

anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Connaître, évaluer, protéger

Valeurs toxicologiques de référence

Le 1,5,9-cyclododécatriène

Avis de l'Anses
Rapport d'expertise collective

Juillet 2020 - Édition scientifique

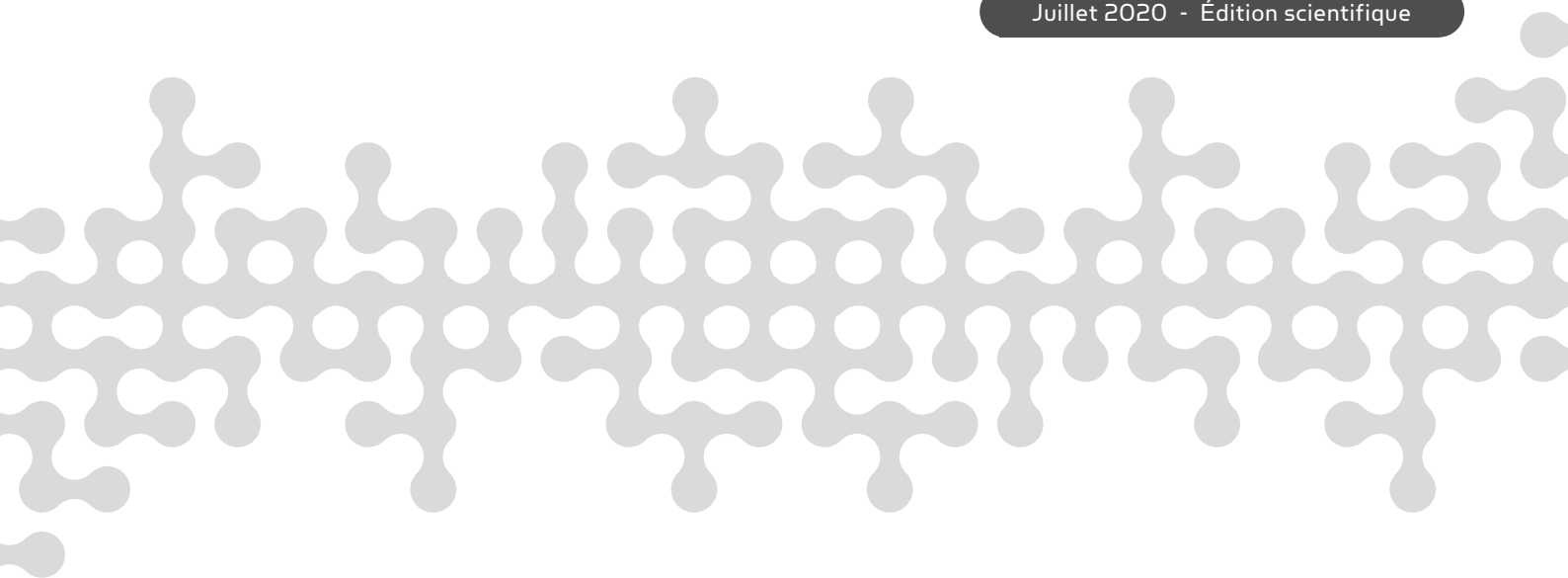


Valeurs toxicologiques de référence

Le 1,5,9-cyclododécatriène

Avis de l'Anses
Rapport d'expertise collective

Juillet 2020 - Édition scientifique



Le directeur général

Maisons-Alfort, le 20 juillet 2020

AVIS **de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation,** **de l'environnement et du travail**

**relatif à l'élaboration de valeurs de référence chroniques par voie orale et respiratoire
pour le 1,5-cyclooctadiène (CAS n°111-78-4) et 1,5,9- cyclododécatriène (CAS n°4904-61-4)**

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part à l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).

Ses avis sont publiés sur son site internet.

L'Anses a été saisie le 14 mai 2018 par la Direction Générale de la Santé (DGS) et la Direction Générale de la Prévention des Risques (DGPR) pour la réalisation de l'expertise suivante : évaluer les valeurs proposées par l'exploitant pour le 1,5-cyclooctadiène (COD, CAS n° 111-78-4) et le 1,5,9-cyclododécatriène (CDT, CAS n° 4904-61-4), en particulier au regard des populations exposées (adultes, femmes enceintes, enfants).

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Une valeur toxicologique de référence, ou VTR, est un indice toxicologique qui permet de qualifier ou de quantifier un risque pour la santé humaine. Elle établit le lien entre un niveau d'exposition à une substance toxique et l'occurrence d'un effet sanitaire indésirable. Les VTR sont spécifiques d'une durée d'exposition (aiguë, subchronique ou chronique) et d'une voie d'exposition (orale ou respiratoire). La construction des VTR diffère en fonction des connaissances ou des hypothèses formulées sur les mécanismes d'action des substances. En l'état actuel des connaissances et par défaut, on considère généralement que, pour les effets non cancérogènes, la toxicité ne s'exprime qu'au-delà d'un seuil de dose (Anses, 2017).

En pratique, la construction de la VTR à seuil comprend les étapes suivantes :

- recenser et analyser les données de toxicité disponibles, sur la base d'études épidémiologiques et/ou expérimentales,
- identifier le ou les organes cibles et l'effet critique ;
- identifier l'hypothèse de construction, à seuil ou sans seuil de dose, en fonction du mode d'action de la substance,

- choisir une étude clé de bonne qualité scientifique permettant généralement d'établir une relation dose – réponse ;
- définir une dose critique chez l'Homme ou l'animal à partir de cette étude, éventuellement dans le cas d'une dose critique obtenue chez l'animal, ajuster cette dose à l'Homme ;
- pour une VTR à seuil, appliquer de facteurs d'incertitude à cette dose critique de manière à dériver une VTR applicable à l'ensemble de la population ;
- pour une VTR sans seuil, réaliser une extrapolation linéaire à l'origine afin de déterminer un excès de risque unitaire.

L'élaboration des VTR suit une approche très structurée et exigeante qui implique des évaluations collectives par des groupes de spécialistes.

Lorsque les conditions nécessaires à l'élaboration d'une VTR ne sont pas remplies (insuffisance de données disponibles pour caractériser le danger de la substance, doute sur l'adversité de l'effet, cas de contraintes de temps et/ou de ressources) et qu'une évaluation quantitative de risque sanitaire (EQRS) est nécessaire dans un contexte d'exposition donné, une valeur toxicologique indicative (VTi) pourra être proposée. Il s'agit d'un repère toxicologique indicatif moins robuste que la VTR présentant ainsi un niveau de confiance faible pouvant être utilisé dans des EQRS. À la différence d'une VTR, une VTi ne devrait être utilisée que dans le contexte qui l'a vu naître. Les conditions d'application devront donc être clairement explicitées pour chacune des VTi proposées. Comme pour les VTR, l'utilisation et l'interprétation des VTi devront obligatoirement tenir compte de la voie d'exposition, de la durée d'exposition, de la période d'exposition, du type d'effet auquel elle est associée et de la population destinée à être protégée.

Une VTi est élaborée en suivant les mêmes étapes qu'une VTR.

Depuis 2014, le 1,5-cyclooctadiène (COD) et le 1,5,9-cyclododécatriène (CDT) ont été détectés dans les eaux souterraines prélevées par l'exploitant d'un site industriel situé sur le territoire de la commune de Berre-L'Etang. Certaines mesures de surveillance des nappes ont mis en évidence une concentration de 2020 µg/L de COD et de 91 µg/L de CDT dans les eaux souterraines. La pollution provient du site localisé au sein du complexe pétrochimique de la commune qui est composé d'installations de raffinage dont la production est stoppée depuis 2012. En 2016, l'exploitant a annoncé l'arrêt définitif de l'activité du site.

L'origine de la pollution des eaux souterraines correspond à une migration des substances présentes dans les sols, probablement répandues de manière accidentelle. Cependant, il s'avère que l'évaluation des risques sanitaires liés à l'exposition à ces substances se heurte à l'insuffisance des études évaluant leurs dangers pour la santé humaine et pour l'environnement.

À titre préventif, un arrêté municipal a été pris en date du 4 décembre 2017 pour interdire l'utilisation des eaux de la nappe depuis les puits et les forages privés des secteurs urbanisés de la commune. Il couvre les risques encourus par ingestion (*via* absorption d'eaux issues des puits et forages privés pour la consommation et le remplissage de piscines, de terres imprégnées ou par consommation de fruits et légumes auto-produits) et par inhalation des substances à l'état de gaz dans les sols.

Suite à la détection du COD et du CDT dans les eaux souterraines, l'exploitant a proposé, en 2014, des valeurs de référence chroniques par voie orale et respiratoire pour la population professionnelle. Au regard de ces éléments, l'Anses a été saisie par la DGS et la DGPR le 14 mai 2018 pour évaluer les valeurs proposées par l'exploitant, en particulier au regard des populations exposées (adultes, femmes enceintes, enfants).

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

L'Anses a confié au comité d'experts spécialisé (CES) « Valeurs sanitaires de référence » l'instruction de cette saisine entre octobre 2018 et mars 2020. Le CES a validé le présent avis le 20 mars 2020.

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet de l'Anses (www.anses.fr).

Plusieurs experts du CES ont été nommés comme rapporteur, les travaux d'expertise des rapporteurs ont été soumis régulièrement au CES tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques. Ces travaux sont ainsi issus d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

3.1. 1,5-Cyclooctadiène (COD) - CAS n°111-78-4

3.1.1. Synthèse des données toxicologiques

- **Toxicocinétique**

Aucune étude n'a été identifiée concernant la toxicocinétique du COD.

- **Toxicité subaiguë, subchronique, chronique et sur la reproduction et le développement**

Aucune donnée de toxicité chez l'Homme n'a été identifiée.

Aucune donnée faisant suite à une exposition subchronique et chronique par voie orale ou respiratoire n'a été identifiée chez l'animal, ni aucune étude pendant la gestation par voie respiratoire.

Suite à une exposition aiguë et subaiguë par voie orale chez le rat, les données disponibles montrent l'apparition d'un syndrome ébrio-narcotique (ataxie, hypersalivation, posture courbée) dès les premières heures de l'exposition avec principalement des symptômes d'ordre neurologique (démarche anormale, respiration irrégulière, piloérection, léthargie, somnolence, diminution à la réponse au stimulus et de la motricité réflexe). Ces effets ont disparu quelques heures après l'arrêt du traitement. Dans le cas d'expositions répétées de 28 jours par voie orale chez le rat, d'autres effets cliniques comme une diminution du gain de poids corporel, ainsi qu'une augmentation du poids relatif du foie chez les mâles et les femelles, ont été observés (NOAEL = 50 mg/kg pc/j). Ces altérations sont réversibles à l'arrêt du traitement (étude de 1996 citée par l'ECHA).

Lors d'une étude combinée de toxicité par doses répétées et de dépistage d'effets sur la reproduction et le développement suite à une exposition au COD par voie orale pendant une période de 40-50 jours chez les femelles et les mâles, un syndrome ébrio-narcotique a été mis en évidence. Une diminution du poids corporel et une augmentation du poids relatif du foie avec des atteintes histologiques ont également été observées chez les mâles et les femelles. Les atteintes histologiques ont régressé à la fin de la période de récupération. Dans cette étude, le NOAEL était

de 175 mg/kg pc/j. Lors de l'exposition par voie orale au cours de la gestation, des effets sur le poids moyen des nouveau-nés et des portées ont été observés ainsi que sur le gain de poids des nouveau-nés en présence d'une toxicité maternelle. Un NOAEL pour la reproduction de 175 mg/kg pc/j a été identifié (OCDE TG 422, SafePharm Labs).

