,1	0,1
Dibenz[a,h]anthracène	5	1
Fluoranthène	0,001	0,001
Fluorène	0,001	0,001
Indeno[1,2,3-cd]pyrène	0,1	0,1
Naphthalène	0,001	0,001
Phénanthrène	0,001	0,001
Pyrène	0,001	0,001

III.1.5 Excès de risque unitaire établi pour le benzo[a]pyrène

III.1.5.1 Par voie orale

Trois organismes ont, à ce jour, proposé des valeurs toxicologiques de référence pour les effets cancérogènes induits par le benzo[a]pyrène. L'US EPA, en 1994 a calculé un excès de risque unitaire par voie orale (ERU_o) de 7,3 (mg/kg/j)⁻¹ pour une exposition chronique au benzo[a]pyrène. Le RIVM a déterminé en 2001 une dose virtuellement sûre de 5 ng/kg p.c./j de benzo[a]pyrène pour un excès de risque de cancer de 1.10⁻⁶ après une exposition chronique, ce qui correspond à un ERU_o de 0,2 (mg/kg/j)⁻¹ (Baars *et al.*, 2001). Enfin, l'OEHHA a établi un 'Slope factor'(Sf) pour le benzo[a]pyrène de 11,2 (mg/kg/j)⁻¹.

Tableau VIII : Valeurs toxicologiques de référence par voie orale établies pour les effets cancérogènes induits par le benzo[a]pyrène

Substance	Source	Valeur de référence	Année de la dernière révision
Benzo[a]pyrène	US EPA	ERU _o = 7,3 (mg/kg/j) ⁻¹	1994
Benzo[a]pyrène	RIVM	DVS = 5 ng/kg p.c./j (pour un excès de risque de cancer de 10 ⁻⁶) Soit ERU _o = 0,2 (mg/kg/j) ⁻¹	2001
Benzo[a]pyrène	OEHHA	Sf = 11,2 (mg/kg/j) ⁻¹	1993

III.1.5.1.1 Justification scientifique des excès de risque unitaire par voie orale proposés pour le benzo[a]pyrène

⇒ **L'US EPA (IRIS) 1994 propose un ERU_o de 7,3 (mg/kg/j)⁻¹ pour une exposition chronique au benzo[a]pyrène.**

Cette valeur est la moyenne géométrique de 4 excès de risque unitaire (oral Slope factor) obtenus à partir de trois études expérimentales (Neal et Rigdon, 1967 ; Rabstein *et al.*, 1973 ; Brune *et al.*, 1981). Quatre modèles statistiques et mécanistiques différents ont été utilisés.

La valeur de l'US EPA est fondée principalement sur l'étude de Neal et Rigdon, 1967. Dans cette étude, l'apport en benzo[a]pyrène se fait dans l'alimentation des souris CFW Swiss mâles et femelles âgées de 17 à 180 jours. Des lots de 23 à 73 souris (sexe non spécifié) ont été exposés pendant des périodes allant de 70 à 197 jours à des doses de benzo[a]pyrène allant de 1 à 250 ppm.

Aucune tumeur n'a été recensée dans le groupe témoin. Il en est de même chez les souris exposées à 1, 10 et à 30 ppm de benzo[a]pyrène. Par contre, il a été montré que l'incidence des tumeurs augmentait entre 40 et 250 ppm de benzo[a]pyrène. Ces augmentations étant de 2, 5, 10, 70, 82 et 90 %. Les tumeurs observées sont des tumeurs gastriques, principalement des papillomes à cellules squameuses et quelques carcinomes épidermoïdes du pré-estomac.

Dans l'étude de Brune *et al.*, 1981 des rats Sprague-Dawley mâles et femelles âgés de 70 jours ont été exposés au benzo[a]pyrène soit par gavage soit par l'alimentation. Dans tous les cas, le benzo[a]pyrène est présent dans une solution de caféine à 1,5 %. Les lots de 64 rats (32 de chaque sexe) ont été exposés pendant une période couvrant la vie de l'animal. Les rats ayant reçu du benzo[a]pyrène par gavage ont été exposés 5 jours par semaine, tous les 3 jours ou

tous les 9 jours. Alors que les rats ayant reçu du benzo[a]pyrène présent dans la nourriture ont été exposés 5 jours par semaine ou tous les 9 jours. La dose administrée est toujours la même c'est à dire 0,15 mg/kg p.c. Un groupe témoin a été réalisé, les animaux ont reçu une solution de caféine à 100 mg/kg p.c., 5 jours par semaine. Des tumeurs malignes ont été observées au niveau des glandes mammaires, des reins, du pancréas, du poumon, de la vessie, des testicules et au niveau des tissus hématopoïétiques et mous. Certaines tumeurs apparaissent dans le groupe témoin. Ainsi seules les tumeurs du larynx, de l'œsophage et de la partie antérieure de l'estomac et/ou du pré-estomac ont été prises en compte.

Dans l'étude de Rabstein *et al.*, 1973 des tumeurs spontanées (carcinomes à cellules squameuses et tumeurs du pré-estomac) ont été observées chez les souris SWR/J Swill. L'incidence de ces tumeurs est de 2/268 chez la souris mâles et de 1/402 chez la souris femelle. Cette étude a été prise en compte comme étude témoin.

A partir de ces différentes données, l'US EPA a calculé :

- 1) Un ERU_o de 11,7 (mg/kg/j)⁻¹ en utilisant le modèle LMS (modèle linéaire multi-étapes).
- 2) Un ERU_o de 5,9 (mg/kg/j)⁻¹ correspondant à la borne inférieure de l'intervalle de confiance (95 %) de la dose en utilisant un modèle à deux étapes.
- 3) Un ERU_o de 9,3 ou de 9 (mg/kg/j)⁻¹ correspondant à une augmentation d'apparition de tumeur de 10 % par rapport au risque de base (animaux non exposés dans l'étude de Rabstein *et al.*, 1973) en utilisant un modèle à deux étapes.
- 4) Un ERU_o de 4,5 (mg/kg/j)⁻¹ en utilisant un modèle de type Weibull.

La moyenne géométrique de ces 4 valeurs est égale à un ERU_o de 7,3 (mg/kg/j)⁻¹.

A partir de cette valeur proposée par l'US EPA et après une extrapolation linéaire, une DVS (Dose Virtuellement Sûre) de 0,14 ng/kg.p.c/j pour un risque cancérigène de 10⁻⁶ peut être calculée pour le benzo[a]pyrène (SCF, 2002).

Il n'apparaît pas cohérent de réaliser une moyenne géométrique à partir de résultats disparates calculés en utilisant des modèles mathématiques différents.

⇒ Le RIVM, 2001 propose, pour un excès de risque de cancer de 10⁻⁶, une DVS de 5 ng/kg p.c/j pour une exposition chronique au benzo[a]pyrène soit un ERU_o de 0,2 (mg/kg/j)⁻¹ (Baars *et al.*, 2001).

Le RIVM a établi cette valeur à partir de 2 études : Kroese *et al.*, 2001 et Culp *et al.*, 1998.

L'étude principale est celle de Kroese *et al.*, 2001 dans laquelle des rats Wistar mâles et femelles ont été exposés, par gavage, 5 jours par semaine pendant 2 ans (104 semaines d'administration et 106 semaines d'observation) à des doses de 3, 10 et 30 mg/kg p.c de benzo[a]pyrène. Le benzo[a]pyrène est homogénéisé dans de l'huile de soja, de ce fait un groupe témoin ayant reçu l'excipient seul a été réalisé. Les effets cancérigènes principaux ont été observés au niveau du foie et du pré-estomac. Mais des sarcomes des tissus mous, au niveau de l'œsophage, de la peau et des glandes mammaires ainsi que des tumeurs du canal auditif, de la peau, de la cavité buccale, de l'intestin grêle et des reins ont été également constatés. A la dose de 10 mg/kg p.c de benzo[a]pyrène, l'incidence combinée des papillomes et des carcinomes au niveau du pré-estomac est de 43/52 chez les rats mâles et de 30/51 chez les rats femelles. Au niveau du foie, l'incidence combinée des adénomes et carcinomes est de 38/52 chez les rats mâles et de 39/52 chez les rats femelles.

Dans cette étude, la dose de 10 mg/kg p.c a été retenue comme étant la plus faible dose associée à une augmentation significative du nombre de tumeurs.

Dans l'étude de Culp *et al.*, 1998, des souris B6C3F1 femelles de 5 semaines ont été exposées par voie orale et pendant deux ans à 2 types de mélange de coal tar (CT1 et CT2) et à du benzo[a]pyrène dissous dans de l'acétone. Les souris ont reçu 0, 0,01, 0,03, 0,1, 0,3, 0,6 et 1 % de mélange de CT1 dans la nourriture, 0, 0,03, 0,1 et 0,3 % du mélange de CT2 dans la nourriture et 0, 5, 25 et 100 mg de benzo[a]pyrène par kg d'aliment. Des adénomes et/ou des carcinomes hépato-cellulaires ont été constatés chez les souris ayant été exposées aux mélanges CT1 et CT2, alors qu'aucun néoplasme hépatique n'a été observé chez les animaux témoins. Chez les souris exposées à 0,3 % de CT1 et de CT2, l'augmentation de l'incidence des néoplasmes hépatiques est significative par rapport au groupe témoin ($p < 0,05$). L'étude de Culp *et al.*, 1998 a montré que les mélanges de coal tar (CT1 et CT2) induisaient des adénomes et des carcinomes hépato-cellulaires et bronchio-alvéolaires ainsi que des papillomes et des carcinomes à cellules squameuses du pré-estomac, vraisemblablement dus à l'action de benzo[a]pyrène et des adénocarcinomes de l'intestin grêle.

A partir de la dose de 10 mg/kg p.c, retenue comme dose la plus faible induisant l'apparition significative de tumeurs, le RIVM a calculé des DVS (Dose Virtuellement Sûre) pour chaque type de tumeurs (foie, pré-estomac, tumeurs bénignes et malignes ou uniquement malignes et même toutes les tumeurs combinées) afin de choisir la plus significative. Ainsi le RIVM calcule une gamme de DVS allant de 5 à 19 ng/kg p.c./j selon les types de tumeurs considérés. En prenant en compte les types de tumeurs les plus sensibles, le RIVM propose une DVS de 5 ng/kg p.c/j pour un excès de risque de cancer de 10^{-6} , ce qui correspond à un ERU_o de $0,2 \text{ (mg/kg/j)}^{-1}$.

⇒ **L'OEHHA, 1993 propose un 'Slope factor' de 11,2 (mg/kg/j)⁻¹ pour une exposition chronique au benzo[a]pyrène.**

Le 'Slope factor' de 11,2 mg/kg/j proposé par l'OEHHA a été, comme pour la valeur de l'US EPA, établi à partir de l'étude de Neal et Rigdon de 1967 (voir pages 25 et 26). La survenue des tumeurs gastriques (papillomes et carcinomes de cellules squameuses), des adénomes pulmonaires et des leucémies a été observée en fonction de la concentration en benzo[a]pyrène administrée. L'incidence des tumeurs gastriques en fonction de la concentration en benzo[a]pyrène administrée aux souris est présentée dans le tableau ci-après.

Tableau IX : Nombre de tumeurs gastriques en fonction de la concentration en benzo[a]pyrène

Exposition (ppm)	Dose journalière calculée (mg/kg/j)	Incidence des tumeurs gastriques
0	0	0/289
1	0,078	0/25
10	0,781	0/24
20	1,563	1/23
30	2,344	0/37
40	3,126	1/40
45	3,516	4/40
50	3,908	24/34
100	7,815	19/23
250	19,538	66/73

Source : OEHHA, 1993. Obtenus à partir de l'article de Neal et Rigdon, 1967 et de l'US EPA, 1984.

Le 'Slope factor' proposé par l'OEHHA a été calculé en utilisant un modèle linéaire multi-étapes à partir des résultats obtenus pour les tumeurs gastriques.

III.1.5.1.2 Choix concernant l'ERU_o du benzo[a]pyrène

L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA) a publié un avis le 29 juillet 2003 dans lequel les méthodes et le choix des études critiques retenues par l'US EPA et par le RIVM pour l'établissement des ERU_o ont été analysés. Après comparaison des deux justifications scientifiques, l'AFSSA a retenu la proposition du RIVM.