Suite à une exposition aiguë et subaiguë par voie respiratoire au COD chez le rat, les auteurs ont rapporté un syndrome ébrio-narcotique dont les signes sont réversibles à l'arrêt de l'exposition. Des atteintes de l'épithélium respiratoire olfactif ont également été observées. La NOAEC identifiée dans une étude de 9 jours était de 52 ppm (Kelly et al., 2001).

○ **Génotoxicité**

Les quelques données disponibles à ce jour aussi bien *in vitro* qu'*in vivo* montrent que le COD ne semble pas avoir de potentiel mutagène ou génotoxique.

○ **Cancérogénicité**

Aucune donnée sur la cancérogénicité n'a été identifiée.

3.1.2. Proposition de VTi chroniques par voie orale et respiratoire

○ **Analyse des VTR existantes**

Aucune VTR construite et publiée par des organismes ou institutions reconnus aux niveaux national et international n'a été identifiée à ce jour pour le COD.

L'exploitant a proposé des valeurs de référence par voie orale et respiratoire pour la population professionnelle.

Tableau 1 : VTR chronique par voie orale proposée par l'exploitant

Effet critique (étude clé)	Dose critique	UF	VTR
Diminution du gain de poids corporel, signes cliniques, augmentation du poids relatif du foie chez la mère. Etude DuPont de Nemours & Company citée dans US EPA (2011)	LOAEL = 600 mg/kg/j NOAEL = 175 mg/kg/j	72 UF _A = 4 UF _H = 3 UF _{L/B} = 3 UF _S = 2 UF _D = 1	2,4 mg.kg⁻¹ pc.j⁻¹

Tableau 2 : VTR chronique par inhalation proposée par l'exploitant

Effet critique (étude clé)	Concentration critique	UF	VTR
Diminution de la réponse d'alerte, comportement de sommeil, effets rénaux et, nasales. (Kelly et al., 2001)	LOAEC = 150 ppm (664,5 mg.m ⁻³) NOAEC = 52 ppm (230 mg.m ⁻³) <u>Ajustement temporel :</u>	216 UF _A = 4 UF _H = 3	0,3 mg.m⁻³ (0,05 ppm)

	$\text{NOAEC}_{\text{ADJ}} = \text{NOAEC} \times 6/24\text{h} = 12,5$ ppm <u>Ajustement dosimétrique :</u> $\text{NOAEC}_{\text{ADJ HEC}} = 12,5$ ppm	$\text{UF}_{\text{L/B}} = 3$ $\text{UF}_{\text{S}} = 6$ $\text{UF}_{\text{D}} = 1$	
--	--	--	--

Une analyse de leur construction a été réalisée. La démarche de l'exploitant pour construire les VTR à seuil suit principalement les recommandations de l'ECHA (2012) et du Centre d'écologie et de toxicologie de l'industrie chimique européenne (ECETOC, 2010). Cette méthodologie est globalement semblable à la méthode de construction des VTR recommandée par l'Anses (2017), résumée en introduction de cet avis, mais en diffère, en particulier par :

- la possibilité de construire une VTR chronique à partir d'une étude de toxicité subaiguë en l'absence de données (sub)chroniques ; cette démarche n'est pas retenue par l'Anses ;
- le choix des facteurs d'incertitude (UF), notamment pour la prise en compte des différences inter-espèces et interindividuelles mais aussi pour transposition d'une exposition subaiguë vers une exposition chronique et l'application d'un facteur de 3 ($\text{UF}_{\text{L/B}}$) pour le choix de l'effet critique bien qu'un NOAEL ait été pris en considération.

De plus, pour une VTR dont la population cible est la population générale (adultes, femmes enceintes, enfants), la valeur du facteur d'incertitude interindividuel (UF_{H}) proposée par l'exploitant applicable pour la population professionnelle n'est pas appropriée.

Concernant l'analyse de la VTR chronique par voie orale, le CES considère que le choix de l'étude clé faite par l'exploitant est pertinent au regard du peu de données disponibles. Néanmoins, le CES a choisi de ne pas retenir le même effet critique, même si cela conduit à retenir la même dose critique. Concernant le choix des facteurs d'incertitude, l'exploitant a suivi les recommandations de l'ECETOC (2010) et de l'ECHA (2012) et non celles de l'Anses, notamment pour la prise en compte des différences inter-espèces et interindividuelles mais aussi l'application d'un facteur de 3 pour le choix de la dose critique (UF_{L}) bien qu'un NOAEL ait été pris en considération. Ainsi, malgré la qualité du travail réalisé par l'exploitant, le CES estime qu'il existe pour cette substance et cette voie d'exposition des divergences méthodologiques qui ne lui permettent pas de retenir la VTR proposée par l'exploitant.

Le CES a réalisé une analyse de la construction de la VTR chronique par inhalation proposée par l'exploitant. L'exploitant propose une VTR chronique par inhalation basée sur les résultats d'une étude de toxicité subaiguë par inhalation (corps entier) chez le rat. Cette durée d'exposition est trop courte pour construire une VTR pour une exposition chronique, car il n'est pas exclu que des effets puissent apparaître si la durée d'exposition était plus longue (chronique). Le CES ne retient donc pas cette étude, comme étude clé. Le CES considère que les effets observés, tels que la diminution de la réponse aux stimuli, la diminution de la réponse d'alerte et la somnolence reflètent clairement une dépression du système nerveux central. Concernant le choix des facteurs d'incertitude, l'exploitant a suivi les recommandations de l'ECETOC (2010) et de l'ECHA (2012) et non celles de l'Anses, notamment pour la prise en compte des différences inter-espèces et interindividuelles mais aussi pour transposition d'une exposition subaiguë vers une exposition chronique et l'application d'un facteur de 3 pour le choix de la dose critique (UF_{L}), bien qu'une NOAEC ait été retenue. Ainsi, malgré la qualité du travail réalisé par l'exploitant, le CES estime qu'il existe des divergences méthodologiques, aussi bien pour la VTR par voie orale que par inhalation, qui ne lui permettent pas de retenir les VTR proposées par l'exploitant.

Au final, au regard du peu de données disponibles sur le COD pour construire une VTR chronique, **le CES proposent de construire une VTi chronique par voie orale et respiratoire pour le COD**

- **Construction de VTi par voie orale**
 - **Choix de l'effet critique**

L'ensemble des études disponibles met en évidence de façon récurrente des effets hépatiques et neurologiques pour des durées d'exposition courtes, limitées à 40 jours. Pris dans leur ensemble, ces effets sont ceux que l'on peut retrouver lors d'exposition aux hydrocarbures à chaîne carbonée en C8 dont fait partie le COD. Au regard de tous ces éléments et malgré leurs limites, le CES a décidé de retenir la diminution du poids corporel et une augmentation du poids relatif du foie avec des atteintes histologiques comme effet critique.

Considérant les doutes existant sur le choix de l'effet critique et son adversité chez l'Homme, le CES n'a pas pu proposer de VTR pour le COD et a choisi de proposer une VTi.

- **Choix de l'étude clé et de la dose critique**

En l'absence d'études subchronique et chronique par voie orale pour le COD, le CES retient comme étude clé une étude combinée de toxicité à doses répétées et de dépistage des effets sur la toxicité pour la reproduction et le développement (Safepharm, étude OCDE n°422 citée dans US EPA, 2011). Une toxicité générale a été observée chez les mâles et les femelles exposés à la dose de 600 mg/kg/j pendant environ 42 jours. L'effet critique retenu est une réduction du gain de poids chez les rats mâles et les femelles, et une hypertrophie hépatocytaire centrolobulaire uniquement chez les rats femelles, observée à la plus forte dose de 600 mg/kg/j (LOAEL pour la toxicité générale). Le NOAEL de 175 mg/kg/j a été retenu comme dose critique pour dériver cette VTi.

- **Ajustement allométrique**

Pour réduire la valeur de l'incertitude sur la variabilité inter-espèce, un ajustement allométrique a été réalisé, selon l'équation suivante :

$$\text{Dose équivalente humaine} = \text{Dose animal} \times \left(\frac{\text{Poids animal}}{\text{Poids Homme}} \right)^{1/4}$$

Le poids moyen des rats est de 424 g. Celui utilisé pour l'Homme pour le calcul est de 70 kg.

Soit une dose critique de $\text{NOAEL}_{\text{HED}} = 49 \text{ mg/kg/j}$

- **Choix de facteurs d'incertitude**

Le calcul de la VTi à partir du $\text{NOAEL}_{\text{HED}}$ a été effectué à l'aide des facteurs d'incertitude suivants (Anses, 2017) :

- Variabilité inter-espèces (UF_A) : 2,5

L'ajustement dosimétrique réalisé a permis de calculer une dose équivalente humaine, à l'aide de l'équation précédente. Pour tenir compte de la variabilité toxicodynamique et d'incertitudes résiduelles, un facteur d'incertitude supplémentaire a été fixé à 2,5 selon les recommandations de l'OMS-IPCS (2005) et sur la base des pratiques de l'Anses.

- Variabilité interindividuelle (UF_H) : 10

Aucune donnée scientifique permettant de réduire la valeur par défaut n'étant disponible, la valeur de 10 est utilisée.

- Transposition subchronique à chronique (UF_S) : 3

La durée de l'étude clé étant de 42 jours, un facteur de 3 est proposé pour tenir compte de la transposition en une VTi chronique.

- Utilisation d'une BMDL, d'un LOAEL ou d'un NOAEL ($UF_{B/L}$) : 1

Pour tenir compte de l'utilisation d'un NOAEL, un facteur de 1 est proposé.

- Insuffisance des données (UF_D) : 3

Pour tenir compte de l'absence d'études subchronique et chronique par voie orale pour le COD, un facteur de 3 est proposé.

Un facteur d'incertitude global de 225 est donc utilisé pour la construction de la VTi.

- **Proposition de VTi pour la voie orale**

$$VTi = 0,2 \text{ mg/kg/j}$$

Il s'agit d'une valeur indicative moins robuste que la VTR présentant ainsi un niveau de confiance **faible**.

- **Construction de VTi par voie respiratoire**

En l'absence d'étude par voie respiratoire, une transposition voie à voie est proposée pour construire une VTi chronique à partir de la VTi voie orale. En l'absence de données sur la toxicocinétique de la substance, ce calcul est basé sur une hypothèse, par défaut, d'absorption de 50% pour la voie orale et de 100% pour la voie respiratoire (pour l'Homme comme pour l'animal). Les données sont converties en utilisant un volume d'air respiré sur 24 heures de 20 m³ pour un poids moyen de 70 kg (Anses, 2017).

$$VTi_{\text{voie respiratoire}} = VTi_{\text{voie orale}} / 2 \times 70 \text{ kg} / 20 \text{ m}^3/\text{j} = 0,35 \text{ mg/m}^3$$

Le niveau de confiance d'une VTi construite par extrapolation voie à voie est considéré comme **faible**.

3.2. 1,5,9- Cyclododécatriène (CDT)

3.2.1. Synthèse des données toxicologiques

- **Toxicocinétique**

Aucune étude concernant la toxicocinétique du CDT n'a été identifiée.

- **Toxicité subaiguë, subchronique, chronique et sur la reproduction et le développement**

Aucune donnée de toxicité chez l'Homme n'a été identifiée.

Chez l'animal, aucune donnée faisant suite à une exposition subchronique et chronique par voie orale ou par voie respiratoire n'a été identifiée pour le CDT.

Suite à une exposition aiguë au CDT par voie orale, les données disponibles montrent, dès les premières heures de l'exposition, l'apparition d'un syndrome ébrio-narcotique (ataxie, hypersalivation, posture courbée) avec principalement des symptômes d'ordre neurologique (démarche anormale, respiration irrégulière, piloérection, léthargie, somnolence, diminution à la réponse au stimulus et de la motricité réflexe). Ces effets ont disparu quelques heures après l'arrêt du traitement. Dans le cas d'expositions répétées de 14 jours par voie respiratoire chez le rat, on a observé d'autres effets cliniques comme une diminution du gain de poids corporel, ainsi qu'une augmentation du poids relatif du foie chez les mâles et les femelles. Ces altérations sont réversibles à l'arrêt du traitement.

Dans deux études combinées de toxicité à doses répétées et de dépistage de la toxicité pour la reproduction et le développement par voie orale au CDT pendant une période d'exposition d'environ 40-50 jours chez les femelles et chez les mâles, un syndrome ébrio-narcotique a été observé. Au cours de l'exposition, le poids corporel des femelles a diminué significativement de 7% et 12% dans les groupes exposés à 100 et 300 mg/kg/j pendant la gestation. De la même manière, le gain de poids corporel a diminué significativement par rapport au contrôle de 13% et 20% à 100 et 300 mg/kg/j. Une augmentation du poids relatif des reins et une augmentation du poids relatif du foie avec des atteintes histologiques ont également été observées chez les mâles et les femelles. Les atteintes histologiques hépatiques ont régressé à la fin de la période de récupération. Lors de l'exposition par voie orale au CDT pendant la gestation, on a noté un effet sur le poids moyen des nouveau-nés et des portées ainsi que sur le gain de poids des nouveau-nés en présence d'une toxicité maternelle.

Suite à une exposition aiguë et subaiguë par voie respiratoire au CDT, a été observé un syndrome ébrio-narcotique dont les signes semblent réversibles à l'arrêt de l'exposition. Des atteintes de l'épithélium respiratoire olfactif ont également été observées. Lors de l'exposition par voie respiratoire pendant la gestation, on a noté une diminution du poids des fœtus en présence d'une toxicité maternelle.

- **Génotoxicité**

L'ensemble des résultats disponibles à ce jour montre que le CDT ne présente pas d'effet génotoxique *in vivo* sur moelle osseuse de rongeurs. Il ne présente pas non plus de potentiel mutagène *in vitro*, mais peut causer des aberrations chromosomiques *in vitro*.

- **Cancérogénicité**

Aucune donnée sur la cancérogénicité n'a été identifiée.

3.2.2. Proposition de VTi chronique par voie orale et respiratoire

- **Analyse des VTR existantes**

Aucune VTR construite et publiée par des organismes ou institutions reconnus aux niveaux national et international n'a été identifiée à ce jour pour le CDT.

La démarche de l'exploitant pour construire les VTR à seuil suit principalement les recommandations de l'ECHA (2012) et de l'ECETOC (2010). Cette méthodologie est semblable à la méthode de construction des VTR recommandée par l'Anses (2017) mais diffère par la construction d'une VTR chronique à partir d'étude de toxicité subaiguë et par le choix des facteurs d'incertitude (UF). L'exploitant a proposé des valeurs de référence par voie orale et respiratoire pour la population professionnelle. Une analyse de leur construction a été réalisée par voie d'exposition.

Le CES a réalisé une analyse de la construction de la VTR chronique par voie orale.

Tableau 3 : Proposition de VTR chronique par voie orale de l'exploitant

Effet critique (étude clé)	Dose critique	UF	VTR
Diminution du poids corporel des femelles au cours de la gestation Etude DuPont de Nemours & Company citée dans US EPA (2010)	LOAEL = 100 mg/kg/j NOAEL = 30 mg/kg/j	72 UF _A = 4 UF _H = 3 UF _{L/B} = 3 UF _S = 2 UF _D = 1	0,4 mg.kg⁻¹ pc.j⁻¹

Cette VTR est basée sur une étude combinée de toxicité à doses répétées et de dépistage de la toxicité pour la reproduction et le développement (rapport d'étude, OCDE TG 422) sur 55-63 jours. L'exploitant retient comme effet critique la diminution, statistiquement significative de 7 et 12% par rapport au témoin, du poids corporel des femelles au 21^{ème} jour de la gestation à la dose de 100 et 300 mg/kg/j, respectivement. Ainsi qu'une diminution, statistiquement significative de 13 et 20% par rapport au témoin, du gain de poids corporel chez les femelles entre le premier jour de gestation et le 21^{ème} jour de gestation à la dose de 100 and 300 mg/kg/j, respectivement.

L'exploitant retient comme dose critique un NOAEL de 30 mg/kg/j chez les adultes sur la base de la diminution du poids corporel, la diminution de gain de poids chez les femelles exposées à 100 mg/kg/j (LOAEL). Au vu du peu de données disponibles, le CES considère que l'exploitant a retenu une étude pertinente, le CES a choisi de retenir la même étude clé et le même effet critique avec la même dose critique de 30 mg/kg/j (NOAEL). Concernant le choix des facteurs d'incertitude, l'exploitant a suivi les recommandations de l'ECETOC (2010) et de l'ECHA (2012) et non celles de l'Anses, notamment pour la prise en compte des différences inter-espèces et interindividuelles mais aussi l'application d'un facteur de 3 (UF_L) pour la relation dose-réponse bien qu'un NOAEL ait été pris en considération. Ainsi, malgré la qualité du travail réalisé par l'exploitant,

le CES estime qu'il existe pour cette substance et cette voie d'exposition des divergences méthodologiques qui ne lui permettent pas de retenir la VTR proposée par l'exploitant.

Le CES a réalisé une analyse de la construction de la VTR chronique par inhalation.

Tableau 4 : Proposition de VTR chronique par inhalation proposée par l'exploitant

Effet critique (étude clé)	Concentration critique	UF	VTR
Diminution du poids corporel, de la prise de poids, et signes cliniques Etude DuPont de Nemours & Company citée dans US EPA (2010)	LOAEC = 25 ppm NOAEC = 10 ppm	216	0,08 mg.m⁻³
	<u>Ajustement temporel :</u> NOAEC _{ADJ} = NOAEC x 6h / 24h = 2,5 ppm	UF _A = 4 UF _H = 3 UF _{L/B} = 3	
	<u>Ajustement allométrique :</u> NOAEC _{ADJ HEC} = 2,5 ppm	UF _S = 6 UF _D = 1	

L'exploitant propose une VTR chronique par voie respiratoire de 0,08 mg/m³ (0,01 ppm) basée sur une étude de toxicité sur le développement chez la rate gestante exposée du 6^{ème} jour au 20^{ème} jour de gestation (réalisée par Du Pont de Nemours & Company citée dans le rapport de l'US EPA, 2010 et Munley *et al.*, 2003). Cette durée d'exposition est trop courte et n'est pas en accord avec la demande de construire une VTR pour une exposition chronique. Le CES ne retient donc pas cette étude clé. L'exploitant retient comme effet critique une diminution du poids corporel des femelles au cours de la gestation dans les groupes exposés à 25 et 67 ppm. La diminution du poids absolu était de 5 à 11% à la concentration de 25 ppm et 67 ppm, respectivement. La diminution en poids relatif (poids des femelles à la fin de la gestation moins le poids du conceptus) était de 6 à 16% à la concentration de 25 et 67 ppm, respectivement. L'exploitant retient une concentration critique de 10 ppm basée sur une diminution du poids corporel (absolu et relatif) des femelles au 21^{ème} jour de la gestation dans les groupes exposés à 25 et 67 ppm. Le CES ne retient pas l'effet critique et la dose critique proposés par l'exploitant, les effets observés semblent néanmoins pertinents avec une relation dose réponse pour le poids maternel, bien que l'analyse statistique des résultats semblent peu usuelle. Concernant le choix des facteurs d'incertitude, l'exploitant a suivi les recommandations de l'ECETOC (2010) et de l'ECHA (2012) et non celles de l'Anses, notamment pour la prise en compte des différences inter-espèces et interindividuelles mais aussi pour transposition d'une exposition subaiguë vers une exposition chronique et l'application d'un facteur de 3 (UF_L) pour la relation dose-réponse bien qu'une NOAEC ait été prise en considération. Ainsi, malgré la qualité du travail réalisé par l'exploitant, le CES estime qu'il existe pour cette substance et cette voie d'exposition des divergences méthodologiques qui ne lui permettent pas de retenir la VTR proposée par l'exploitant.

Au final, au regard du peu de données disponibles sur le CDT pour construire des VTR chroniques par voie orale et respiratoire, les experts du CES proposent de construire une VTi chronique pour le CDT.

- **Construction de VTi par voie orale**
 - **Choix de l'effet critique**

L'ensemble des études disponibles met en évidence de façon récurrente des effets hépatiques et neurologiques pour des expositions aiguës à subaiguës et pendant une période d'exposition

d'environ 40-50 jours chez les femelles et chez les mâles. Pris dans leur ensemble, ces effets sont ceux que l'on peut retrouver lors d'exposition aux hydrocarbures de la fraction de distillation du CDT.

Au regard de tous ces éléments, le CES a décidé de retenir la diminution du poids corporel et l'augmentation du poids relatif du foie avec des atteintes histologiques comme effet critique. Considérant les doutes existant sur le choix de l'effet critique et son adversité, le CES a choisi de construire une VTi pour le CDT.

- **Choix de l'étude clé et de la dose critique**

En l'absence d'études subchronique et chronique par voie orale disponible pour le CDT, le CES retient une étude combinée de toxicité à doses répétées et de dépistage de la toxicité pour la reproduction et le développement comme étude clé (Malley *et al.*, 2002). Une toxicité générale a été observée chez les mâles et les femelles exposés à la dose de 100 et 300 mg/kg/j. Les effets observés sont une augmentation de nombreux signes cliniques (ataxie, salivation, posture courbée). Une diminution du poids corporel et de la prise de poids, une augmentation du poids relatif des reins et une augmentation du poids relatif du foie avec des atteintes histologiques ont également été observées chez les mâles et les femelles. L'effet critique retenu est une diminution du poids corporel et de la prise de poids observée à la dose de 100 mg/kg/j, chez les femelles (LOAEL pour la toxicité générale = 100 mg/kg/j). Ainsi, un NOAEL de 30 mg/kg/j est retenu comme dose critique sur la base de cette étude.

- **Ajustement allométrique**

Pour réduire la valeur de l'incertitude sur la variabilité inter-espèce, un ajustement allométrique a été réalisé. Une dose équivalente humaine (HED = Human Equivalent Dose) est calculée à l'aide de l'équation suivante:

$$\text{Dose équivalente Homme} = \text{Dose animal} \times \left(\frac{\text{Poids animal}}{\text{Poids homme}} \right)^{1/4}$$

Le poids moyen des rats est de 492g. Celui utilisé pour l'Homme pour le calcul est de 70 kg.