Selon l'AFSSA, la valeur proposée par le RIVM apparaît actuellement la plus adaptée pour une approche d'évaluation des risques liés aux HAPs, car le calcul de cette valeur est basée sur une dose expérimentale issue d'une étude récente (2001) et sur un modèle simple d'extrapolation aux faibles doses.

L'INERIS retient l'avis proposé par l'AFSSA (2003) dont le raisonnement scientifique paraît fondé et propose donc l'utilisation de la valeur établie par le RIVM, soit une DVS de 5 ng/kg p.c/j pour un excès de risque de cancer de 1 10⁻⁶, ce qui correspond à un ERU_o de 0,2 (mg/kg/j)⁻¹.

Le 'Slope factor' proposé par l'OEHHA n'a pas été retenu par l'INERIS car cette valeur a été élaborée à partir d'une étude relativement ancienne (Neal et Rigdon, 1967) et de qualité moindre que celle prise en compte pour l'élaboration de la DVS proposée par le RIVM.

III.1.5.2 Par voie pulmonaire

Deux excès de risque unitaire par inhalation ont été proposés pour le benzo[a]pyrène.

En 1993, l'OEHHA a établi un ERU_i de 1,1 10⁻³ (µg/m³)⁻¹ pour le benzo[a]pyrène alors que l'OMS a proposé un ERU_i de 8,7 10⁻² (µg/m³)⁻¹. Cette dernière valeur a été établie en 1987 et confirmée par le même organisme en 2000.

Ces deux excès de risque unitaire par inhalation sont présentés dans le tableau ci-après.

Tableau X : Valeurs toxicologiques de référence par inhalation établies pour les effets cancérigènes induits par le benzo[a]pyrène

Substance	Source	Valeur de référence	Année de la dernière révision
Benzo[a]pyrène	OEHHA	ERU _i = 1,1 10 ⁻³ (µg/m ³) ⁻¹	1993
Benzo[a]pyrène	OMS	*ERU _i = 8,7 10 ⁻² (µg/m ³) ⁻¹	2000

* Attention, cette valeur n'est pas un ERU spécifique du benzo[a]pyrène. Elle doit être utilisée comme un indicateur d'un mélange de HAPs contenant du benzo[a]pyrène.

III.1.5.2.1 Justification scientifique des excès de risque unitaire par inhalation proposés pour le benzo[a]pyrène

⇒ **L'OEHHA a établi en 1993 un ERU_i de 1,1 10⁻³ (µg/m³)⁻¹ pour une exposition chronique par voie respiratoire au benzo[a]pyrène.**

Cet ERU_i a été estimé à partir de l'étude expérimentale de Thyssen *et al.*, 1981.

Dans cette étude, des hamsters mâles ‘Syrian golden’ ont été exposés à 2,2, 9,5 et à 46,5 mg/m³ de benzo[a]pyrène condensé dans des particules de chlorure de sodium. Aucune tumeur n’a été observée au niveau du tractus respiratoire chez le groupe témoin et chez les hamsters exposés à 2,2 mg/m³ de benzo[a]pyrène. Par contre, pour les concentrations plus élevées, l’incidence des tumeurs du tractus respiratoire augmente avec la concentration de benzo[a]pyrène. Ainsi, le nombre de tumeurs est de 9/26 pour une concentration de 9,5 mg/m³ et de 13/25 pour une concentration de 46,5 mg/m³. Les tumeurs observées au niveau de la cavité nasale, du larynx, de l’œsophage et du pré-estomac sont des papillomes, des polypes papillaires et des carcinomes des cellules squameuses.

Afin de proposer un ERU_i, l’OEHHA a considéré que le benzo[a]pyrène était un cancérigène sans seuil, puisque que de nombreuses études ont montré que le benzo[a]pyrène est génotoxique et qu’il est un initiateur de tumeurs. Un modèle linéaire multi-étapes sans seuil à donc été appliqué aux résultats obtenus par l’équipe de Thyssen *et al.*, 1981. Les données obtenues par Thyssen *et al.*, 1981 pour la concentration la plus élevée de benzo[a]pyrène (46,5 mg/m³) n’ont pas été prises en compte pour l’établissement de la VTR car l’espérance de vie des hamsters dans ce groupe est nettement inférieure à l’espérance de vie moyenne d’un hamster (59 semaines au lieu de 96) (US EPA, 1984).

Un facteur de correction interspèce de $(70/0,1)^{1/3}$ a été appliqué et un ERU_i de $1,1 \cdot 10^{-3} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ a été proposé par l’OEHHA pour le benzo[a]pyrène.

Il convient donc de noter que l’ERU_i provient d’une étude expérimentale sur le seul benzo[a]pyrène. Il est spécifique du benzo[a]pyrène et peut être considéré comme une Valeur Toxicologique de Référence.

⇒ **L’OMS, 2000 a proposé un ERU_i de $8,7 \cdot 10^{-2} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ pour une exposition chronique par voie respiratoire au benzo[a]pyrène.**

Cette valeur a été établie à partir de données épidémiologiques chez des salariés travaillant dans une cokerie (US EPA, 1984). Les effets liés à l’exposition au mélange de HAPs émis par la cokerie ont été attribués au seul benzo[a]pyrène retenu alors comme indicateur. **L’OMS parle donc d’ERU_i pour le benzo[a]pyrène considéré, dans ce cas, comme un indicateur d’un mélange de HAPs.**

L’OMS a d’abord calculé, en utilisant un modèle linéaire multi-étapes, un excès de risque individuel pour la vie entière associé à une exposition continue à 1 µg/m³ de la fraction soluble dans le benzène des particules présentes dans les émissions de fours à coke (ancienne méthode de mesure globale des ‘goudrons’ dans les particules de cokeries). Cette valeur a été estimée à $6,2 \cdot 10^{-4} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$. En utilisant le benzo[a]pyrène comme indicateur du mélange de HAPs présent dans les émissions de fours à coke et en tenant compte qu’il y a 0,71 % de benzo[a]pyrène dans la fraction soluble dans le benzène, un ERU_i pour le benzo[a]pyrène, considéré comme un indicateur des HAPs présents dans l’air, a été estimé par l’OMS à $8,7 \cdot 10^{-2} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$.

Il faut noter que cet ERU_i a été établi à partir d’une étude dans laquelle les travailleurs ont été exposés à un mélange de HAPs et non à du benzo[a]pyrène. De plus, lors de l’établissement de cet ERU_i, seules les particules solubles dans le benzène sont prises en considération et l’hypothèse selon laquelle 0,71 % de benzo[a]pyrène sont présents dans la fraction soluble dans le benzène conduit à une surestimation du potentiel cancérigène du benzo[a]pyrène.

III.1.5.2.2 Choix concernant l'ERU_i du benzo[a]pyrène

Comme décrit précédemment, deux ERU_i ont été établis, le premier par l'OEHHA en 1993 et le second par l'OMS en 2000.

Aussi, pour une exposition par inhalation à un mélange de HAPs, l'INERIS conseille de prendre en compte le seul Excès de Risque Unitaire (ERU_i) spécifique du benzo[a]pyrène, soit l'ERU_i de $1,1 \cdot 10^{-3} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ proposé par l'OEHHA et de lui appliquer les FET.

Dans le cas où une analyse du mélange de HAPs est réalisée et que le profil de ce mélange est similaire à celui de l'étude critique retenue par l'OMS, il est plus approprié de retenir, sans application des FET, la valeur de $8,7 \cdot 10^{-2} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ proposée par l'OMS (Le benzo[a]pyrène est alors considéré comme un indicateur d'un mélange de HAPs issu de cokeries). Cependant, ce cas est rarement rencontré en raison de la forte variabilité de la composition des mélanges en HAPs, même issus d'émissions de cokeries.

Enfin, il convient de remarquer que compte tenu des incertitudes liées à l'établissement de ces valeurs, la valeur de l'OMS ($8,7 \cdot 10^{-2} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$) n'est pas significativement différente de celle proposée par l'OEHHA ($1,1 \cdot 10^{-3} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$).

III.2. APPROCHE PAR MÉLANGES

L'annexe IV présente la classification par l'Union Européenne, le CIRC / IARC et l'US EPA des effets cancérigènes des mélanges contenant des HAPs. Cette liste non exhaustive est proposée à titre indicatif (d'après Boström *et al.*, 2002 et Collins *et al.*, 1998).

III.2.1 Approche par comparaison des potentiels toxiques des mélanges analogues

III.2.1.1 Définition et principe du concept

La comparaison des potentiels toxiques des mélanges a été initialement proposée pour évaluer le risque cancérigène induit par les HAPs lors des émissions Diesel (Albert *et al.*, 1983, Lewtas, 1985a, 1985b). Ce concept fut ensuite appliqué aux mélanges de coal tar, de pétrole et aux émissions de fours à coke, puis étendu à des mélanges de HAPs plus variés.

L'approche par comparaison des potentiels toxiques est utilisée pour estimer le potentiel cancérigène des HAPs présents dans un mélange sans avoir recours à l'identification ou à la quantification des composés constituant ce mélange. Le potentiel cancérigène d'un mélange inconnu est estimé par des études expérimentales ou à partir du potentiel cancérigène d'autres mélanges évalué par les mêmes études expérimentales ou par des études chez l'homme. Le potentiel cancérigène estimé par des études expérimentales et le risque chez l'homme sont exprimés en masse de composés organiques extractibles contenus dans le mélange.

Ce concept est basé sur l'hypothèse selon laquelle le rapport entre le risque cancérigène chez l'homme induit par un mélange de HAPs et le potentiel cancérigène de ce mélange évalué par des études expérimentales est identique quel que soit le type de mélange. Ainsi l'équation suivante peut être écrite :

$R1 / P1 = R2 / P2 = k$

R1 = Risque cancérigène chez l'homme du mélange 1
 R2 = Risque cancérigène chez l'homme du mélange 2
 k = constante k

P1 = Potentiel cancérigène du mélange 1
 P2 = Potentiel cancérigène du mélange 2

III.2.1.2 Calcul du risque induit par un mélange de HAPs par la méthode des potentiels toxiques

L'approche par comparaison des potentiels toxiques des mélanges admet que chaque type de source d'émissions d'HAPs a une contribution spécifique sur le risque. Le potentiel toxique ou l'unité de risque pour certains mélanges issus de différentes sources a été calculé par Nesnow *et al.*, 1982a, 1982b. Le tableau IX présente le potentiel de certains mélanges issus de différentes sources. Ces potentiels sont exprimés en dose moyenne induisant une incidence de papillomes de 50 % chez des souris Sencar mâles et femelles.

Tableau IX : Potentiels toxiques ou unités de risque (exprimés en masse de composés organiques) établis pour certains mélanges

Sources	Unités de risque exprimées en masse de composés organiques (mg)
Fours à coke importants	0,14
Fours à coke supérieurs	0,16
Les revêtements de toiture	2
Émission de Diesel (Nissan)	1,6

Ainsi, dans une ville industrielle où les sources d'émissions de HAPs sont très diverses, le risque total encouru lié aux HAPs, dans cette ville, peut être exprimé comme suit :

$\text{Risque total : (unité de risque de la source 1 x masse de composés organique de la source 1) + (unité de risque de la source 2 x masse de composés organique de la source 2) + (unité de risque de la source 3 x masse de composés organique de la source 3) ...}$

III.2.1.3 Avantages et limites du concept

L'approche par comparaison des potentiels toxiques des mélanges est une méthode simple qui ne requiert pas de mesures coûteuses. Elle permet d'évaluer le risque cancérigène induit par un mélange dans son ensemble, contrairement à l'approche substance par substance qui n'évalue que le risque induit par certains composés présents dans le mélange. De plus, cette méthode prend en compte les études réalisées chez l'homme.

La méthode par comparaison des potentiels toxiques a pour but de prédire le risque cancérigène induit par un mélange de HAPs chez l'homme. Or dans la pratique, puisque le potentiel cancérigène et le risque encouru chez l'homme sont exprimés en masse de composés organiques, cette méthode évalue, en réalité, le risque induit par l'ensemble des composés organiques présents dans le mélange. De façon implicite, il est admis, lors de l'approche par comparaison des potentiels toxiques des mélanges, que la composition des composés organiques est constante pour une même source d'émission et que le potentiel (unité de risque) d'un mélange issu d'une source donnée est constant. Or, il a été montré, par exemple, que la quantité de benzo[a]pyrène présent dans les émissions Diesel peut varier d'un facteur 600 (Nesnow *et al.*, 1982a, 1982b). Enfin, cette approche demande l'évaluation de la contribution de chaque source individuelle dans le taux de composés organiques présents dans

l'environnement. Or le taux de composés organiques extractibles n'est pas toujours connu et les méthodes de mesures ne sont pas standardisées.