Soit une dose critique de $\text{NOAEL}_{\text{HED}} = 9 \text{ mg/kg/j}$

- **Choix de facteurs d'incertitude**

Le calcul de la VTi à partir du $\text{NOAEL}_{\text{HED}}$ a été effectué à l'aide des facteurs d'incertitude suivants (Anses, 2017) :

- Variabilité inter-espèces (UF_A) : 2,5

L'ajustement dosimétrique réalisé a permis de calculer une dose équivalente humaine, à l'aide de l'équation précédente. Pour tenir compte de la variabilité toxicodynamique et d'incertitudes résiduelles, un facteur d'incertitude supplémentaire a été fixé à 2,5 selon les recommandations de l'OMS-IPCS (2005) et sur la base des pratiques de l'Anses.

- Variabilité interindividuelle (UF_H) : 10

Aucune donnée scientifique permettant de réduire la valeur par défaut n'étant disponible, la valeur de 10 est utilisée.

- Transposition subchronique à chronique (UF_S) : 3

La durée de l'étude clef étant d'environ 55 jours, un facteur de 3 est proposé pour tenir compte de la transposition en une VTi chronique.

- Utilisation d'une BMDL, d'un LOAEL ou d'un NOAEL ($UF_{B/L}$) : 1

Pour tenir compte de l'utilisation d'un NOAEL, un facteur de 1 est proposé.

- Insuffisance des données (UF_D) : 3

Pour tenir compte de l'absence d'études subchronique et chronique par voie orale pour le CDT, un facteur de 3 est proposé.

Un facteur d'incertitude global de 225 est donc utilisé pour la construction de la VTi.

- **Proposition de VTi pour la voie orale**

$$VTi = 0,04 \text{ mg/kg/j}$$

Il s'agit d'une valeur indicative moins robuste que la VTR présentant ainsi un niveau de confiance **faible**.

- **Construction de VTi par voie respiratoire**

Deux études par voie respiratoire sont disponibles : les études subaiguës de Bamberger *et al.* (1999) (2 semaines) et de Munley *et al.* (2003) (14 jours). En l'absence d'étude sur la voie respiratoire de durée pertinente, une transposition voie à voie est proposée pour construire une VTi chronique pour la voie respiratoire. Ce calcul est basé sur une hypothèse, par défaut, d'absorption de 50% pour la voie orale et de 100% pour la voie respiratoire (pour l'Homme comme pour l'animal). Les données sont converties en utilisant un volume d'air respiré sur 24 heures de 20 m³ pour un poids moyen de 70 kg (Anses, 2017).

$$VTi_{\text{voie respiratoire}} = VTi_{\text{voie orale}} / 2 \times 70 \text{ kg} / 20 \text{ m}^3/\text{j} = 0,07 \text{ mg} / \text{m}^3$$

Le niveau de confiance d'une VTi construite par extrapolation voie à voie est considéré comme **faible**.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail endosse les conclusions et recommandations du CES « Valeurs sanitaires de référence » qui portent sur l'élaboration de VTi chroniques par voie orale et respiratoire pour le COD et le CDT.

Concernant le COD et CDT, la démarche de la construction des VTR par voie orale et respiratoire suivie par l'exploitant est cohérente avec le référentiel choisi (ECHA, 2003 ; ECETOC, 2010) tant dans la démarche générale que dans l'application de la méthode. Malgré la qualité du travail réalisé par l'exploitant, cette démarche conduit à des différences méthodologiques importantes par rapport aux recommandations de l'Anses. En conséquence, les VTR proposées par l'exploitant ne peuvent pas être retenues en l'état par l'Anses.

En raison du peu de données disponibles pour le COD et le CDT, ainsi que de la durée d'exposition trop courte des rares études utilisables pour construire des VTR chroniques, l'Anses a proposé des VTi chroniques pour l'évaluation des risques sanitaires des eaux souterraines du site industriel situé sur le territoire de la commune de Berre-L'Étang.

Pour rappel, une VTi est proposée lorsque les conditions nécessaires à l'élaboration d'une VTR ne sont pas remplies et qu'une évaluation quantitative de risque sanitaire (EQRS) est nécessaire dans un contexte d'exposition donné. Il s'agit d'une valeur indicative moins robuste que la VTR présentant ainsi un niveau de confiance faible. A la différence d'une VTR, une VTi ne devrait être utilisée que dans le contexte qui l'a vu naître. Comme pour les VTR, l'utilisation et l'interprétation des VTi devront obligatoirement tenir compte de la voie d'exposition, de la durée d'exposition, de la période d'exposition, du type d'effet auquel elle est associée et de la population destinée à être protégée.

Pour le COD

Voie d'exposition	Effet critique (étude clé)	Dose critique	UF	VTi
Voie orale	Réduction du gain de poids chez les rats mâles et les femelles et une hypertrophie des hépatocytes centrolobulaires uniquement chez les rats femelles	LOAEL / NOAEL = 600 / 175 mg/kg/j <u>Ajustement allométrique</u> NOAEL _{HED} = 175 x (0,424 / 70) ^{0,25} = 49 mg/kg/j	225 U _{FA-TD} : 2,5 U _{FH} : 10 U _{FL} : 1 U _{FS} : 3 U _{FD} : 3	0,2 mg/kg pc/j Niveau de confiance : faible
Voie respiratoire	(Safepharm, étude OCDE n°422 citée dans US EPA, 2011)	<u>Transposition voie à voie</u> VTi _{resp} = VTi _{orale} / 2 x 70kg / 20 m ³ / j	Non nécessaire	0,35 mg.m⁻³ Niveau de confiance : faible

Pour le CDT

Voie d'exposition	Effet critique (étude clé)	Dose critique	UF	VTi
Voie orale	Diminution du poids corporel et de la prise de poids observée à la dose de 100 mg/kg/j, chez les rats femelles	LOAEL/NOAEL = 100 / 30 mg/kg/j <u>Ajustement allométrique</u> NOAEL _{HED} = 30 x (0,492 / 70) ^{0,25} = 9 mg/kg/j	225 U _{FA-TD} : 2,5 U _{FH} : 10 U _{FL} : 1 U _{FS} : 3 U _{FD} : 3	0,04 mg/kg pc/j Niveau de confiance : faible
Voie respiratoire	(Malley <i>et al.</i> , 2002)	<u>Transposition voie à voie</u> VTi _{resp} = VTi _{orale} x 0,5 x 70 kg / 20 m ³ = 0,2 mg/m ³ /j	Non nécessaire	0,07 mg.m⁻³ Niveau de confiance : faible

En dehors de ce contexte spécifique, l'Anses rappelle que le COD et le CDT sont des hydrocarbures qui sont rarement présents isolément, dans l'environnement, mais plutôt associés à d'autres hydrocarbures, sous forme de mélanges. De nombreuses études indiquent que tous les hydrocarbures qui ont des chaînes hydrocarbonées de longueurs identiques ou voisines ont des propriétés toxicologiques (en particulier, des effets irritants et neurotoxiques) très semblables et d'intensités voisines. Quelques-uns seulement ont, en outre, des effets toxiques spécifiques. En cas d'exposition à un mélange d'hydrocarbures, il n'est justifié de les considérer isolément que s'ils ont des effets toxiques spécifiques ou un niveau d'exposition très élevé. Pour tous les effets communs (en particulier, les effets irritants et neurotoxiques), une règle d'additivité des effets des constituants du mélange devrait être appliquée.

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail souligne, en cohérence avec le statut de la valeur proposée par les experts qui est une VTi (valeur toxicologique indicative) que le niveau de confiance est faible. Aussi, une utilisation en dehors du contexte qui a motivé la présente expertise n'est pas recommandée et, ne serait à envisager qu'avec précaution.

Dr Roger Genet

MOTS-CLES

Valeur toxicologique de référence, VTR, Valeur Toxicologique Indicative, VTi, 1,5-cyclooctadiène, 1,5,9-cyclododécatriène, orale, inhalation, chronique

Toxicological reference value, TRV, Indicative Toxicological Value, iTV, cyclooctadiene-1,5, cyclododecatriene-1,5,9, oral route, inhalation route, chronic

Valeurs toxicologiques de référence (VTR)

**Elaboration de VTR par voie orale et respiratoire
pour le 1,5,9- cyclododécatriène (CAS n°4904-61-4)**

Mission permanente « Valeurs toxicologiques de référence »

Saisine « 2018-SA-0143 »

RAPPORT d'expertise collective

**Comité d'experts spécialisé
« Valeurs sanitaires de référence »**

Mars 2020

Mots clés

Valeur toxicologique de référence, VTR, Valeur Toxicologique Indicative, VTi, 1,5,9-cyclododécatriène, orale, inhalation, chronique

Key words

Toxicological reference value, TRV, Indicative Toxicological Value, iTV, cyclododecatriene-1,5,9, oral route, inhalation route, chronic

Présentation des intervenants

PREAMBULE : Les experts externes, membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, *intuitu personae*, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

COMITE D'EXPERTS SPECIALISE

Les travaux, objets du présent rapport ont été suivis et adoptés par le CES suivant :

- CES « Valeurs sanitaires de référence » – 22 juin et 30 novembre 2018, 24 janvier, 10 mai, 18 octobre 2019, 23 janvier et 20 mars 2020.

Président

M. Fabrice MICHIELS – Médecin du travail / toxicologue à l'Association Interentreprises pour la Santé au Travail 19 – Compétences : Médecine du travail, toxicologie

Vice-président

M. Raymond VINCENT - Retraité (anciennement Chargé de mission à la Direction Déléguée aux Applications (INRS)) - Compétences : chimie, métrologie des polluants, évaluation des risques professionnels

Membres

M. Marc BARIL – Professeur associé à l'Université de Montréal – Compétences : Chimiste toxicologue, hygiène industrielle

M. Stéphane BINET – Pharmacien toxicologue à la Direction des Études et Recherches à l'INRS – Compétences : toxicologie générale et industrielle

Mme Michèle BISSON – Responsable d'étude à l'INERIS – Compétences : Pharmacien toxicologue, toxicologie générale

Mme Anne CHEVALIER – Retraîtée de l'Institut de Veille Sanitaire - Compétences : épidémiologie

Mme Fatiha EL-GHISSASSI – Scientifique, Section des Monographies du CIRC (IMO). Centre International de Recherche sur le Cancer - Compétences : biochimie spécialiste en cancérogénèse et génotoxicité

Mme Mounia EL-YAMANI – Responsable d'unité à Santé publique France – Compétences : biochimie, toxicologie – démission juin 2019

M. Claude EMOND – Professeur adjoint de clinique à l'Université de Montréal – Compétences : Toxicologie, modèle PBPK, toxicocinétique, nanotoxicologie, perturbateurs endocriniens

M. Rex FITZGERALD – Expert en toxicologie réglementaire au Centre Suisse de Toxicologie Humaine Appliquée - Compétences : toxicologie de la reproduction, neurotoxicité du développement, évaluation des risques humains

M. Robert GARNIER – Médecin toxicologue, Centre antipoison de Paris - Compétences : Toxicologie médicale, médecine du travail

Mme Perrine HOET – Professeur à l'Université Catholique de Louvain. IREC – Compétences : médecine, toxicologie industrielle et environnementale

Mme Yuriko IWATSUBO – Médecin épidémiologiste à Santé publique France – Compétences : épidémiologie des risques professionnels

Mme Cécile KAIRO – Évaluateur de risques sanitaires à Santé publique France - Compétences : Docteur en pharmacie spécialisé en environnement, toxicologie générale et évaluation des risques