III.2.2 Utilisation du benzo[a]pyrène comme indicateur d'un mélange de HAPs

III.2.2.1 Définition et principe du concept

Cette approche permet d'évaluer le risque cancérigène par inhalation induit par l'ensemble des HAPs présents dans un mélange. Elle repose sur les résultats d'études épidémiologiques correspondant à une exposition à un mélange de HAPs (cas des salariés exposés aux fumées de fours à coke), dans lesquelles l'effet global constaté est attribué au seul benzo[a]pyrène retenu comme indicateur.

Le risque cancérigène induit par les HAPs présents dans un mélange peut être estimé comme étant le produit de la concentration en benzo[a]pyrène dans l'air ambiant et du risque cancérigène attribué au mélange, exprimé par rapport au benzo[a]pyrène.

Les hypothèses sous-jacentes sont que le risque induit par les HAPs d'un mélange complexe est proportionnel à celui du benzo[a]pyrène et que la composition du mélange auquel on applique cette démarche est proche de celle du mélange qui a permis d'établir la relation risque - concentration en benzo[a]pyrène (par exemple, fumées de cokeries).

Initialement, le benzo[a]pyrène fut utilisé comme un indicateur de la pollution urbaine (Nisbet *et al.*, 1985). Toutefois, le benzo[a]pyrène n'est pas un bon indicateur pour tous les mélanges et en particulier pour les mélanges complexes contenant une grande quantité de composés cancérigènes autres que les HAPs comme les fumées de cigarettes (Pott et Heinrich, 1992). Le benzo[a]pyrène serait un bon indicateur pour les mélanges de HAPs comportant de 4 à 7 noyaux aromatiques non substituables (Muller *et al.*, 1995a, b, 1996).

L'utilisation du benzo[a]pyrène comme indicateur d'un mélange de HAPs est un choix passablement conventionnel, fondé notamment sur la cancérogénicité de ce composé et sur sa supposée non volatilité. Cette approche est plus appropriée pour les fumées de cokeries, les gaz d'échappement d'essence, les goudrons de toitures, les fumées de charbon et les fumées de bois.

III.2.2.2 Calcul du risque induit par un mélange de HAPs en utilisant le benzo[a]pyrène comme indicateur

Comme précisé ci-dessus, le risque cancérigène induit par les HAPs présents dans un mélange correspond au produit de la concentration en benzo[a]pyrène dans l'air ambiant et du risque cancérigène attribué au mélange, exprimé en quantité de benzo[a]pyrène.

Trois valeurs ont été établies pour les mélanges émis par les cokeries. Ces valeurs ont été généralement élaborées à partir de la même étude menée chez les salariés travaillant dans une cokerie (US EPA, 1984) et correspondent au risque de développer un cancer du poumon après une exposition vie entière aux HAPs présents dans un mélange émis par les cokeries. Ces valeurs sont exprimées en quantité de benzo[a]pyrène.

- Valeur établie par l'OMS = $8,7 \cdot 10^{-2} (\mu\text{g de B[a]P/m}^3)^{-1}$
- Valeur établie par Muller *et al.*, 1995a,b, 1996 = $2,3 \cdot 10^{-2} (\mu\text{g de B[a]P/m}^3)^{-1}$
- Valeur établie par Sloff *et al.*, 1989 = $1 \cdot 10^{-1} (\mu\text{g de B[a]P/m}^3)^{-1}$. L'étude de Pike, 1983 (réalisée chez des salariés exposés à des gaz) et l'étude de Tuomisto et Jantunen (1987)

(menée chez des femmes chinoises exposées à la fumée de charbon / houille) ont été également prises en compte.

Compte tenu de l'incertitude liée au calcul, ces valeurs sont considérées comme similaires. **La valeur intermédiaire qui est celle de l'OMS ($8,7 \cdot 10^{-2} (\mu\text{g de B[a]P/m}^3)^{-1}$) est alors retenue.**

Pour certains mélanges particuliers tels les gaz d'échappement d'essence et de Diesel, les goudrons des toitures, les fumées de charbon et les fumées de bois, des potentiels cancérigènes exprimés en fonction du potentiel établi pour les émissions de fours à coke (OMS, 2000) ont été calculés. Ces potentiels sont présentés dans le tableau XII.

Tableau XII : Potentiels cancérigènes de certains mélanges exprimés en fonction du potentiel établi pour les émissions de fours à coke (OMS, 2000).

Mélange	Potentiel du mélange
Echappement d'essence	0,736
Goudron de toiture	0,145
Fumée de charbon	1,026
Fumée de bois	0,759

Le risque cancérigène induit par ces mélanges est alors calculé comme indiqué ci-dessous :

$\text{ERI mélange} = (\text{potentiel du mélange}) \times (\text{risque induit par les HAPs présents dans les émissions de cokeries exprimé en quantité de B[a]P}) \times (\text{quantité de B[a]P dans le milieu d'exposition})$
--

III.2.2.3 Avantages et limites du concept

Cette approche, utilisant le benzo[a]pyrène comme indicateur, est une approche simple, peu coûteuse à appliquer et basée sur des hypothèses testées. Cette approche permet d'établir le risque cancérigène pour l'ensemble des HAPs présents dans les mélanges.

Toutefois, lors de cette approche, quelques HAPs tels que les HAPs à noyaux substituables pouvant être présents dans les mélanges ne sont pas représentés par le benzo[a]pyrène et doivent alors être considérés séparément.

III. 2. 3 Choix concernant l'approche par mélanges

L'approche par comparaison des potentiels toxiques des mélanges analogues est actuellement très peu utilisée et ne semble pas être standardisée. Les potentiels toxiques ou les unités de risque ne sont disponibles que pour un nombre réduit de types de mélange (émission de fours à coke, revêtement de toiture, émission de Diesel). **L'INERIS conseille, si l'approche par mélanges est retenue, de favoriser l'approche consistant à prendre le benzo[a]pyrène comme indicateur du mélange.**

Cette approche est à utiliser dans le cas où le profil du mélange en HAPs de l'étude en cours est similaire à celui émis par les cokeries. La valeur à retenir est celle proposée par l'OMS ($8,7 \cdot 10^{-2} (\mu\text{g de B[a]P/m}^3)^{-1}$). Cette valeur est à utiliser sans application des FET et peut, pour certains mélanges tels que les échappements d'essence, le goudron de toiture, les

fumées de charbon et les fumées de bois, être corrigée par les potentiels cancérigènes qui ont été calculés pour ces types de mélanges.

IV. EFFETS NON CANCÉRIGÈNES

Les différentes approches concernant l'évaluation de la dose-réponse induite par un mélange de HAPs décrites précédemment (approche substance par substance et approche par mélanges) ne prennent en compte que les effets cancérigènes. Or les données toxicologiques ont mis en évidence que certains HAPs induisaient des effets systémiques à seuil tels que des troubles hématologiques, immunologiques et hépatiques, le développement d'athérosclérose et des effets sur la reproduction. Ces effets systémiques doivent être pris en compte dans l'évaluation des risques liés à une exposition à un mélange de HAPs.

Des valeurs toxicologiques de référence (VTR) pour des effets systémiques à seuil ont été établies pour 8 HAPs : **l'acénaphène, l'anthracène, le benzo[g,h,i]pérylène, le fluoranthène, le fluorène, le naphthalène, le phénanthrène et le pyrène**. Pour chacun de ces HAPs, les VTR établies seront indiquées. Les études et les effets critiques ainsi que la justification scientifique ayant permis l'établissement de ces VTR seront précisés.

Les HAPs pour lesquels des VTR pour des effets systémiques ont été proposées ne présentent pas de VTR pour des effets cancérigènes et la plupart de ces HAPs sont considérés comme non cancérigènes par l'Union Européenne et classés groupe 3 par l'IARC / CIRC (l'agent ou le mélange ne peut être classé pour sa cancérogénicité pour l'homme) et/ou classe D par l'US EPA (substance non classifiable quant à sa cancérogénicité pour l'homme) (annexe I). Toutefois, *l'acénaphène* n'a pas été classé pour son caractère cancérigène par l'US EPA et par l'IARC / CIRC et *le naphthalène* a été classé C par l'US EPA (1998) et récemment classé B2 par l'IARC / CIRC (2002). Le tableau XIII de la page suivante présente les VTR disponibles (pour des expositions subchroniques et chroniques) pour les 8 HAPs ainsi que l'organisme ayant établi ces VTR et l'année de leur évaluation ou de leur révision.

Tableau XIII: HAPs pour lesquels des VTR subchroniques ou chroniques pour des effets systémiques ont été établies

Substance	Valeur de référence	Source	Année de la dernière révision
Acénaphène	<u>Orale</u> : RfD = 0,06 mg/kg/j (chronique) MRL = 0,6 mg/kg/j (subchronique)	US EPA ATSDR	1994 1995
	<u>Inhalation</u> : ND	ND	ND
Anthracène	<u>Orale</u> : RfD = 0,3 mg/kg/j (chronique) : MRL = 10 mg/kg/j (subchronique) : TDI = 0,04 mg /kg/ p.c/j (chronique)	US EPA ATSDR RIVM	1993 1995 1999 / 2000
	<u>Inhalation</u> : ND	ND	ND
Benzo[g,h,i]pérylène	<u>Orale</u> : TDI = 0,03 mg /kg/ p.c/j (chronique)	RIVM	1999 / 2000
	<u>Inhalation</u> : ND	ND	ND
Fluoranthène	<u>Orale</u> : RfD := 4 10 ⁻² mg/kg/j (chronique) : MRL = 0,4 mg/kg/j (subchronique)	US EPA ATSDR	1993 1995
	<u>inhalation</u> : ND	ND	ND
Fluorène	<u>Orale</u> : RfD = 0,04 mg/kg/j (chronique) : MRL = 0,4 mg/kg/j (subchronique) : TDI = 4 10 ⁻² mg /kg/ p.c/j (chronique)	US EPA ATSDR RIVM	1990 1995 1999 / 2000
	<u>Inhalation</u> : ND	ND	ND
Naphtalène	<u>Orale</u> : RfD = 0,02 mg/kg/j (chronique) : MRL = 0,02 mg/kg/j (subchronique) : TDI = 0,04 mg /kg/ p.c/j (chronique)	US EPA ATSDR RIVM	1998 1995 1999 / 2000
	<u>Inhalation</u> : RfC = 3 10 ⁻³ mg/m ³ : MRL = 0,01 mg/m ³ (subchronique)	US EPA ATSDR	1998 1995
Pyrène	<u>Orale</u> : RfD = 0,03 mg/kg/j	US EPA	1993
	<u>Inhalation</u> : ND	ND	ND
Phénanthrène	<u>Orale</u> : TDI = 0,04 mg /kg/ p.c/j (chronique)	RIVM	1999 / 2000
	<u>Inhalation</u> : ND	ND	ND

1) L'acénaphène

Valeurs toxicologiques de référence

Deux VTR ont été établies pour une exposition par voie orale à l'acénaphène. La première est établie par l'ATSDR pour une exposition subchronique, la deuxième par l'US EPA (IRIS) pour une exposition chronique.

Justification scientifique des valeurs toxicologiques de référence

⇒ **L'ATSDR** propose un **MRL de 0,6 mg/kg/j** (1995) pour une exposition subchronique par voie orale à l'acénaphène.

Cette valeur a été établie à partir de l'étude de l'US EPA, 1989 dans laquelle des souris CD-1 (4 groupes, 20 souris/sexe/groupe) ont été exposées, par gavage, à 0, 175, 350 ou à 700 mg/kg/j d'acénaphène pendant 90 jours. Une augmentation du poids du foie accompagnée d'altérations hépatiques microscopiques a été observée chez les souris pour les doses de 350 et de 700 mg/kg/j d'acénaphène. Les souris mâles exposées à 700 mg/kg/j d'acénaphène et les souris femelles exposées à 350 et à 700 mg/kg/j d'acénaphène présentaient une augmentation du taux de cholestérol. Une augmentation du poids du foie non accompagnée par des altérations hépatiques ainsi qu'une augmentation du taux de cholestérol ont été constatées à la faible dose d'acénaphène (175 mg/kg/j). Les auteurs ont considéré que ces effets n'étaient pas néfastes. Ainsi, cette étude a permis de définir un NOAEL de 175 mg/kg/j pour des troubles hépatiques.