Mme Laila LAKHAL – Ingénieur INRA unité Toxalim - Compétences : Toxicologie, métabolisme, perturbateurs endocriniens

M. Frédéric LIRUSSI – Maître de Conférences des Universités– Praticien Hospitalier (MCU-PH) à l'UFR des Sciences de Santé & CHU de Dijon - Compétences : Toxicologie Clinique, Toxicologie analytique, Immunité Innée, Reprotoxicité

Mme Anne MAITRE – Professeur des Universités – Praticien Hospitalier (PU-PH) au Laboratoire de Toxicologie Professionnelle et Environnementale, CHU de Grenoble ; Responsable de l'équipe « Environnement et prédiction de la santé des populations », Laboratoire TIMC, Université Grenoble Alpes – Compétences : médecine, toxicologie, IBE, métrologie des polluants, hygiène industrielle

Mme Anne PLATEL – Maître de conférences à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille – Laboratoire de Toxicologie Génétique, Institut Pasteur de Lille - Compétences : Toxicologie, Génotoxicité, QSAR

M. Henri SCHROEDER – Professeur associé à la Faculté des Sciences et Technologies de l'Université de Lorraine– Laboratoire CALBINOTOX, EA 7488 - Pharmacien neurobiologiste - Compétences : Neurotoxicité, polluants environne taux, comportement animal, développement cérébral, exposition périnatale

M. Olivier SORG – Chef de groupe de recherche à l'Université de Genève - Compétences : Docteur es science en biochimie, toxicologie expérimentale, dermatotoxicologie

M. Jérôme THIREAU – Chargé de recherche au CNRS - Compétences : Docteur es science, physiologie animale, biologie cellulaire, cardiotoxicité

M. Claude VIAU – Professeur titulaire retraité, actuellement Professeur associé du Département de santé environnemental et santé au travail, École de santé publique à l'université de Montréal – Compétences : Toxicologie, Indicateurs Biologiques d'Exposition, hygiène industrielle, métrologie des polluants

RAPPORTEURS

Mme Michèle BISSON – Responsable d'étude à l'INERIS – Compétences : Pharmacien toxicologue, toxicologie générale

Mme Mounia EL-YAMANI – Responsable d'unité à Santé publique France – Compétences : biochimie, toxicologie

M. Robert GARNIER – Médecin toxicologue, Centre antipoison de Paris - Compétences : Toxicologie médicale, médecine du travail

M. Henri SCHROEDER – Professeur associé à la Faculté des Sciences et Technologies de l'Université de Lorraine– Laboratoire CALBINOTOX, EA 7488 - Pharmacien neurobiologiste - Compétences : Neurotoxicité, polluants environne taux, comportement animal, développement cérébral, exposition périnatale

PARTICIPATION ANSES

Coordination et contribution scientifique

M. François POUZAUD – Chef de projet scientifique – Anses

Mme Hélène SERRA – Chargée de projet scientifique – Anses

Relecture

Mme Aurélie MATHIEU-HUART – Chef de projet scientifique – Anses

M. Christophe ROUSSELLE – Chef d'unité – Anses

Secrétariat administratif

Mme Patricia RAHYR – Anses

SOMMAIRE

Présentation des intervenants	3
Sigles et abréviations	8
Liste des tableaux.....	9
1 Contexte, objet et modalités de traitement de la saisine.....	10
1.1 Contexte.....	10
1.2 Objet de la saisine.....	11
1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation.....	12
1.4 Prévention des risques de conflit d'intérêt	12
2 Informations générales.....	13
2.1 Identification de la substance	13
2.2 Propriétés physico-chimiques	13
2.3 Réglementation	14
2.4 Sources et utilisations	14
3 Synthèse des données toxicologiques.....	15
3.1 Toxicocinétique.....	15
3.2 Toxicité aiguë et subaiguë.....	15
3.2.1 Effets aigus	15
3.2.1.1 Données chez l'Homme	15
3.2.1.2 Données chez l'animal	15
3.2.2 Effet subaigus	16
3.2.2.1 Données chez l'Homme	16
3.2.2.2 Données chez l'animal	16
3.3 Irritation	17
3.3.1 Données chez l'Homme.....	17
3.3.2 Données chez l'animal.....	17
3.4 Sensibilisation	18
3.4.1 Données chez l'Homme.....	18
3.4.2 Données chez l'animal.....	18
3.5 Toxicités subchronique et chronique.....	19
3.5.1 Données chez l'Homme.....	19
3.5.2 Données chez l'animal.....	19

3.6 Effets sur la reproduction et le développement	19
3.6.1 Données chez l'Homme	19
3.6.2 Données chez l'animal	19
3.7 Génotoxicité	22
3.8 Cancérogénicité	23
3.9 Mécanismes d'action	23
3.10 Populations sensibles	23
3.11 Résumé des effets toxicologiques	23
4 Recueil des valeurs toxicologiques de référence	25
4.1 VTR élaborées par des organismes reconnus	25
4.2 VTR proposées par l'exploitant	25
4.2.1 Description des VTR	25
4.2.2 VTR chronique à seuil par voie orale	25
4.2.3 VTR chronique à seuil par inhalation	26
5 Proposition de VTi chronique par voie orale et respiratoire	27
5.1 Choix de l'effet critique	27
5.2 Analyse des VTR et VG existantes	27
5.3 Construction de VTi	30
5.3.1 Construction de VTi par voie orale	30
5.3.1.1 Choix de l'étude clé et de la dose critique	30
5.3.1.2 Ajustement allométrique	30
5.3.1.3 Choix de facteurs d'incertitude	31
5.3.1.4 Proposition de VTi pour la voie orale	31
5.3.2 Construction de VTi par voie respiratoire	31
6 Conclusion	33
7 Bibliographie	35
ANNEXES	36
Annexe 1 : Lettre de saisine	37
Annexe 2 : Recherche bibliographique complémentaire jusqu'à 2019	39

Sigles et abréviations

ALAT	Alanine-amino-transférase
Anses	Agence nationale de sécurité sanitaire alimentation environnement travail
ASAT	Aspartate-Amino-Transférase
CDT	1,5,9-cyclododécatriène
COD	Cyclooctadiène
CES	Comité d'Experts Spécialisés
CL ₅₀	Concentration létale 50
CLP	Classification, étiquetage et emballage des substances
DL ₅₀	Dose létale 50
ECETOC	European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals
ECHA	Agence européenne des produits chimiques
GPMT	Magnusson Kligman Guinea Pig Maximisation Test
HEC	Concentration équivalente humaine (= Human Equivalent Concentration)
LOAEL/C	Lowest Observed Adverse Effect Level/Concentration (= Dose/concentration minimale entraînant un effet néfaste observé)
MRL	Minimum risk level
NOAEL/C	No Observed Adverse Effect Level / Concentration (= Dose/Concentration maximale n'entraînant pas d'effet néfaste observé)
OCDE	Organisation de coopération et de développement économiques
REACH	Registration, Evaluation, and Authorisation of chemical product
SNC	Système nerveux central
UF	Facteur d'incertitude (= Uncertainty Factor)
UF _A	Facteur d'incertitude inter-espèces
UF _D	Facteur d'incertitude lié au manque de données
UF _H	Facteur d'incertitude interindividuel
UF _L	Facteur d'incertitude lié à l'utilisation d'un LOAEL
UF _S	Facteur d'incertitude lié à la transposition subchronique à chronique
US EPA	United States Environmental Protection Agency (États-Unis)
VTi	Valeur Toxicologique indicative
VTR	Valeur Toxicologique de Référence

Liste des tableaux

Tableau 1 : Identification de la substance (Portail des substances chimiques, INERIS)	13
Tableau 2 : Propriétés physico-chimiques.....	14
Tableau 3 : Proposition de VTR chronique par voie orale de l'exploitant	25
Tableau 4 : VTR chronique par inhalation proposée par l'exploitant	26
Tableau 5 : Différences entre les facteurs d'incertitudes intra- et inter-espèces appliqués par l'exploitant et l'Anses.....	28

1 Contexte, objet et modalités de traitement de la saisine

1.1 Contexte

Une valeur toxicologique de référence, ou VTR, est un indice toxicologique qui permet de qualifier ou de quantifier un risque pour la santé humaine. Elle établit le lien entre un niveau d'exposition à une substance toxique et l'occurrence d'un effet sanitaire indésirable. Les VTR sont spécifiques d'une durée d'exposition (aiguë, subchronique ou chronique) et d'une voie d'exposition (orale ou respiratoire). La construction des VTR diffère en fonction des connaissances ou des hypothèses formulées sur les mécanismes d'action des substances. Actuellement, l'hypothèse par défaut est de considérer une relation monotone entre l'exposition, ou la dose, et l'effet, ou la réponse. En l'état actuel des connaissances et par défaut, on considère généralement que, pour les effets non cancérogènes, la toxicité ne s'exprime qu'au-delà d'un seuil de dose (Anses, 2017).

En pratique, la construction de la VTR à seuil comprend les quatre étapes suivantes :

- recenser et analyser les données de toxicité disponibles, sur la base d'études épidémiologiques et/ou expérimentales,
- identifier le ou les organes cibles et l'effet critique ;
- identifier l'hypothèse de construction, à seuil ou sans seuil de dose, en fonction du mode d'action de la substance,
- choisir une étude clé de bonne qualité scientifique permettant généralement d'établir une relation dose – réponse ;
- définir une dose critique chez l'Homme ou l'animal à partir de cette étude, éventuellement dans le cas d'une dose critique obtenue chez l'animal, ajuster cette dose à l'Homme ;
- pour une VTR à seuil, appliquer de facteurs d'incertitude à cette dose critique de manière à dériver une VTR applicable à l'ensemble de la population ;
- pour une VTR sans seuil, réaliser une extrapolation linéaire à l'origine afin de déterminer un excès de risque unitaire.

L'élaboration des VTR suit une approche très structurée et exigeante qui implique des évaluations collectives par des groupes de spécialistes.

Il s'agit d'une valeur indicative moins robuste que la VTR présentant ainsi un niveau de confiance faible.

Une valeur toxicologique indicative (VTi) est un repère toxicologique pouvant être utilisé pour l'évaluation d'un risque.

Une VTi pourra être proposée lorsque les conditions nécessaires à l'élaboration d'une VTR ne sont pas remplies et qu'une évaluation quantitative de risque sanitaire (EQRS) est nécessaire dans un contexte d'exposition donné :

1. en cas d'**insuffisance des données** disponibles sur la substance pour caractériser le danger de la substance ou de **doute sur l'adversité de l'effet**. Dans ce cas, une veille bibliographique sera menée par l'Anses sur ces substances en vue de remplacer les valeurs toxicologiques indicatives par des VTR si de nouvelles données le permettent ;
2. en cas de **contraintes de temps et/ou de ressources**. Dans ce cas, la valeur toxicologique indicative serait élaborée au mieux dans le temps imparti, puis un travail complémentaire sera le cas échéant réalisé afin de proposer une VTR.

Sur la base de l'approche OMS/IPCS proposant une démarche par étapes pour l'évaluation des risques sanitaires dont la première étape consiste en une évaluation préliminaire (screening), la VTi pourra être utilisée pour écarter un risque dans une approche d'évaluation de risque de premier niveau (conservatrice) (OMS-IPCS, 2010).