Facteur d'incertitude : Un facteur de 300 fut appliqué. Le détail des facteurs appliqués n'a pas été indiqué par l'ATSDR.

Calcul : $175 \text{ mg/kg/j} \times 1/300 = 0,58 \text{ mg/kg/j}$ (arrondi à 0,6 mg/kg/j)

⇒ **L'US EPA (IRIS)** propose une **RfD de $6 \cdot 10^{-2} \text{ mg/kg/j}$** (1994) pour une exposition chronique par voie orale à l'acénaphène.

Cette valeur a été également calculée à partir des données de l'étude de l'US EPA de 1989. Un NOAEL de 175 mg/kg/j a été retenu chez les souris CD-1 pour des effets hépatiques.

Facteur d'incertitude : Un facteur d'incertitude de 3000 fut appliqué. Un facteur 10 pour la variabilité interspèce, un facteur 10 pour la variabilité au sein de la population humaine, un facteur 10 pour l'extrapolation de données subchroniques en données chroniques et un facteur 3 pour le manque de données sur la reproduction et le développement.

Calcul : $175 \text{ mg/kg/j} \times 1/3000 = 0,058 \text{ mg/kg/j}$ (arrondi à $6 \cdot 10^{-2} \text{ mg/kg/j}$)

2) L'anthracène

Valeurs toxicologiques de référence

Trois VTR par voie orale pour des expositions chroniques ou subchroniques ont été proposées, par l'US EPA, par l'ATSDR et par le RIVM.

Justification scientifique des valeurs toxicologiques de référence

⇒ **L'US EPA (IRIS)** propose une **RfD de 0,3 mg/kg/j** (1993) pour une exposition chronique par voie orale à l'anthracène.

Cette valeur a été établie à partir d'une étude expérimentale réalisée chez la souris CD-1 (ICR) BR (US EPA, 1989). Les animaux mâles et femelles ont été exposés à l'anthracène, par gavage, aux doses de 0, 250, 500 et 1000 mg/kg/j pendant au moins 90 jours. Les effets étudiés sont la mortalité, les signes cliniques, le poids corporel, la consommation de nourriture, des troubles de la vision, l'hématologie, les poids des différents organes et l'histopathologie de ces organes. Dans cette étude aucun effet n'est observé même pour la dose la plus élevée. Un NOAEL de 1000 mg/kg/j a donc été défini.

Facteurs d'incertitude : Un facteur de 3000 fut appliqué. Un facteur 10 pour la variabilité inter-espèces, un facteur 10 pour la variabilité intra-espèces et un facteur 30 pour tenir compte à la fois de l'extrapolation d'une exposition subchronique à une exposition chronique et de l'absence de données sur le développement et la reproduction sur une deuxième espèce.

$$\text{Calcul : } 1000 \times 1/3000 = 0,33 \text{ mg/kg/j} = (\text{arrondi à } 0,3 \text{ mg/kg/j})$$

⇒ **L'ATSDR** a établi un **MRL de 10 mg/kg/j** pour une exposition subchronique par voie orale à l'anthracène (1995).

Afin d'établir cette valeur, l'ATSDR a retenu la même étude critique que celle retenue par l'US EPA en 1993 c'est à dire l'étude de l'US EPA, 1989 dans laquelle les souris mâles et femelles ont été exposées à 0, 250, 500 et à 1000 mg/kg/j d'anthracène pendant au moins 90 jours. L'effet critique retenu est l'atteinte hépatique et un NOAEL de 1000 mg/kg/j a été établi.

Facteurs d'incertitude : un facteur de 100 a été appliqué. Un facteur de 10 pour la variabilité inter-espèces et à un facteur de 10 pour la variabilité intra-espèces.

$$\text{Calcul : } 1000 \times 1/100 = 10 \text{ mg/kg/j}$$

⇒ **Le RIVM** a établi un **TDI de $4 \cdot 10^{-2}$ mg/kg/p.c/j** pour une exposition chronique par voie orale à l'anthracène (1999-2000) (Baars *et al.*, 2001).

Cette valeur a été élaborée pour les hydrocarbures aromatiques polycycliques comportant de 10 à 16 carbones et qui ne sont pas considérés comme cancérigènes (Baars *et al.*, 2001). Ces substances sont l'anthracène, le fluorène, le naphthalène et le phénanthrène.

La méthodologie ayant conduit à cette valeur (et aussi à celles correspondant à d'autres fractions du pétrole) est issue des travaux réalisés en 1997 par le TPHCWG (Total Petroleum Hydrocarbons Criteria Working Group) (TPHCWG, 1997a, b). Brièvement, afin d'évaluer le risque induit par le pétrole, 7 fractions indépendantes ont été distinguées, 4 fractions aliphatiques et 3 aromatiques. Dans la fraction aromatique comportant des hydrocarbures aromatiques polycycliques constitués de 10 à 16 carbones, 77 substances ont été identifiées. Des RfD ont été établies pour 8 de ces substances. Ces RfD sont comprises entre 0,03 et 0,3 mg/kg/j. Quatre substances présentent une RfD de 0,04 mg/kg/j et seules 2 substances (fluorène et le mélange naphthalène/méthyl-naphthalènes) ont une RfD de 0,03 mg/kg/j. Une RfD de 0,04 mg/kg/j a été considérée par le TPHCWG comme appropriée en tant que valeur seuil pour les effets non cancérogènes induits par la fraction aromatique comportant des HAPs constitués de 10 à 16 carbones. Cette valeur a été retenue par le RIVM pour chaque HAP non cancérigène comportant entre 10 et 16 carbones.

3) Le benzo[g,h,i]pérylène

Valeurs toxicologiques de référence

Une seule VTR établie par le RIVM est disponible pour une exposition chronique par voie orale au benzo[g,h,i]pérylène.

Justification scientifique des valeurs toxicologiques de référence

⇒ **Le RIVM** a établi un **TDI de $3 \cdot 10^{-2}$ mg/kg/p.c/j** pour une exposition chronique par voie orale au benzo[g,h,i]pérylène (1999-2000) (Baars *et al.*, 2001).

Cette valeur a été élaborée pour les hydrocarbures aromatiques polycycliques comportant de 17 à 35 carbones et qui ne sont pas considérés comme cancérigènes (Baars *et al.*, 2001).

La méthodologie ayant conduit à cette valeur de risque (et aussi à celles correspondant à d'autres fractions du pétrole) est issue des travaux réalisés en 1997 par le TPHCWG (Total Petroleum Hydrocarbons Criteria Working Group) (TPHCWG, 1997a, b). Pour la fraction aromatique comportant des HAPs constitués de 17 à 35 carbones, aucune RfD ni de données permettant d'élaborer des valeurs seuils pour des effets non cancérigènes n'est disponible. Le TPHCWG considère que la RfD élaborée pour le pyrène représente le mieux la RfD de la fraction aromatique comportant des HAPs constitués de 17 à 35 carbones. Le RIVM attribue cette valeur de 0,03 mg/kg/j à chaque HAP non cancérigène comportant de 17 à 35 carbones.

4) Le fluoranthène

Deux VTR par voie orale ont été proposées, l'une par l'ATSDR et l'autre par l'US EPA.

Justification scientifique des valeurs toxicologiques de référence

⇒ **L'ATSDR** (1995) propose un **MRL de 0,4 mg/kg/j** pour une exposition subchronique par voie **orale** au fluoranthène.

Cette valeur a été établie à partir de l'étude de l'US EPA, 1988 dans laquelle 4 groupes de souris CD-1 (20 souris par groupe) ont été exposés par voie orale (gavage) à 0, 125, 250 ou à 500 mg/kg/j de fluoranthène pendant 90 jours. La consommation de nourriture, le poids des souris et de certains organes ainsi que les paramètres hématologiques et la mortalité ont été étudiés. Un LOAEL de 125 mg/kg/j a été calculé chez les souris mâles pour une augmentation relative du poids du foie. Ce LOAEL a permis de calculer un MRL de 0,4 mg/kg/j pour le fluoranthène.

Facteur d'incertitude : Un facteur d'incertitude de 300 a été appliqué. Un facteur 3 pour l'utilisation d'un LOAEL, un facteur 10 pour la transposition des données animales à l'homme et un facteur 10 pour la variabilité au sein de la population humaine.

Calcul : $125 \text{ mg/kg/j} \times 1/300 = 0,41 \text{ mg/kg/j}$ (arrondi 0,4 mg/kg/j)

⇒ **L'US EPA (IRIS)** (1993) propose **une RfD de 4×10^{-2} mg/kg/j** pour une exposition **chronique** par **voie orale** au fluoranthène.

Pour établir cette valeur, l'US EPA s'est également appuyée sur l'étude de l'US EPA en 1988 dans laquelle les souris mâles et femelles ont été exposées, par gavage, à 0, 125, 250 ou à 500 mg/kg/j de fluoranthène pendant 13 semaines. Un NOAEL de 125 mg/kg/j a été établi pour des troubles rénaux, hépatiques et hématologiques alors qu'un LOAEL de 250 mg/kg/j a été défini pour les mêmes effets. L'US EPA a retenu le NOAEL de 125 mg/kg/j pour calculer la RfD de 4×10^{-2} mg/kg/j.

Facteur d'incertitude : Un facteur d'incertitude de 3000 fut appliqué. Un facteur 10 pour la transposition des données animales à l'homme, un facteur 10 pour la variabilité au sein de la population humaine et un facteur 30 pour la transposition de données subchroniques à des données chroniques, pour le manque de données concernant la reproduction et le développement et pour le fait que les études expérimentales ont été réalisées chez une seule espèce.

$$\text{Calcul : } 125 \text{ mg/kg/j} \times 1/3000 = 4,16 \times 10^{-2} \text{ mg/kg/j (arrondi à } 4 \times 10^{-2}\text{)}$$

5) Le fluorène

Valeurs toxicologiques de référence

Trois VTR par voie orale ont respectivement été établies par l'US EPA (IRIS), par l'ATSDR et par le RIVM.

Justification scientifique des valeurs toxicologiques de référence

⇒ **L'US EPA (IRIS) (1990) propose une RfD de 4×10^{-2} mg/kg/jour pour une exposition chronique par voie orale au fluorène.**

Cette valeur a été établie à partir de l'étude de l'US EPA, 1989 dans laquelle des souris CD-1 (25 souris/sexe/groupe) ont été exposées, par gavage, à 0, 125, 250 ou à 500 mg/kg/jour de fluorène, pendant 13 semaines. Un NOAEL de 125 mg/kg/jour fut établi pour des effets hématologiques et pour une diminution du poids du foie et de la rate. Le NOAEL de 125 mg/kg/jour a permis de calculer une RfD de 4×10^{-2} mg/kg/jour.

Facteur d'incertitude : Un facteur d'incertitude de 3000 fut appliqué. Un facteur 10 pour l'extrapolation de données subchroniques à des données chroniques, un facteur 10 pour l'extrapolation des données animales à l'homme, un facteur 10 pour la variabilité au sein de la population humaine et un facteur 3 pour le manque de données chez plusieurs espèces animales.

$$\text{Calcul : } 125 \text{ mg/kg/j} \times 1/3000 = 0,041 \text{ mg/kg/j (arrondi à } 4 \times 10^{-2} \text{ mg/kg/j)}$$

⇒ **L'ATSDR (1995) propose un MRL de 0,4 mg/kg/jour pour une exposition subchronique par voie orale au fluorène.**

Cette valeur a été établie à partir d'une étude réalisée chez des souris CD-1 (25 souris/sexe/groupe) exposées, par gavage, à 0, 125, 250 ou à 500 mg/kg/jour de fluorène, pendant 13 semaines (US EPA, 1989). Un NOAEL de 125 mg/kg/jour fut établi pour des effets hématologiques et pour une diminution du poids du foie et de la rate. Il faut noter toutefois, que la dose de 125 mg/kg/j de fluorène induit chez les souris mâles et femelles une diminution du nombre d'érythrocytes et de la concentration d'hémoglobine. Ces diminutions ne sont pas significatives et ne sont donc pas prises en compte par l'US EPA. Par contre, l'ATSDR prend en compte ces diminutions et établit un LOAEL de 125 mg/kg/j pour le fluorène.