A la différence d'une VTR, une VTi ne devrait être utilisée que dans le contexte qui l'a vu naître. Les conditions d'application devront donc être clairement explicitées pour chacune des VTi proposées. Comme pour les VTR, l'utilisation et l'interprétation des VTi devront obligatoirement tenir compte de la voie d'exposition, de la durée d'exposition, de la période d'exposition, du type d'effet auquel elle est associée et de la population destinée à être protégée.

Une VTi est élaborée en suivant les mêmes étapes qu'une VTR.

1.2 Objet de la saisine

Depuis 2014, le 1,5-cyclooctadiène (COD, CAS N° 111-78-4) et le 1,5,9-cyclododécatriène (CDT, CAS N° 4904-61-4) ont été détectés dans les eaux souterraines prélevées par l'exploitant d'un site industriel situé sur le territoire de la commune de Berre-L'Etang. Certaines mesures de surveillance des nappes ont mis en évidence une concentration de 2 020 µg/L de COD et de 91 µg/L de CDT dans les eaux souterraines. La pollution provient du site localisé au nord du quartier de La Molle, au sein du complexe pétrochimique de la commune qui est composé d'installations de raffinage dont la production est stoppée depuis 2012. En 2016, l'actuel exploitant a annoncé l'arrêt définitif de l'activité du site.

L'origine de la pollution des eaux souterraines correspond à une migration des substances présentes dans les sols, probablement répandues de manière accidentelle. Il est noté que le CDT, élément particulièrement persistant dans les milieux, fait partie de la liste des substances potentiellement préoccupantes pour le milieu marin inscrite dans la liste des substances devant faire l'objet de

mesures prioritaires dans la convention OSPAR¹. Cependant, il s'avère que l'évaluation des risques sanitaires liés à l'exposition à ces substances se heurte à l'insuffisance des études évaluant leurs dangers pour la santé humaine et pour l'environnement.

À titre préventif, un arrêté municipal a été pris en date du 4 décembre 2017 pour interdire l'utilisation des eaux de la nappe depuis les puits et les forages privés des secteurs urbanisés de la commune. Il couvre les risques encourus par ingestion (*via* absorption d'eaux issues des puits et forages privés pour la consommation et le remplissage de piscine, de terres imprégnées ou par consommation de fruits et légumes auto-produits) et par inhalation des substances à l'état de gaz dans les sols.

Suite à la détection du COD et du CDT dans les eaux souterraines, l'exploitant a proposé, en 2014, des valeurs toxicologiques de référence chroniques par voie orale et respiratoire pour la population professionnelle. Au regard de ces éléments, l'Anses a été saisie par la Direction Générale de la Santé et la Direction Générale de la Prévention des Risques le 14 mai 2018 (Annexe 1) pour évaluer les valeurs proposées par l'exploitant, en particulier au regard des populations exposées (adultes, femmes enceintes, enfants).

Le présent rapport traite uniquement du CDT, le COD faisant l'objet d'un second rapport.

1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation

L'Anses a confié au comité d'experts spécialisé (CES) « Valeurs sanitaires de référence » l'instruction de cette saisine entre octobre 2018 et mars 2020.

Les travaux d'expertise des rapporteurs ont été soumis régulièrement au CES tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques. Le rapport produit par les rapporteurs tient compte des observations et éléments complémentaires transmis par les membres du CES. Ces travaux sont ainsi issus d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires.

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

1.4 Prévention des risques de conflit d'intérêt

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet de l'agence (www.anses.fr).

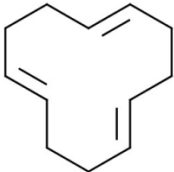
¹ <https://www.ospar.org/work-areas/hasec/chemicals/priority-action>, accès le 9.10.2018

2 Informations générales

2.1 Identification de la substance

Le CDT est un triène cyclique de la famille des hydrocarbures alicycliques de formule $C_{12}H_{18}$. Quatre isomères sont connus pour le 1,5,9-cyclododécatriène (Tableau 1).

Tableau 1 : Identification de la substance (Portail des substances chimiques, INERIS)

Nom	1,5,9-Cyclododécatriène
Numéro CAS	4904-61-4
Numéro CE	225-533-8
Synonymes	(Z,E,E)-CDT 1,5,9-Cyclododecatriene (Z,E,E) CDDT cis,trans,trans-Cyclododeca-1,5,9,triene cis,trans,trans-Cyclododeca-1,5,9-triene
Formule	$C_{12}H_{18}$
Formule développée	

2.2 Propriétés physico-chimiques

Le CDT est un liquide incolore à odeur âcre principalement utilisé comme intermédiaire de synthèse. Les propriétés physico-chimiques sont regroupées dans le [Tableau 2](#). Elles proviennent principalement des données disponibles sur le site de l'ECHA extraites du dossier d'enregistrement de la substance, et du rapport de l'US EPA basé sur les données fournies par DuPont de Nemours & Company, Inc. (US EPA, 2010).

Mis e

Tableau 2 : Propriétés physico-chimiques

	Valeur	Référence
Forme physique	Liquide (jaune)	ECHA
Poids moléculaire	162,27 g/mol	US EPA, 2010
Point d'ébullition	237°C	US EPA, 2010
Point de fusion	-18 °C	ECHA
Pression de vapeur	12,22 Pa à 20 °C	ECHA
Densité	0,892 g/cm ³ à 20 °C	ECHA
Point d'éclair (en coupelle fermée)	88 °C	ECHA
Facteurs de conversion	1 ppm = 6,64 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0,15 ppm	US EPA, 2010
Solubilité dans l'eau	5 mg/L à 20 °C (mesure)	US EPA, 2010
LogKow	4,97 (mesure)	US EPA, 2010
Densité dans l'eau	0,892	ECHA

2.3 Réglementation

Au titre du règlement (CE) n°1907/2006 (REACH), le CDT dispose de deux dossiers d'enregistrement allégés dûs à son utilisation comme intermédiaire de synthèse et d'un dossier d'enregistrement complet. Cette substance est produite ou importée dans l'Union Européenne entre 10 000 et 100 000 tonnes par an et n'est soumis à aucune restriction.

Au titre du règlement (CE) n°1272/2008 (CLP), la CDT ne dispose pas à ce jour d'une classification harmonisée (ECHA, 2018).

2.4 Sources et utilisations

Le CDT est obtenu par cyclotrimérisation du 1,3-butadiène en présence de tétrachlorure de titane (INRS, 2017). Il est principalement utilisé comme réactif dans la synthèse de molécules cycliques et aliphatiques à 12 carbones dans la production de polyamides (IVL Swedish Environmental Research Institute, 2006). Le CDT est aussi utilisé dans la production de retardateurs de flammes tels que le hexabromocyclododécane dont il est un des principaux produits de dégradation dans l'environnement (IVL Swedish Environmental Research Institute, 2006).

3 Synthèse des données toxicologiques

La synthèse des données toxicologiques a été rédigée sur la base d'un rapport de synthèse réalisé par l'US EPA (US EPA, 2010), d'un rapport d'étude réalisé par l'institut national des sciences de la santé du Japon (NIHS, 2008), les données disponibles sur le site de l'ECHA², complétés par une recherche bibliographique réalisée jusqu'en octobre 2019 sur les bases Pubmed et Scopus. Le détail de cette recherche bibliographique complémentaire est présenté en Annexe 2. Aucune étude n'a été identifiée concernant les effets sanitaires liés à une exposition de l'Homme par voie orale ou respiratoire au CDT, ni sur la toxicocinétique de la substance.

3.1 Toxicocinétique

Aucune étude n'a été identifiée concernant la toxicocinétique du CDT.

3.2 Toxicité aiguë et subaiguë

3.2.1 Effets aigus

3.2.1.1 Données chez l'Homme

Aucune donnée de toxicité chez l'Homme n'a été identifiée.

3.2.1.2 Données chez l'animal

- **Voie orale**

Dans une étude non publiée, la dose létale 50 (DL₅₀) chez les rats exposés par gavage est de 4400 mg/kg (test OCDE n°401). Trente minutes après l'administration, les animaux présentaient de nombreux signes cliniques de toxicité: agitation, diminution de l'attention, posture courbée, diarrhée, tremblements modérés à sévères, convulsions, et somnolence. Ces signes avaient disparu au 5^{ème} jour du test. Les animaux décédés au cours de l'expérience présentaient une inflammation de la muqueuse de l'intestin et de l'estomac avec un oedème, alors que les animaux ayant survécu ne présentaient aucun signe pathologique de toxicité. L'exposition n'a pas eu d'effet sur le poids corporel. Dans cette étude, il n'y a pas eu de groupe témoin pour vérifier l'innocuité du solvant utilisé (vaseline) (DuPont Safety, Health & Environmental Excellence Center 2003 citée par l'ECHA).

Dans une seconde étude, la DL₅₀ chez le rat par gavage est de 2500 mg/kg (DuPont de Nemours cité dans US EPA, 2010 et dans Munley *et al.*, 2003). La mortalité était principalement observée dans les 12h suivant l'administration et était de 20%, 20%, 60%, 80% et 100% dans les groupes exposés à 891, 1782, 2673, 3564 et 4455 mg/kg, respectivement. Des signes d'inflammation gastro-

² <https://echa.europa.eu/fr/registration-dossier/-/registered-dossier/1732/7/3/2>, dernier accès le 13/11/2018

intestinale, de congestion pulmonaire et une décoloration hépatique sont aussi rapportés (DuPont de Nemours, Safety, Health & Environmental Excellence Center, 2003 citée par l'ECHA).

- **Voie respiratoire**

Après une exposition par inhalation de rats pendant 6h à un aérosol de CDT (corps entier), la CL₅₀ était de 8,2 mg/L (8200 mg/m³), avec la majorité des décès observée pendant la phase d'exposition des animaux. Les animaux exposés avaient une respiration forte et saccadée, des contractions musculaires et des spasmes sévères. La majorité des animaux avait récupéré de ces signes au bout de 3 jours. Une distension gazeuse du tractus intestinal et une cyanose des parties corporelles exposées sont rapportées sur les animaux décédés. Ces signes n'étaient pas observés chez les animaux ayant survécu (DuPont Safety, Health & Environmental Excellence Center, 2003 citée par l'ECHA).

Après une exposition de rats par inhalation (voie nasale) pendant 4h à un aérosol à 6,1 et 8,1 mg/L (6100 et 8100 mg/m³), un seul animal est décédé dans le groupe exposé à la plus forte concentration. Dans cette étude, la CL₅₀ était supérieure à 8,1 mg/L. Les principaux signes cliniques de toxicité étaient des écoulements oculaires et nasaux, une respiration irrégulière, une démarche anormale, une mobilité réduite et des tremblements. Les animaux exposés à la plus forte concentration présentaient aussi un comportement agressif et émettaient des vocalisations. Ces signes cliniques n'étaient plus observés à partir du 4^{ème} jour (DuPont Safety, Health & Environmental Excellence Center, 2003 citée par l'ECHA).

Dans un test d'inhalation aiguë chez le rat, la concentration la plus faible produisant une mortalité dans les 4h était de 8068 mg/m³ (cité dans Munley *et al.*, 2003).

- **Voie cutanée**

Aucune mortalité n'a été observée après avoir exposé des rats au CDT pur appliqué sous occlusion pendant 24h, la DL₅₀ cutanée chez le rat était supérieure à 3520 mg/kg, le niveau le plus élevé testé (DuPont Safety, Health & Environmental Excellence Center, 2003 citée par l'ECHA et dans Munley *et al.*, 2003). Cependant, tous les animaux présentaient des escarres à l'emplacement de la zone d'exposition.