Facteur d'incertitude : Un facteur de 300 fut appliqué. Un facteur 10 pour l'extrapolation de données animales à l'homme, un facteur 10 pour la variabilité au sein de la population humaine et un facteur 3 pour le manque de NOAEL.

Calcul : $125 \text{ mg/kg/j} \times 1/300 = 0,41 \text{ mg/kg/j}$ (arrondi à 0,4 mg/kg/j)

⇒ Le RIVM propose un **TDI de $4 \cdot 10^{-2} \text{ mg/kg/p.c/j}$** pour une exposition **chronique par voie orale au fluorène** (1999-2000) (Baars *et al.*, 2001).

Comme pour l'anthracène, la valeur établie pour le fluorène a été élaborée pour les hydrocarbures aromatiques polycycliques comportant de 10 à 16 carbones et qui ne sont pas considérés comme cancérogènes (Baars *et al.*, 2001). La méthodologie ayant conduit à cette valeur de risque (et aussi à celles correspondant à d'autres fractions du pétrole) est issue des travaux réalisés en 1997 par le TPHCWG (Total Petroleum Hydrocarbons Criteria Working Group) (TPHCWG, 1997a, b) et est brièvement indiquée dans ce document pour l'anthracène.

6) Le naphthalène

Valeurs toxicologiques de référence

Trois VTR ont été établies pour une exposition par voie orale au naphthalène (ATSDR, US EPA, RIVM) et 2 pour une exposition par voie respiratoire (ATSDR, US EPA).

Justification scientifique des valeurs toxicologiques de référence

⇒ L'ATSDR propose un **MRL de 0,02 mg/kg/jour** pour une exposition **subchronique par voie orale au naphthalène** (1995).

Cette valeur est basée sur un LOAEL de 5,3 mg/kg/jour établi pour une diminution de l'activité de l'hydroxylase benzo[a]pyrène chez les souris CD-1 mâle exposées pendant 90 jours au naphthalène mais également pour une diminution du taux d'urée azoté présent dans le sang chez les souris CD-1 femelles (Shopp *et al.*, 1984). Ces deux LOAEL ont servi à calculer un MRL de 0,02 mg/kg/jour pour des expositions subchroniques par voie orale au naphthalène.

Facteur d'incertitude : Un facteur de 300 fut appliqué. Un facteur 3 car la valeur est basée sur un LOAEL, un facteur 10 pour l'extrapolation des données animales à l'homme et un facteur 10 pour la variabilité au sein de la population humaine.

Calcul : $5,3 \text{ mg/kg/j} \times 1/300 = 0,018 \text{ mg/kg/jour}$ (arrondi à 0,02 mg/kg/j)

⇒ L'US EPA (IRIS) propose un **RfD de $2 \times 10^{-2} \text{ mg/kg/jour}$** pour une exposition **chronique par voie orale** au naphthalène (1998).

Cette valeur a été calculée à partir d'une étude réalisée sur les rats exposés de façon subchronique et par voie orale au naphthalène. L'étude de Battelle *et al.*, 1980 a établi un NOAEL de 71 mg/kg/jour (ajusté au temps d'exposition) pour une baisse de 10 % du poids corporel chez les rats mâles exposés, par gavage, au naphthalène pendant 90 jours.

Facteur d'incertitude : Un facteur d'incertitude de 3000 fut appliqué. Un facteur 10 pour l'extrapolation des données animales à l'homme, un facteur 10 afin de protéger la population sensible au naphthalène, un facteur 10 pour l'extrapolation des données subchroniques aux données chroniques et un facteur 3 pour le manque d'études chroniques par voie orale et pour le manque d'études sur la reproduction chez la seconde génération.

Calcul : $71 \text{ mg/kg/j} \times 1/3000 = 0,023 \text{ mg /kg/jour}$ (arrondi à 0,02 mg/kg/jour)

⇒ **Le RIVM propose un TDI de $4 \cdot 10^{-2} \text{ mg/kg/p.c/j}$ pour une exposition chronique par voie orale au naphthalène (1999-2000) (Baars *et al.*, 2001).**

Comme pour l'anthracène, la valeur établie pour le naphthalène a été élaborée pour les hydrocarbures aromatiques polycycliques comportant de 10 à 16 carbones et qui ne sont pas considérés comme cancérigènes (Baars *et al.*, 2001).

La méthodologie ayant conduit à cette valeur de risque (et aussi à celles correspondant à d'autres fractions du pétrole) est issue des travaux réalisés en 1997 par le TPHCWG (Total Petroleum Hydrocarbons Criteria Working Group) (TPHCWG, 1997a, b) et est brièvement indiquée dans ce document, page 42.

⇒ **L'ATSDR propose un MRL de 0,002 ppm ($0,01 \text{ mg/m}^3$) pour une exposition subchronique par inhalation de naphthalène (1995).**

Cette valeur a été calculée suite à une inflammation chronique et à une hyperplasie du poumon ainsi qu'à une inflammation et une métaplasie des voies respiratoires observées chez des souris exposées à 10 ppm de naphthalène pendant 2 ans (6 heures par jour, 5 jours par semaine) (NTP, 1992). Ce LOAEL a servi à calculer un MRL de 0,002 ppm pour des expositions chroniques aux vapeurs de naphthalène.

Facteur d'incertitude : Un facteur de 1000 fut appliqué. Un facteur 10 car la valeur utilisée est un LOAEL, un facteur 10 pour l'extrapolation de données animales à l'homme et un facteur 10 pour la variabilité au sein de la population humaine.

Calcul : $10 \text{ ppm} \times 6/24 \times 1/1000 = 0,0025 \text{ ppm}$ (arrondi à 0,002 ppm)

⇒ **L'US EPA (IRIS) propose une RfC de $3 \times 10^{-3} \text{ mg/m}^3$ pour une exposition chronique par voie respiratoire au naphthalène (1998).**

Le NTP, 1992 propose un LOAEL ajusté (HEC – Human Exposure Concentration) de $9,3 \text{ mg/m}^3$ pour une hyperplasie de l'épithélium respiratoire et une métaplasie de l'épithélium olfactif chez les souris B6C3F1. Ce LOAEL a été utilisé par l'US EPA pour calculer une RfC de $3 \times 10^{-3} \text{ mg/m}^3$ pour une exposition chronique par voie respiratoire au naphthalène.

Facteur d'incertitude : Un facteur de 3000 fut appliqué. Un facteur 10 pour l'extrapolation des données animales à l'homme, un facteur 10 afin de protéger la population sensible au naphthalène, un facteur 10 pour l'extrapolation d'un LOAEL vers un NOAEL et un facteur 3 pour le manque de données.

Calcul : $9,3 \text{ mg/m}^3 \times 1/3000 = 0,0031 \text{ mg/m}^3$ (arrondi à $3 \cdot 10^{-3} \text{ mg/m}^3$)

7) Le phénanthrène

Valeurs toxicologiques de référence

Une seule VTR établie par le RIVM est disponible pour une exposition chronique par voie orale au phénanthrène.

Justification scientifique de la valeur toxicologique de référence

⇒ **Le RIVM propose un TDI de $4 \cdot 10^{-2}$ mg/kg/p.c/j pour une exposition chronique par voie orale au phénanthrène (1999-2000) (Baars *et al.*, 2001).**

Comme pour l'anthracène, la valeur établie pour le phénanthrène a été élaborée pour les hydrocarbures aromatiques polycycliques comportant de 10 à 16 carbones et qui ne sont pas considérés comme cancérogènes (Baars *et al.*, 2001).

La méthodologie ayant conduit à cette valeur de risque (et aussi à celles correspondant à d'autres fractions du pétrole) est issue des travaux réalisés en 1997 par le TPHCWG (Total Petroleum Hydrocarbons Criteria Working Group) (TPHCWG, 1997a, b) et est brièvement indiquée dans ce document, page 42.

8) Le pyrène

Valeurs toxicologiques de référence

Une seule VTR a été établie par l'US EPA pour des effets systémiques induits par une exposition par voie orale au pyrène.

Justification scientifique de la valeur toxicologique de référence

⇒ **L'US EPA (IRIS) propose une RfD de $3 \cdot 10^{-2}$ mg/kg/j pour une exposition chronique par voie orale au pyrène (1993).**

Cette valeur a été établie à partir de l'étude expérimentale de US EPA (1989). Dans cette étude des souris CD-1 (20 souris par lot et par sexe) ont été exposées, par gavage, aux doses de 0, 75, 125, ou 250 mg/kg/j de pyrène pendant 13 semaines. Le pyrène est présent dans une solution d'huile de maïs. L'effet critique retenu est une pathologie rénale tubulaire et une diminution pondérale des reins. De cette étude, un NOAEL de 75 mg/kg/j a été défini.

Facteurs d'incertitude : Un facteur de 3000 fut appliqué. Un facteur 10 pour l'extrapolation d'une exposition subchronique à une exposition chronique, un facteur 10 pour l'extrapolation des données animales à l'homme, un facteur 10 pour la variabilité intra-espèce et un facteur 3 pour prendre en compte le manque de données sur la reproduction et le développement.

Calcul : $75 \times 1/3000 = 0,025$ mg/kg/j (arrondi à $3 \cdot 10^{-2}$ mg/kg/j)

En conclusion, des VTR pour des effets systémiques, non cancérigènes, ont été établies pour 8 HAPs, **l'acénaphène, l'anthracène, le benzo[g,h,i]pérylène, le fluoranthène, le fluorène, le naphthalène, le phénanthrène et le pyrène.**

Compte tenu que, pour ces 8 HAPs, l'ATSDR a établi des VTR pour des expositions subchroniques, et l'US EPA des VTR pour des expositions chroniques, il est préférable de choisir la VTR la mieux adaptée à la durée d'exposition. Les TDI proposés par le RIVM ont été élaborés pour un ensemble de HAPs (fractions de HAPs non cancérigènes présents dans le pétrole et comportant entre 10 et 16 carbones ou entre 17 et 35 carbones) et non pour un HAP spécifique. Dans ce cas, si la seule VTR disponible est celle proposée par le RIVM, il appartient aux évaluateurs de risques de prendre la décision d'utiliser cette valeur et de justifier leur choix.

V. PROPOSITIONS DE L'INERIS

Ce rapport a été examiné et discuté avec le conseiller scientifique de la Direction des Risques Chroniques de l'INERIS (M. Nominé), quelques évaluateurs de risques de l'INERIS et avec des experts extérieurs à l'INERIS : le Dr Alain Baert, B. Hervé-Bazin et le Pr J.M. Haguenoer.

Aussi, les propositions INERIS résultent d'un long débat entre ces différents experts. Tout au long du document, elles sont présentées et discutées avec transparence. Les points critiques sont exposés. Ce document doit guider les évaluateurs de risques dans leurs choix de VTR relatifs aux HAPs en disposant d'un ensemble de données scientifiques dans un domaine particulièrement complexe.

Les propositions de l'INERIS sont les suivantes :

- **Pour les effets cancérogènes**

- Pour une exposition par voie orale à un mélange de HAPs, l'INERIS propose d'utiliser l'approche substance par substance (FET), car malgré les inconvénients que présente cette approche (voir précédemment), elle est standardisée et permet d'évaluer le risque induit par tous les types de mélanges. De plus, l'approche par mélanges (approche par comparaison des potentiels toxiques des mélanges analogues et utilisation du benzo[a]pyrène comme indicateur d'un mélange) a été essentiellement élaborée dans le cas d'une exposition par inhalation.

Concernant le choix de la valeur d'excès de risque unitaire par voie orale pour le benzo[a]pyrène, **l'INERIS appuie le choix de l'AFSSA et propose de retenir l'ERU_o établi par le RIVM soit une dose virtuellement sûre de 5 ng/kg p.c/j pour un excès de risque de cancer de $1 \cdot 10^{-6}$, ce qui correspond à un ERU_o de $0,2 \text{ (mg/kg/j)}^{-1}$.** L'étude critique choisie par le RIVM est de bonne qualité et le modèle mathématique utilisé est bien adapté.

- Pour une exposition par inhalation à un mélange de HAPs, l'INERIS conseille de prendre en compte le seul ERU_i spécifique du benzo[a]pyrène, soit l'ERU_i de $1,1 \cdot 10^{-3} \text{ (}\mu\text{g/m}^3\text{)}^{-1}$ proposé par l'OEHHA et de lui appliquer les FET.