3.2.2 Effet subaigu

3.2.2.1 Données chez l'Homme

Aucune donnée de toxicité chez l'Homme n'a été identifiée.

3.2.2.2 Données chez l'animal

- **Voie respiratoire**

Dans une étude de toxicité subaiguë, des rats mâles ont été exposés par inhalation (voie nasale) à 0, 5, 50, et 260 ppm (0 ; 33,2 ; 332 ; 1726 mg.m⁻³) pendant 6h par jour sur une période de 14 jours, week-end exclus (Bamberger *et al.*, 1999). Quatre groupes de dix rats par concentration ont été utilisés pour mesurer les signes cliniques, la croissance, les signes de pathologie clinique, et l'histologie. A la fin de l'exposition, la moitié des animaux a été suivie pendant une période de

récupération de deux semaines. Quatre autres groupes de dix rats ont été utilisés pour évaluer la neuro-toxicité.

Les auteurs rapportent une diminution significative de la prise de poids et du poids corporel à la fin de l'exposition dans les groupes exposés à 50 et 260 ppm. Pendant la période de récupération, la prise de poids était similaire dans tous les groupes. Le poids corporel des animaux exposés à 50 et 260 ppm restait inférieur à celui des animaux du groupe témoin mais la différence n'était plus statistiquement significative à partir du cinquième jour de récupération. Les rats exposés à la plus forte concentration avaient une réponse au stimulus diminuée - voire absente, et présentaient des signes de léthargie avec une respiration irrégulière. Ces signes étaient observés généralement immédiatement après la fin de l'exposition et avaient disparu au bout de 24h. L'évaluation neurocomportementale réalisée au quatrième et neuvième jour a mis en évidence une toxicité sur la motricité réflexe avec une diminution significative de l'étalement moyen du pied dans le groupe exposé à 260 ppm, sans modification de la force de préhension. Le CDT n'a pas eu d'effets sur le nombre ni la durée des mouvements lors des tests neurocomportementaux. Au quatrième jour d'exposition, l'incidence de la défécation était statistiquement moins importante chez les animaux exposés à 50 ppm (0/10 rats) et 260 ppm (1/10 rats). Cet effet était encore observé au neuvième jour d'exposition, mais seulement dans le groupe exposé à 260 ppm (0/10 rats). Au niveau des paramètres biologiques mesurés, seules de faibles variations sont rapportées. Une diminution significative du nombre de globules blancs, des activités de l'aspartate aminotransférase (ASAT) et de la sorbitol déshydrogénase, ainsi que de la concentration sérique de la créatinine a été observée dans le groupe exposé à 260 ppm. Ces paramètres étaient revenus à la normale à la fin de la période de récupération. L'analyse histopathologique a montré la présence de lésions au niveau de l'épithélium olfactif à la fin de l'exposition, dans le groupe exposé à 260 ppm ; elles n'étaient plus observées à la fin de la période de récupération. Il n'y a eu aucune modification histologique du système nerveux central. Les auteurs proposent une NOAEC de 5 ppm (33,2 mg.m⁻³) sur la base de la diminution de la prise de poids observée à 50 ppm (332 mg.m⁻³) (LOAEC).

3.3 Irritation

3.3.1 Données chez l'Homme

Aucune donnée chez l'Homme n'a été identifiée.

3.3.2 Données chez l'animal

- **Irritation cutanée**

L'application de CDT pur sur la peau sous occlusion pendant 4h a entraîné une légère irritation cutanée et un léger érythème chez le lapin (étude de 1983, citée par l'ECHA). La faible toxicité cutanée du CDT semble être confirmée sur une autre souche de lapin où un léger érythème et un œdème ont été observés (durée de l'exposition non indiquée, DuPont Safety, Health & Environmental Excellence Center, 2003 citée par l'ECHA). Cependant, une irritation importante était observée sur la peau de lapin suite à l'exposition au CDT en solution à 90% (véhicule non précisé,

Brown *et al.*, 1968). Dans des études de sensibilisation cutanée chez le cobaye, des signes importants d'irritation sont décrits avec présence d'érythème et œdème lorsque le CDT était appliqué pur sur la peau (étude de 1989 et de DuPont Safety, Health & Environmental Excellence Center, 2003, cité par l'ECHA et dans US EPA, 2010). Afin d'expliquer la différence de réponse de ces études avec les résultats des tests sur lapin montrant un faible pouvoir irritant du CDT, les auteurs suggèrent que le véhicule utilisé (acétone, dioxane, diméthyl phtalate) a pu jouer un rôle dans les effets observés.

- **Irritation oculaire**

Chez le lapin, l'application oculaire de CDT pur n'a entraîné aucune irritation (étude de 1983, citée par l'ECHA). Le faible pouvoir irritant du CDT semble confirmé dans une autre étude où le CDT pur a été appliqué directement dans le cul-de-sac conjonctival des lapins. Les signes observés (hyperhémie conjonctivale, gonflement des paupières et larmolement) étaient réversibles au bout d'une semaine (DuPont Safety, Health & Environmental Excellence Center, 2003, citée par l'ECHA).

En conclusion, le CES considère que l'effet d'irritation cutanée observé semble en lien avec un effet du véhicule utilisé dans le test d'irritation cutanée ou en lien avec l'exposition (prolongée sous occlusion), dans la mesure où la substance semble être faible irritant oculaire. Les experts concluent que le CDT semble ne pas être irritant cutané et oculaire.

3.4 Sensibilisation

3.4.1 Données chez l'Homme

Aucune donnée chez l'Homme n'a été identifiée.

3.4.2 Données chez l'animal

Dans un test de maximisation chez le cobaye avec une exposition intra-dermique et épidermique pendant trois jours par semaine sur trois semaines consécutives, le CDT dilué à 0,1% dans de la paraffine liquide a entraîné une sensibilisation par les deux voies d'exposition (DuPont de Nemours cité dans US EPA, 2010).

Dans un test de maximisation de Magnusson et Kligman (GPMT) chez le cobaye femelle, avec induction intra-dermique et épidermique (test OCDE n°406), le CDT pur n'a entraîné qu'une très légère sensibilisation. Cependant, un léger érythème et œdème étaient observés sur la zone d'application (étude de 1989, citée par l'ECHA).

Dans un test de sensibilisation chez le cobaye mâle, le CDT pur a été appliqué sur la peau sans occlusion ou en injection intradermique. Aucun signe de sensibilisation n'a été observé, cependant des signes importants d'irritation sont décrits avec présence d'érythème et d'œdème (DuPont Safety, Health & Environmental Excellence Center, 2003, citée par l'ECHA et dans US EPA, 2010).

3.5 Toxicités subchronique et chronique

3.5.1 Données chez l'Homme

Aucune donnée de toxicité sub-chronique et chronique chez l'Homme n'a été identifiée.

3.5.2 Données chez l'animal

Aucune donnée de toxicité sub-chronique et chronique chez l'animal n'a été identifiée.

3.6 Effets sur la reproduction et le développement

3.6.1 Données chez l'Homme

Aucune donnée de toxicité sur la reproduction et le développement n'a été identifiée chez l'Homme.

3.6.2 Données chez l'animal

- Voie orale

L'étude de Malley *et al.*, (2002) a été réalisée chez des rats Sprague-Dawley exposés quotidiennement par gavage à 0, 30, 100 et 300 mg/kg/j afin d'évaluer la toxicité du CDT (pureté 99,9 %, en solution dans l'huile de maïs) sur la reproduction et le développement (OCDE TG 422). Les mâles (10 par groupe) ont été exposés pendant 55 jours, incluant 14 jours avant l'accouplement puis pendant la période d'accouplement. Les femelles (10 par groupe) ont été exposées pendant 55 à 63 jours, avant et pendant l'accouplement puis tout au long de la gestation et de la lactation.

Au cours de l'exposition, le poids corporel des femelles a diminué significativement de 7% et 12% dans les groupes exposés à 100 et 300 mg/kg/j pendant de la gestation. De la même manière, le gain de poids corporel a diminué significativement par rapport au contrôle de 13% et 20% à 100 et 300 mg/kg/j. Au cours de la gestation, l'efficacité alimentaire (définie comme le rapport de la prise de poids sur la quantité ingérée, sur une période de sept jours) était diminuée de 14% et 29% et la prise alimentaire augmentée significativement chez les femelles exposées à 100 et 300 mg/kg/j, respectivement. Ces effets sont considérés comme étant liés à la toxicité de la substance. Les femelles présentaient une augmentation significative du poids relatif des reins et du foie à 100 et 300 mg/kg/j. Les poids absolus du foie et des reins n'étaient augmentés significativement qu'à la plus forte dose. Une hypertrophie hépatocytaire centrolobulaire était observée à toutes les doses, tandis qu'une augmentation du volume des urines émises étaient observés seulement à 300 mg/kg/j.

Chez les mâles, une diminution du poids corporel moyen et de la prise de poids (non significative) a été observée à la fin de l'étude à 300 mg/kg/j. La diminution du gain de poids corporel était plus importante à 300 mg/kg/j et statistiquement significative sur les périodes du 8^{ème} au 15^{ème} jour, et du 50^{ème} au 56^{ème} jour. A 300 mg/kg/j, cet effet était associé à une augmentation significative de la prise alimentaire et à une diminution significative de l'efficacité alimentaire. A 100 mg/kg/j, une diminution du poids moyen et du gain de poids étaient aussi observées (mais statistiquement non significatives), ainsi qu'une diminution statistiquement significative de la prise alimentaire (-17 %). Chez les mâles, le poids relatif du foie était significativement augmenté dès 30 mg/kg/j (et le poids absolu à partir de 100 mg/kg/j), et le poids relatif et absolu des reins dès 100 mg/kg/j avec une

augmentation du volume des urines émises à 300 mg/kg/j. Il n'y avait pas de changements histologiques au niveau du foie, malgré l'augmentation du poids. D'après les auteurs, cela pourrait être dû à une hypertrophie diffuse minimale rendant l'examen histopathologique plus difficile que chez les femelles. D'autre part, l'examen neurocomportemental, ophtalmologique et l'évaluation de l'activité motrice n'ont montré aucune différence avec le groupe témoin.

Chez les femelles, l'activité de l'alanine aminotransférase (ALAT) était diminuée dès 30 mg/kg/j (pas d'effet dose-dépendant et uniquement au 31^{ème} jour de traitement) et l'hématocrite était significativement diminué dès 100 mg/kg/j au 31^{ème} jour d'exposition. A la plus forte dose, de nombreux autres paramètres étaient modifiés significativement chez les femelles. Le volume des urines émises était augmenté, l'osmolarité diminuée et la concentration urinaire de potassium augmentée. Le nombre de réticulocytes et la concentration d'hémoglobine étaient augmentés, l'activité de l'ASAT et de la phosphatase alcaline diminuées. Les concentrations plasmatiques en protéines totales et en albumine étaient augmentées. Chez les mâles à la fin de l'exposition, la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine était diminuée significativement à 300 mg/kg/j, et le volume globulaire augmenté dès 100 mg/kg/j. Comme chez les femelles, le débit urinaire était significativement plus élevé à 300 mg/kg/j chez les mâles mais il n'y avait pas de diminution significative de l'osmolarité urinaire.