Dans le cas où une analyse du mélange de HAPs est réalisée et que le profil de ce mélange est similaire à celui de l'étude critique retenue par l'OMS, il est plus approprié de retenir, sans application des FET, la valeur de $8,7 \cdot 10^{-2} \text{ (}\mu\text{g/m}^3\text{)}^{-1}$ proposée par l'OMS. (Le benzo[a]pyrène est alors considéré comme un indicateur d'un mélange de HAPs issu de cokeries). Cependant, ce cas est rarement rencontré en raison de la forte variabilité de la composition des mélanges en HAPs, même issus d'émissions de cokeries.

Enfin, il convient de remarquer que compte tenu des incertitudes liées à l'établissement de ces valeurs, la valeur de l'OMS ($8,7 \cdot 10^{-2} \text{ (}\mu\text{g/m}^3\text{)}^{-1}$) n'est pas significativement différente de celle proposée par l'OEHHA ($1,1 \cdot 10^{-3} \text{ (}\mu\text{g/m}^3\text{)}^{-1}$).

- En ce qui concerne le choix parmi les différentes tables de FET actuellement disponibles, l'INERIS propose d'utiliser celle établie par Nisbet et LaGoy en 1992 en attribuant au dibenzo[a,h]anthracène un FET de 1 au lieu de 5. La faiblesse des arguments retenus par l'US EPA et par l'IARC / CIRC pour le classement du naphthalène (classe C par l'US EPA en 1998 et groupe 2B par l'IARC / CIRC) conduit à maintenir pour le

naphtalène la proposition de Nisbet et LaGoy, c'est à dire un FET de 0,001. Cette proposition est valable aussi bien pour une exposition par voie orale que par inhalation.

- **Pour les effets non cancérogènes à seuil**

Des VTR pour des effets systémiques, non cancérogènes, ont été établies pour 8 HAPs : **l'acénaphène, l'anthracène, le benzo[g,h,i]pérylène, le fluoranthène, le fluorène, le naphtalène, le phénanthrène et le pyrène.**

Compte tenu que pour ces 8 HAPs, l'ATSDR a établi des VTR pour des expositions subchroniques et l'US EPA des VTR pour des expositions chroniques, il est préférable de choisir la Valeur Toxicologique de Référence en fonction de la durée de l'exposition. Les TDI proposés par le RIVM ont été élaborés pour un ensemble de HAPs (fractions de HAPs non cancérogènes présents dans le pétrole et comportant entre 10 et 16 carbones ou entre 17 et 35 carbones) et non pour un HAP spécifique. Dans ce cas, si la seule VTR disponible est celle proposée par le RIVM, il appartient aux évaluateurs de risques de prendre la décision d'utiliser cette valeur et de justifier leur choix.

VI. BIBLIOGRAPHIE

AFSSA (2003) - Avis de l'AFSSA relatif à une demande d'avis sur l'évaluation des risques présentés par le benzo[a]pyrène B[a]P et par d'autres hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), présents dans diverses denrées ou dans certaines huiles végétales, ainsi que sur les niveaux de concentration en HAP dans les denrées au-delà desquels des problèmes de santé risquent de se poser agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments. Saisine n°2000-SA-0005. www.afssa.fr.

Albert R.E., Lewtas J., Nesnow S., Thorslund T.W. and Anderson E. (1983) - Comparative potency method for cancer risk assessment: Application to diesel particulate emissions. *Risk Anal*, **3**, 107-117.

ATSDR (1995) - Toxicological profiles for Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs). Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, GA: U.S department of Health and Human Services, Public Health Services. <http://www.atsdr.cdc.gov/toxpro2.html>.

Baars A.J., Theelen R.M.C., Janssen P.J.C.M., Hesse J.M., van Apeldoorn M.E., Meijerink M.C.M., Verdam L. and Zeilmaker M.J. (2001) - Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels RIVM, Rijnsinstituut voor volksgezondheid en milieu. Report 711 701 025.

Battelle (1980) - Subchronic toxicity study: naphthalene (C52904), B6C3F1 mice National Toxicology Program, Research Triangle park, NC, by Battelle's Columbus Laboratories. Columbus, OH. Report to U.S. Department of Health and Human Services.

Bingham E. and Falk H.L. (1969) - Environmental carcinogens. The modifying effect of cocarcinogens on the threshold response. *Arch Environ Health*, **19**, 6, 779-783.

Bostrom C.E., Gerde P., Hanberg A., Jernstrom B., Johansson C., Kyrklund T., Rannug A., Tornqvist M., Victorin K. and Westerholm R. (2002) - Cancer risk assessment, indicators, and guidelines for polycyclic aromatic hydrocarbons in the ambient air. *Environ Health Perspect*, **110**, Suppl 3, 451-488.

Brune H., Deutsch-Wenzel R.P., Habs M., Ivankovic S. and Schmahl D. (1981) - Investigation of the tumorigenic response to benzo(a)pyrene in aqueous caffeine solution applied orally to Sprague-Dawley rats. *J Cancer Res Clin Oncol*, **102**, 2, 153-157.

Bryan W.R. and Shimki M.B. (1943) - Quantitative analysis of dose-response data obtained with three carcinogenic hydrocarbons in strain C3H male mice. *J Natl Cancer Inst*, **3**, 503-531.

Chu M.M. and Chen C.W. (1984) Evaluation and estimation of potential carcinogenic risks of Polynuclear Aromatic Hydrocarbons. In: *Symposium on Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in the workplace*, Honolulu, HI, P. R. R. conference.

Clement (1988) - Comparative potency approach for estimating the cancer risk associated with exposure to mixtures of polycyclic aromatic hydrocarbons Clement Associated. Fairfax, VA. April 1988 125. Interim final report. N°68-02-4403, 125pp.

Collins J.F., Brown J.P., Dawson S.V. and Marty M.A. (1991) - Risk assessment for benzo[a]pyrene. *Regul Toxicol Pharmacol*, **13**, 2, 170-184.

Collins J.F., Brown J.P., Alexeeff G.V. and Salmon A.G. (1998) - Potency equivalency factors for some polycyclic aromatic hydrocarbons and polycyclic aromatic hydrocarbon derivatives. *Regul Toxicol Pharmacol*, **28**, 1, 45-54.

Culp S.J., Gaylor D.W., Sheldon W.G., Goldstein L.S. and Beland F.A. (1998) - A comparison of the tumors induced by coal tar and benzo[a]pyrene in a 2-year bioassay. *Carcinogenesis*, **19**, 1, 117-124.

- Deutsch-Wenzel R.P., Brune H., Grimmer G., Dettbarn G. and Misfeld J.** (1983) - Experimental studies in rat lungs on the carcinogenicity and dose-response relationships of eight frequently occurring environmental polycyclic aromatic hydrocarbons. *J Natl Cancer Inst*, **71**, 3, 539-544.
- Grover P.L. and Sims P.** (1968) - Enzyme-catalysed reactions of polycyclic hydrocarbons with deoxyribonucleic acid and protein in vitro. *Biochem J*, **110**, 1, 159-160.
- Habs M., Schmahl D. and Misfeld J.** (1980) - Local carcinogenicity of some environmentally relevant polycyclic aromatic hydrocarbons after lifelong topical application to mouse skin. *Arch Geschwulstforsch*, **50**, 3, 266-274.
- Hecht S.S., Loy M., Maronpot R.R. and Hoffman D.** (1976) - A study of chemical carcinogenesis: comparative carcinogenicity of 5-methylchrysene, benzo(a)pyrene and modified chrysenes. *Cancer Lett*, **1**, 147-154.
- Heinrich U.** (1995) Do PAH contribute to the lung tumor response in diesel engine exhaust-exposed rats? In: *15th symposium on polycyclic aromatic compounds chemistry, biology and environmental impact*, Belgirate, Italy, Ispra, Joint Research Centre European Commission, pp150.
- Hoffmann D. and Wynder E.L.** (1966) - Carcinogenic effect of dibenzopyrenes. *Z Krebsforsch*, **68**, 137-149 (in German).
- Hughes N.C. and Phillips D.H.** (1993) - 32P-postlabelling analysis of the covalent binding of benzo[ghi]perylene to DNA in vivo and in vitro. *Carcinogenesis*, **14**, 1, 127-133.
- IARC** (2002) - Some traditional herbal medicines, some mycotoxins, naphthalene and styrene. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Lyon, IARC Press, vol 82
- Kalberlah F., Frijus-Plessen N. and Hassauer M.** (1995) - Toxicological criteria for the risk assessment of polyaromatic hydrocarbons (PAH) in existing chemicals. Part 1: The use of equivalency factors. *Altlasten-Spektrum*, **5**, 231-237.
- Krewski D., Thorslund T. and Withey J.** (1989) - Carcinogenic risk assessment of complex mixtures. *Toxicol Ind Health*, **5**, 851-867.
- Kroese E.D., Muller J.J.A., Mohn G.R., Dortant P.M. and Wester P.W.** (2001) - Tumorigenic effects in Wistar rats orally administered benzo[a]pyrene for two years (gavage studies). Implications for human cancer risks associated with oral exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons National Institute of Public Health and the Environment. Bilthoven. RIVM, n° 658603 010.
- Larsen J.C. and Larsen P.B.** (1998) - Chemicals carcinogens. Air Pollution and Health. R. E. Hester and R. M. Harrison, pp. 33-56
- LaVoie E.J., Amin S., Hecht S.S., Furuya K. and Hoffmann D.** (1982) - Tumour initiating activity of dihydrodiols of benzo[b]fluoranthene, benzo[j]fluoranthene, and benzo[k]fluoranthene. *Carcinogenesis*, **3**, 1, 49-52.
- Lewtas J.** (1985a) - Development of a comparative potency method for cancer risk assessment of complex mixtures using short-term in vivo and in vitro bioassays. *Toxicol Ind Health*, **4**, 193-203.
- Lewtas J., and workplace: T.** (1985b) - Combustion emissions: Characterization and
- Malcolm H.M. and Dobson S.** (1994) - The calculation of an environmental assessment level (EAL) for atmospheric PAHs using relative potencies Department of the Environment. London 34 pp. Report No. DoE/HMIP/RR/94/041.
- McClure P. and Schoeny R.** (1995) Evaluation of a component-Based relative potency approach to cancer risk assessment for exposure to PAH. In: *15th symposium on polycyclic aromatic compounds chemistry, biology and environmental impact*, Belgirate, Italy.

- Miller J.A., Sandin R.B., Miller E.C. and Rush H.P.** (1955) - The carcinogenicity of compounds related to 2-acetylaminofluorene. II. Variations in the bridges and the 2-substituent. *Cancer Res*, **15**, 188-199.
- Muller P., Leece B. and Raha D.** (1995a) Estimated risk of cancer from exposure to PAH fractions of complex mixtures. In: *15th symposium on polycyclic aromatic compounds chemistry, biology and environmental impact, Belgirate, Italy*, Ispra, Joint Research Centre European Commission, pp159-160.
- Muller P., Leece B. and Raha D.** (1995b) - Dose-response assessment PAH Ministry of the Environment and Energy. Ottawa, Ontario 197 pp.
- Muller P., Leece B. and Raha D.** (1996) - Scientific criteria document for multimedia environmental standards development: Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH). Part 1. Dose response assessment. Ministry of the Environment and Energy. Ottawa, Ontario, 203 pp.
- Neal J. and Rigdon R.H.** (1967) - Gastric tumors in mice fed benzo(a)pyrene: a quantitative study. *Tex Rep Biol Med*, **25**, 4, 553-557.
- Nesnow S., Evans C., Stead A., Creason J., Slaga T.J. and Triplett L.L.** (1982a) - Skin carcinogenesis studies of emission extracts. Toxicological effects of emissions from diesel engines. Amsterdam, Elsevier. J. Lewtas, pp. 295-320
- Nesnow S., Triplett. L and Slaga T.J.** (1982b) - Comparative tumor-initiating activity of complex mixtures from environmental particulate emissions on Sencar mouse skin. *J Natl Cancer Inst*, **68**, 829-834.
- Nielsen T., Jorgensen H.E., Poulsen M., Palmgren Jensen F., Larsen J.C., Poulsen M., Jensen A.B., Schramm J. and Tonnesen J.** (1995) - Traffic PAH and other mutagens in air in Denmark, Miljøprojekt 285 Danish Environmental Protection Agency. Copenhagen.
- Nisbet I.C.T., Schneiderman M.A., Karch N.J. and Siegel D.M.** (1985) - Review and evaluation of the evidence for cancer associated with air pollution US Environmental Protection Agency, Research Triangle Park, North Carolina, 295 pp. NTIS/PB85-142016.
- Nisbet I.C.T. and LaGoy P.K.** (1992) - Toxic equivalency factors (TEFs) for polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs). *Reg Toxicol Pharmacol*, **16**, 290-300.
- NTP** (1992) - National Toxicology Program. Technical report series No. 410. Toxicology and carcinogenesis studies of naphthalene (CAS No. 91-20-3) (inhalation studies). Research Triangle Park. TER-91021.
- OEHHA** (1994) - Part B; Health hazard assessment. Benzo[a]pyrene as a toxic air contaminant, Air Resources Board and, Office of Environmental Health Hazard Assessment, California Environmental Protection Agency (Cal/EPA)
- OMS** (1996) - Guidelines for drinking-water quality. Geneva, World Health Organization, International Programme on chemical Safety 2nd
- OMS** (2000) - Air Quality Guidelines for Europe. World Health Organization. Copenhagen 2nd
- OMS IPCS** (1998) - Environmental Health Criteria n°202: Polycyclic aromatic hydrocarbons. World Health Organisation, International Programme on chemical Safety. <http://www.inchem.org/fullist.htm>.
- OPPTS** (1992) - PAH scoring exercise. Coordinated by the EPA office of pesticides, pollution, prevention and toxics.
- Pfeiffer E.H.** (1977) - Oncogenic interaction of carcinogenic and non-carcinogenic polycyclic aromatic hydrocarbons in mice. *IARC Sci Publ*, **16**, 69-77.
- Phi Phillips D.H., Grover P.L. and Sims P.** (1979) - A quantitative determination of the covalent binding of a series of polycyclic hydrocarbons to DNA in mouse skin. *Int J Cancer*, **23**, 2, 201-208.

- Pott F. and Heinrich U.** (1992) - Dust and dust components / polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH). Handbook of environmental medicine, Landsberg, Lech Ecomed mbH, (in German). H. E. Wichmann, H. W. Schlipkötter and G. Fülgraff, pp. pp 1-232nd
- Rabstein L.S., Peters R.L. and Spahn G.J.** (1973) - Spontaneous tumors and pathologic lesions in SWR-J mice. *J Natl Cancer Inst*, **50**, 3, 751-758.
- Rugen P.J., Stern C.D. and Lamm S.H.** (1989) - Comparative carcinogenicity of the PAHs as a basis for acceptable exposure levels (AELs) in drinking water. *Regul Toxicol Pharmacol*, **9**, 3, 273-283.
- Schmahl D., Schmidt K.G. and Habs M.** (1977) - Syncarcinogenic action of polycyclic hydrocarbons in automobile exhaust gas condensates. *IARC Sci Publ*, **16**, 53-59.
- SCF** (2002) - Opinion of the Scientific Committee on Food on the risks to human health of polycyclic aromatic hydrocarbons in food Scientific Committee on Food. SCF/CS/CNTM/PAH/29.
- Shopp G.M., White K.L., Holsapple M.P., Barnes D.W., Duke S.S., Anderson A.C., Condie L.W., Hayes J.R. and Borzelleca J.F.** (1984) - Naphthalene toxicity in CD-1 mice: General toxicology and immunotoxicology. *Fund Appl Toxicol*, **1984**, 4, 406-419.
- Takayama S., Ishikawa T., Nakajima H. and Sato S.** (1985) - Lung carcinoma induction in Syrian golden hamsters by intratracheal instillation of 1,6-dinitropyrene. *Jpn J Cancer Res*, **76**, 6, 457-461.
- Thorslund T.W., Charnley G. and Anderson E.L.** (1986) Innovative use of toxicological data to improve cost-effectiveness of waste cleanup. In, Presented at superfund'86: Management of uncontrolled waste sites. Washington, DC, December 1-3, 1986.
- TPHCWG** (1997a) - Selection of representative TPH fractions based on fate and transport considerations. Total petroleum Hydrocarbons Criteria Working Group. Amherst (MA), USA, Amherst Scientific Publishers, vol 3
- TPHCWG** (1997b) - Development of fraction specific reference doses (RfDs) and reference concentrations (RfCs) for total petroleum hydrocarbons. Total petroleum Hydrocarbons Criteria Working Group. Amherst (MA), USA, Amherst Scientific Publishers, vol 4
- US EPA** (1984) - Review and evaluation of the evidence for cancer associated with air pollution U.S. Environmental Protection Agency. Arlington. EPA-450/5-83-006R.
- US EPA** (1988) - Code of Federal Regulation US Environmental Protection Agency. 40 CFR 372.65. <http://www.epa.gov>.
- US EPA** (1989) - Acenaphthene U.S. Environmental Protection Agency. 40 CFR 261 App.VIII. <http://www.epa.gov/>.
- US EPA** (1989) - Mouse Oral Subchronic Toxicity of Pyrene. Study conducted by Toxicity Research Laboratories, Muskegon, MI for the Office of Solid Waste U.S. Environmental Protection Agency. Washington DC. 042-012. <http://www.epa.gov/epahome/search.html>.
- US EPA** (1989) - Mouse oral subchronic toxicity study. US Environmental Protection Agency. <http://www.epa.gov/ngispgm3/iris/subst/>.
- US EPA** (1989) - Subchronic toxicity in mice with anthracene Hazelton Laboratories America, Inc prepared for the Office of Solid Waste. Washington. <http://www.epa.gov/epahome/search.html>.
- US EPA** (1993) - Provisional guidance for quantitative risk assessment of polycyclic aromatic hydrocarbons U.S. Environmental Protection Agency. Cincinnati. EPA/600/R-93/089.
- US EPA (IRIS)** (1990) - Fluorene - Reference dose for chronic oral exposure (RfD). US Environmental Protection Agency - Integrated Risk Information System - Carcinogenicity Assessment for lifetime exposure. <http://www.epa.gov/ngispgm3/iris/>.
- US EPA (IRIS)** (1993) - Acenaphthene - Carcinogenicity Assessment for Lifetime Exposure. <http://www.epa.gov/ngispgm3/iris/subst/>.

US EPA (IRIS) (1993) - Anthracene - Oral RfD Assessment. U.S. Environmental Protection Agency - Integrated Risk Information System - Carcinogenicity Assessment for lifetime exposure. <http://www.epa.gov/ngispgm3/iris/subst/>.

US EPA (IRIS) (1993) - Fluoranthene - Reference dose for chronic oral exposure (RfD). US Environmental Protection Agency - Integrated Risk Information System - Carcinogenicity Assessment for lifetime exposure. <http://www.epa.gov/ngispgm3/iris/>.

US EPA (IRIS) (1993) - Pyrene - Reference dose for chronic oral exposure (RfD). US Environmental Protection Agency - Integrated Risk Information System - Carcinogenicity Assessment for lifetime exposure. <http://www.epa.gov/ngispgm3/iris/>.

US EPA (IRIS) (1994) - Acenaphthene - Reference dose for chronic oral exposure (RfD). <http://www.epa.gov/ngispgm3/iris/>.

US EPA (IRIS) (1994) - Benzo(a)Pyrene - Carcinogenicity Assessment for Lifetime Exposure. <http://www.epa.gov/ngispgm3/iris/subst/>.

US EPA (IRIS) (1998) - Naphthalene - Carcinogenicity Assessment for Lifetime Exposure. U.S. Environmental Protection Agency - Cincinnati. <http://www.epa.gov/ngispgm3/iris/subst/>.

US EPA (IRIS) (1998) - Naphthalene - Reference dose for chronic oral exposure (RfC). U.S. Environmental Protection Agency - Cincinnati. <http://www.epa.gov/ngispgm3/iris/subst/>.

US EPA (IRIS) (1998) - Naphthalene - Reference dose for chronic oral exposure (RfD). U.S. Environmental Protection Agency - Cincinnati. <http://www.epa.gov/ngispgm3/iris/subst/>.

Van-Duuren B.L., Sivak A., Segal A., Orris L. and Langseth L. (1966) - The tumor-promoting agents of tobacco leaf and tobacco smoke condensate. *J Natl Cancer Inst*, **37**, 4, 519-526.

Vermeire T.G., Van Apeldoorn M.E., De Fouwn J.C. and Janssen P.J.C.M. (1991) - Voorstel voor de humaan-toxicologische onderbouwing van C-(toetsings) waarden. RIVM, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiene. Bilthoven. n° 725201005.

Warshawsky D., Barkley W., Miller M.L., LaDow K. and Andringa A. (1992) - Comparative tumor-initiating ability of 7H-dibenzo(c,g)carbazole and dibenz(a,j)acridine in mouse skin. *Toxicology*, **71**, 3, 233-243.

Wenzel-Hartung R., Brune H., Grimmer G., Germann P., Timm J. and Wosniok W. (1990) - Evaluation of the carcinogenic potency of 4 environmental polycyclic aromatic compounds following intrapulmonary application in rats. *Exp Pathol*, **40**, 4, 221-227.

Wislocki P.G., Bagan E.S., Lu A.Y., Dooley K.L., Fu P.P., Han-Hsu H., Beland F.A. and Kadlubar F.F. (1986) - Tumorigenicity of nitrated derivatives of pyrene, benz[a]anthracene, chrysene and benzo[a]pyrene in the newborn mouse assay. *Carcinogenesis*, **7**, 8, 1317-1322.

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

VII. ANNEXES

ANNEXE I : Classification cancérigène des différents HAPs

Substances	UE	IARC	US EPA
Acridine orange	nc	3	
5-aminoacenaphène	nd	3	
2-aminoanthraquinone	nc	3	
Acenaphène	nc		
Acenaphthylène	nc		D
Anthanthrène	nc	3	
Anthracène	nc	3	D
Benz[a]acridine	nc	3	
Benz[c]acridine	nc	3	
Benz [a] anthracène	2	2A	B2
Benzo [b] fluoranthène	2	2B	B2
Benzo [j] fluoranthène	2	2B	B2
Benzo [g, h, i] fluoranthène	nc	3	D
Benzo [k] fluoranthène	2	2B	B2
Benzo [a] fluorène	nc	3	
Benzo [b] fluorène	nc	3	
Benzo [ghi] perylène	nc	3	D
Benzo [c] phénanthrène	nc	3	
Benzo [a] pyrène	2	2A	B2
Benzo [e] pyrène	2	3	C
Carbazole	nc	3	
Chrysène	2	3	B2
Coronène	nc	3	
Cyclopenta [cd] pyrène	nd	3	B2
Dibenz[a,h]acridine	nd	2B	
Dibenz[a,i]acridine	nd	2B	
7H-Dibenzo[c,g]carbazole	nc	2B	
Dibenz [a, c] anthracène	nc	3	
Dibenz [a, j] anthracène	nc	3	
Dibenz [a, h] anthracène	2		B2
Dibenzo [a, e] pyrène	nc	2B	B2
Dibenzo [a, h] pyrène	nc	2B	B2
Dibenzo [a, i] pyrène	nc	2B	B2
Dibenzo [a, l] pyrène	nc	2B	B2
Dibenzo [e, l] pyrène			D
Dibenzo [a, e] fluoranthène	nd	3	B2
Dibenzo [a, h] fluoranthène			B2
Dibenzo [a, i] fluoranthène			B2
Dibenzo [a, l] fluoranthène			B2
Dibenzo [h,r,s,t] pentaphène			3
3,7-dinitrofluoroanthène			3
3,9-dinitrofluoroanthène			3
1,3-dinitropyrène			3
Fluoranthène	nc	3	D
Fluorène	nc	3	D
Indeno [1, 2, 3-cd] pyrène	nc	2B	B2
1 - Methylchrysène	nc	3	
2 - Methylchrysène	nd	3	
3 - Methylchrysène	nd	3	
4 - Methylchrysène	nd	3	
5 - Methylchrysène	nd	2B	

Substances	UE	IARC	US EPA
6 - Methylchrysène	nc	3	
2-Methylfluoranthène	nd	3	
1-Méthylphénanthrène	nc	3	
1 - Méthophénanthrène	nc		
Naphtalène	nc	2B	C
1,5-Naphtalènediamine	3	3	
5-Nitroacénaphène	2	2B	
9-Nitroacénaphène		3	
9-Nitroantracène	nc	3	
7-Nitrobenz[a]anthracène	nd	3	
6-Nitrobenz[a]pyrène	nd	3	
3-Nitrofluoranthène	nd	3	
1-Nitronaphtalène	nc	3	
2-Nitronaphtalène	2	3	
3-Nitropérylène	nd	3	
1-Nitropyrène	nc	2B	
2-Nitropyrène	nd	3	
1,6-Dinitropyrène	nd	2B	
1,8-Dinitropyrène	nd	2B	
6-Nitrochrysène	nd	2B	
2-Nitrofluorène	nc	2B	
Pérylène	nc	3	
Phénanthrène	nc	3	D
N-Penyl-2-naphthylamine	3	3	
Pyrène	nc	3	D
Triphenylène	nc	3	

nc : non cancérigène
 nd : non déterminé

ANNEXE II : Classification proposée par l'Union Européenne, le CIRC / IARC et l'US EPA pour le caractère cancérigène d'un composé

↪ Classification de l'Union Européenne (JOCE L110A du 04/05/1993) :

- **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 du Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC/IARC/OMS) :

- **Groupe 1** : l'agent (ou le mélange) est cancérigène pour l'homme. Les circonstances d'exposition donnent lieu à des expositions qui sont cancérigènes 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. Les circonstances d'exposition donnent lieu à des expositions qui sont probablement cancérigènes pour l'homme
- **Groupe 2B** : l'agent (ou le mélange) pourrait être cancérigène pour l'homme. Les circonstances d'exposition donnent lieu à des expositions qui sont possiblement cancérigènes 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** : cancérigène possible 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.

ANNEXE III : Récapitulatif des différentes tables de FET. La voie d'exposition pour laquelle ces FET peuvent être utilisés est indiquée ainsi que les types d'articles et les modèles mathématiques utilisés pour établir ces tables.

Tables de FET	HAPs concernés	Voie d'exposition	Types d'articles retenus	Modèle mathématique
US EPA, 1984	Acénaphène, acénaphylène, anthracène, benz[a]anthracène, benzo[a]pyrène, benzo[b]fluoranthène, benzo[g,h,i]perylène, benzo[k]fluoranthène, chrysène, dibenz[a,h]anthracène, fluoranthène, fluorène, naphthalène, phénanthrène, pyrène	Orale, pulmonaire et cutanée	ND	ND
Chu et Chen, 1984	Benz[a]anthracène, benzo[a]pyrène, benzo[b]fluoranthène, benzo[k]fluoranthène, chrysène, dibenz[a,h]anthracène, indéno[1,2,3-cd]pyrène	Orale, pulmonaire et cutanée	Articles étudiant différents types d'exposition incluant les implants pulmonaires (rats) et l'application cutanée (souris).	ND
Clement, 1988	Anthracène, benz[a]anthracène, benzo[g,h,i]perylène, benzo[a]pyrène, benzo[b]fluoranthène, benzo[k]fluoranthène, chrysène, dibenz[a,h]anthracène, indéno[1,2,3-cd]pyrène, pyrène	Orale, pulmonaire et cutanée	Articles étudiant différents types d'exposition incluant les implants pulmonaires (rats), et l'application cutanée (souris).	Modèle mathématique d'extrapolation linéaire à de faibles doses et à 2 étapes.
Krewski <i>et al.</i> , 1989	Anthanthrène, benz[a]anthracène, benzo[a]pyrène, benzo[b]fluoranthène, benzo[e]pyrène, benzo[g,h,i]perylène, benzo[k]fluoranthène, chrysène, cyclopenta[c,d]pyrène, dibenz[a,h]anthracène, indéno[1,2,3-cd]pyrène, pyrène	Orale, pulmonaire et cutanée	Revue de plusieurs publications (non indiquées par les auteurs de la table)	Modèle naissance-mort à 2 étapes.

Tables de FET	HAPs concernés	Voie d'exposition	Types d'articles retenus	Modèle mathématique
Nisbet et LaGoy, 1992	Acénaphytène, acénaphtylène, anthracène, benz[a]anthracène, benzo[a]pyrène, benzo[b]fluoranthène, benzo[g,h,i]perylène, benzo[k]fluoranthène, chrysène, cyclopenta[c,d]pyrène, dibenz[a,h]anthracène, fluoranthène, fluorène, indéno[1,2,3-cd]pyrène, naphthalène, phénanthrène, pyrène	Orale, pulmonaire et cutanée	Articles étudiant différents types d'exposition incluant les implants pulmonaires (rats), l'application cutanée (souris), l'injection subcutanée (souris) et les expositions <i>in-vitro</i>	Modèle mathématique d'extrapolation linéaire à de faibles doses et à 2 étapes.
US EPA, 1993	Benz[a]anthracène, benzo[a]pyrène, benzo[b]fluoranthène, benzo[k]fluoranthène, chrysène, dibenz[a,h]anthracène, indéno[1,2,3-cd]pyrène,	Orale et cutanée	Articles traitant du développement du cancer après applications répétées de HAPs sur la peau des souris	Modèle mathématique d'extrapolation linéaire à de faibles doses et à 2 étapes.
Malcom et Dobson, 1995	Acénaphytène, acénaphtylène, anthracène, benz[a]anthracène, benzo[a]pyrène, benzo[e]pyrène, benzo[b]fluoranthène, benzo[g,h,i]perylène, benzo[j]fluoranthène, benzo[k]fluoranthène, chrysène, coronène, cyclopenta[c,d]pyrène, dibenz[a,c]anthracène, dibenz[a,h]anthracène, fluoranthène, fluorène, indéno[1,2,3-cd]pyrène, naphthalène, perylène, phénanthrène, pyrène	Orale, pulmonaire et cutanée	Revue de la littérature. Prise en compte de certaines tables et de certaines listes de valeurs établies à partir d'une seule étude. Les valeurs TEF les plus élevées ont été retenues	/
McClure et Schoney, 1995	benz[a]anthracène, benzo[a]pyrène, benzo[b]fluoranthène, benzo[j]fluoranthène, benzo[k]fluoranthène, le chrysène, cyclopenta[c,d]pyrène, dibenzo[a,e]pyrène, dibenzo[a,l]pyrène, dibenzo[a,h]pyrène, dibenzo[a,i]pyrène et indéno[1,2,3-cd]perylène	Orale, pulmonaire et cutanée	Prise en compte des articles où les HAPs ont été administrés par voie cutanée ou par injection parentérale (non indiqués par les auteurs)	Modèle linéaire à plusieurs étapes

Tables de FET	HAPs concernés	Voie d'exposition	Types d'articles retenus	Modèle mathématique
<p>Kalberlah <i>et al.</i>, 1995</p> <p>Basée sur l'étude du bureau des pesticides</p>	<p>Acénaphthène, acénaphthylène, anthracène, benz[a]anthracène, benzo[a]pyrène, benzo[b]fluoranthène, benzo[g,h,i]perylène, benzo[j]fluoranthène, benzo[k]fluoranthène, chrysène, fluoranthène, fluorène, indéno[1,2,3-cd]pyrène, phénanthrène, pyrène</p>	<p>Orale, pulmonaire et cutanée</p>	<p>Etudes très variées. Application cutanée (souris), administration orale, étude de génotoxicité et de relation structure / activité</p>	<p>ND</p>
<p>Muller <i>et al.</i>, 1995a,b</p>	<p>Anthanthrène, benz[a]anthracène, benzo[a]pyrène, benzo[e]pyrène, benzo[b]fluoranthène, benzo[j]fluoranthène, benzo[k]fluoranthène, benzo[c]phénanthrène, chrysène, cyclopenta[c,d]pyrène, dibenzo[a,e]pyrène, dibenzo[a,h]pyrène, dibenz[a,c]anthracène, dibenzo[a,e]fluoranthène, indéno[1,2,3-cd]pyrène, phénanthrène, pyrène</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>
<p>OMS IPCS, 1998 (fourchette de valeurs)</p>	<p>Anthanthrène, benz[a]anthracène, benzo[a]pyrène, benzo[b]fluoranthène, benzo[j]fluoranthène, benzo[k]fluoranthène, le chrysène, cyclopenta[c,d]pyrène, dibenzo[a,e]pyrène, dibenz[a,c]anthracène, dibenz[a,h]anthracène, le dibenzo[a,l]pyrène, dibenzo[a,e]fluoranthène, dibenzo[a,h]pyrène, dibenzo[a,i]pyrène, fluoranthène, l'indéno[1,2,3-cd]pyrène</p>	<p>Orale, pulmonaire et cutanée</p>	<p>Revue des différentes tables de FET et prise en compte des valeurs extrêmes</p>	<p>/</p>

Tables de FET	HAPs concernés	Voie d'exposition	Types d'articles retenus	Modèle mathématique
Larsen et Larsen, 1998	Anthanthrène, anthracène, benz[a]anthracène, benzo[a]pyrène, benzo[b]fluoranthène, benzo[c]phénanthrène, benzo[e]pyrène, benzo[g,h,i]perylène, benzo[j]fluoranthène, benzo[k]fluoranthène, chrysène, cyclopenta[c,d]pyrène, dibenzo[a,e]pyrène, dibenzo[a,h]anthracène, dibenzo[a,l]pyrène, dibenzo[a,h]pyrène, dibenzo[a,i]pyrène, fluoranthène, l'indéno[1,2,3-cd]pyrène, phénanthrène, pyrène	Orale, pulmonaire et cutanée	Etudes expérimentales dans lesquelles les animaux ont été exposés par voie orale, pulmonaire et cutanée (non indiquées par les auteurs)	ND
<i>Collins et al., 1998</i>	Benz[a]anthracène, benzo[a]pyrène, benzo[b]fluoranthène, benzo[j]fluoranthène, benzo[k]fluoranthène, chrysène, l'indéno[1,2,3-cd]pyrène, Dibenz[a,j]acridine, dibenz[a,h]acridine, 7H-dibenzo[c,g]carbazole, dibenzo[a,e]pyrène, dibenzo[a,h]pyrène, dibenzo[a,i]pyrène, dibenzo[a,l]pyrène, 5-methylchrysène, 1-nitropyrène, 4-nitropyrène, 1,6-dinitropyrène, 1,8-dinitropyrène, 6-nitrochrysène, 2-nitrofluorène	<i>Pulmonaire</i>	<i>Les données par voie pulmonaires ont été privilégiées. Mais également prises en compte des données par administrations intra-trachéale ou intra-pulmonaire, par administration orale, sous-cutanée ou intra-péritonéale ainsi que des données génotoxiques et des données sur la relation structure / activité</i>	ND
RIVM, 2001	Acénaphène, acénaphthylène, benzo[a]anthracène, benzo[a]pyrène, benzo[b]fluoranthène, benzo[j]fluoranthène, benzo[k]fluoranthène, chrysène, dibenz[a,h]anthracène, fluoranthène, indéno[1,2,3-cd]pyrène, phénanthrène, pyrène	Orale, pulmonaire et cutanée	Revue des différentes tables de FET disponibles. Prise en compte de celle de Kalberlah <i>et al.</i> , 1995 et de l'US EPA, 1993	/

ND = non défini

ANNEXE IV : Classification des effets cancérigènes des mélanges contenant des HAPs par l'Union Européenne, l'IARC et l'US EPA (liste non exhaustive proposée à titre indicatif) d'après Boström *et al.*, 2002 et Collins *et al.*, 1998)

Substances	UE	IARC	US EPA
Brais de houille	2	1	nd
Créosotes	2	2A	B1
Diesel léger		3	
Diesel marine		2B	
Echappement diesel		2A	
Echappement essence		2B	
Essence		2B	
Extraits de carbone noirs		2B	
Extraits de goudron		2B	
Fumées de tabac		1	
Gaz de charbon		1	
Goudrons		3	
Goudrons de houille	1	1	A
Huile brute		3	
Huile de fuel léger		2B	
Huile de fuel lourd		2B	
Huiles de schiste	nc	1	nd
Huiles minérales très raffinées		3	
Huiles minérales, peu ou pas raffinées		1	
Noir de carbone		3	
Pétrole raffiné		2A	
Poussière de charbon		3	
Production d'aluminium		1	
Production de coke		1	
Solvants à base de pétrole		3	
Suies		1	

nc : non cancérigène
 nd : non déterminé