Concernant la reproduction, il n'y pas eu d'effets observés sur le taux d'accouplement, l'index de fertilité, le temps de gestation, le nombre de sites d'implantation ou l'efficacité de l'implantation. Concernant la fertilité, le CDT n'a pas eu d'effets sur le nombre ou sur la survie des nouveau-nés. Le seul effet sur le développement observé concerne le poids corporel des nouveau-nés du groupe exposé à 300 mg/kg/j qui était significativement plus faible que celui des témoins au début et au 4^{ème} jour de la lactation. Les auteurs proposent un NOAEL de 30 mg/kg/j chez les adultes sur la base de la diminution du poids corporel, la diminution de gain de poids chez les femelles exposées à 100 mg/kg/j (LOAEL). Concernant la toxicité sur la reproduction, les auteurs proposent un NOAEL de 100 mg/kg/j sur la base de la diminution du poids corporel des nouveau-nés exposés à 300 mg/kg/j (LOAEL).

Le CES considère que la baisse de l'activité des enzymes hépatiques constatée à 30 mg/kg pc/j n'est pas un effet indésirable et n'est probablement pas imputable au traitement (pas de relation dose-effet). De même l'augmentation du poids relatif du foie observée à 30 mg/kg pc/j chez les mâles est considérée comme un phénomène adaptatif plutôt que comme un effet toxique.

Les effets observés sur le développement sont une diminution du poids corporel des nouveau-nés dans le groupe exposé à la plus forte dose de 300 mg/kg/j, le CES considère que cet effet est secondaire à une toxicité maternelle.

Le CES retient un NOAEL de 30 mg/kg/j sur la base de la diminution du poids corporel et du gain de poids chez les femelles exposées à 100 mg/kg/j.

Une autre étude combinée de toxicité à doses répétées et de dépistage de la toxicité pour la reproduction et le développement (OCDE TG 422) a été réalisée chez des rats Sprague Dawley (OCDE TG 422, NIHS, 2018). Les femelles et mâles (12 animaux/sexe/dose) ont été exposés

quotidiennement par gavage au CDT (pureté 94,7 %, en solution dans huile de maïs) à 0, 12, 60 et 300 mg/kg/j. Les mâles ont été exposés pendant 42 jours, incluant 14 jours avant l'accouplement puis pendant la période d'accouplement. Les femelles ont été exposées pendant 42 à 53 jours, avant et pendant la période d'accouplement, pendant la gestation et jusqu'au quatrième jour de lactation (42 à 53 jours). Cinq animaux du groupe témoin et du groupe exposé à 300 mg/kg/j ont été suivis pendant une période de récupération de 14 jours.

Une diminution du poids corporel des mâles et des femelles, associée à une augmentation du poids du foie (relatif et absolu), a été observée à 300 mg/kg/j. L'analyse histopathologique a montré une hypertrophie des hépatocytes centrolobulaires chez les animaux des deux sexes et à la plus forte dose. Cet effet n'était plus retrouvé, ou avec une incidence plus faible, à la fin de la période de récupération. Une augmentation significative du poids relatif du foie a aussi été notée chez les femelles à 60 mg/kg/j mais elle n'était pas associée à des modifications histopathologiques. L'un des rares signes cliniques observés était une hypersalivation chez les individus des deux sexes, survenant à la plus forte dose. Il s'agit d'un effet sporadique observé à partir de la troisième semaine d'exposition et qui a été considéré comme lié au caractère irritant de la substance. Une augmentation significative du poids des reins a spécifiquement été observée chez les mâles à 300 mg/kg/j ; elle était associée à la présence de corps éosinophiles dans l'épithélium tubulaire liés à l' $\alpha_2\mu$ -globuline. Au niveau des paramètres hématologiques, le temps de prothrombine était augmenté de manière significative dès 60 mg/kg/j chez les mâles. A la plus forte concentration, une activation partielle du temps de thromboplastine et des augmentations significatives des concentrations sériques de fibrinogène, de gamma-GTP, des protides totaux et de l'albumine sont aussi rapportées chez les mâles. Chez les femelles exposées à 300 mg/kg/j, les nombres de leucocytes, de lymphocytes, de polynucléaires neutrophiles et basophiles étaient diminués, ainsi que la concentration sérique de créatinine, l'activité de l'ASAT et celle de l'ALAT. Concernant l'activité motrice, les résultats du test de manipulation et la force de préhension des membres inférieurs étaient normaux. Les auteurs considèrent que le NOAEL pour la toxicité répétée était de 12 mg/kg/j sur la base de l'augmentation du poids relatif du foie chez les femelles et pour l'allongement du temps de prothrombine chez les mâles (LOAEL de 60 mg/kg/j). Concernant la toxicité sur la reproduction, le nombre de nouveau-nés était significativement diminué dans le groupe exposé à 300 mg/kg/j (pas d'indications sur le nombre de portées), sans que d'autres effets sur la fertilité et le développement soient notés. Le NOAEL pour la toxicité sur le développement et la reproduction était de 60 mg/kg/j sur la base de la diminution du nombre de nouveau-nés (LOAEL de 300 mg/kg/j).

Les deux études sont basées sur le même référentiel méthodologique (OCDE n°422), mais utilisent des doses différentes et une pureté de composé qui diffère (99.9 % vs 94.7%). Ces deux études se complètent et les résultats obtenus se confortent en ce qui concerne la toxicité maternelle à la plus forte dose et la diminution des enzymes hépatiques chez les femelles. Concernant les effets sur le développement les résultats diffèrent, on note dans la première étude, une variation du poids des nouveaux-nés à la plus forte dose sans effet du CDT sur le nombre de nouveaux-nés et dans la deuxième étude une diminution du nombre de nouveaux-nés à la dose de 300 mg/kg/j sans effet du

CDT sur le poids des nouveaux-nés. Au vu de ces résultats, le CDT semble induire des effets développementaux en lien avec une toxicité maternelle.

Le CES retient l'étude la plus robuste qui teste le CDT à un degré de pureté le plus élevé et un NOAEL de 30 mg/kg/j sur la base de la diminution du poids corporel et du gain de poids chez les femelles exposées à 100 mg/kg/j.

- **Voie respiratoire**

Afin d'évaluer la toxicité sur le développement, des rates gestantes (22 animaux/dose) ont été exposées au CDT par inhalation (corps entier) quotidiennement du sixième au vingtième jour pendant six heures par jour à 0, 10, 25 et 67 ppm (Munley *et al.*, 2003). Les concentrations d'exposition ont été sélectionnées suite aux résultats d'une étude antérieure de toxicité de 14 jours et d'une étude pilote chez des rates non gestantes.

A 25 ppm, il y avait une augmentation du nombre d'animaux avec des taches sur la face. À 67 ppm, les animaux présentaient une réponse significativement diminuée au stimulus d'alerte, une diminution du comportement de toilettage et une augmentation du larmoiement et de la salivation. Dans les groupes exposés à 25 et 67 ppm, le poids corporel absolu et ajusté (poids final sans le poids des fœtus) et la prise alimentaire étaient significativement diminués, indiquant une toxicité maternelle. Chez les nouveau-nés, il n'a pas été observé d'augmentation de la mortalité embryofœtale, ou d'effet sur la taille des portées ou le sexe ratio. Cependant, des signes de toxicité développementale ont été observés à 67 ppm, avec une diminution significative du poids corporel des fœtus ainsi qu'une augmentation significative de l'incidence des retards d'ossification squelettique (sternèbres et vertèbres). Concernant la toxicité maternelle, les auteurs proposent un NOAEC de 10 ppm (LOAEC : 25 ppm) sur la base de la diminution du poids corporel et de la prise alimentaire. Concernant la toxicité sur le développement, un NOAEC de 25 ppm (LOAEC : 67 ppm) est proposé sur la base de la diminution du poids corporel des nouveau-nés.

Les CES considèrent que les effets développementaux observés sont probablement secondaires à une toxicité maternelle.

3.7 Génotoxicité

- **In vitro**

Le CDT n'a pas induit de mutations dans le test d'Ames sur les souches de *Salmonella typhimurium* TA1535, TA1537, TA1538, TA98, TA100, avec ou sans activation métabolique par la fraction S9 de foie de rat (étude de 1988, citée par l'ECHA). L'absence de potentiel mutagène a aussi été observée dans un autre test d'Ames sur les souches de *S. typhimurium* TA97a, TA98, TA100, TA1535 et sur la souche de *E. coli* WP2 *uvrA* (pKM101) (Du Pont de Nemours citée dans US EPA, 2010). De même, des résultats négatifs ont été obtenus dans un test de mutations réverses sur les souches de *S. typhimurium* TA100, TA1535, TA98, TA1537 et sur la souche de *E. coli* WP2 *uvrA* (pKM101) avec et sans activation métabolique (test OCDE n°471, NIHS, 2018).

Dans un test d'aberrations chromosomiques *in vitro* sur cellules de hamster chinois CHL/IU, les résultats ont montré que le CDT induisait un effet clastogène après activation métabolique ainsi qu'une faible fréquence de polyploïdie (NIHS, 2018).

Les résultats d'un test d'aberrations chromosomiques sur des lymphocytes humains en culture indiquent que le CDT, avec ou sans activation métabolique, n'est pas clastogène (DuPont et Nemours citée dans US EPA, 2010).

- ***In vivo***

Le test du micronoyau effectué sur des érythrocytes de la moelle osseuse de rats exposés deux jours consécutifs par inhalation (voie nasale) six heures par jour à 500 ppm, a montré l'absence d'effet génotoxique du CDT (DuPont de Nemours citée dans US EPA, 2010).

L'ensemble des résultats disponibles à ce jour montre que le CDT ne présente pas d'effet génotoxique *in vivo* sur moelle osseuse de rongeurs. Le CDT ne présente pas non plus de potentiel mutagène *in vitro*, mais peut causer des aberrations chromosomiques *in vitro*.

3.8 Cancérogénicité

Aucune donnée sur la cancérogénicité n'a été identifiée.

3.9 Mécanismes d'action

Aucune donnée sur le mécanisme d'action n'a été identifiée.

3.10 Populations sensibles

Aucune donnée sur les populations sensibles n'a été identifiée.

3.11 Résumé des effets toxicologiques

Concernant la voie orale, suite à une exposition aiguë au CDT chez l'animal, les données disponibles montrent, dès les premières heures de l'exposition, l'apparition d'un syndrome ébrio-narcotique avec principalement des symptômes d'ordre neurologique avec une démarche anormale, une respiration irrégulière, piloérection, une léthargie, une somnolence et une diminution à la réponse au stimulus et de la motricité réflexe. Ces effets disparaissant quelques heures après l'arrêt du traitement. Dans le cas d'expositions répétées de 14 jours par voie respiratoire chez le rat, on a observé l'apparition d'autres effets cliniques comme une diminution du gain de poids corporel, ainsi qu'une augmentation du poids relatif du foie chez les mâles et les femelles. Ces altérations semblaient réversibles à l'arrêt du traitement.

Lors d'une exposition dans deux études combinées de toxicité à doses répétées et de dépistage de la toxicité pour la reproduction et le développement par voie orale au CDT pendant une période d'exposition d'environ 40-50 jours chez les femelles et chez les mâles, les signes cliniques étaient un syndrome ébrio-narcotique (ataxie, hypersalivation, posture courbée). Au cours de l'exposition, le poids corporel des femelles a diminué significativement de 7% et 12% dans les groupes exposés à 100 et 300 mg/kg/j pendant de la gestation. De la même manière, le gain de poids corporel a diminué significativement par rapport au contrôle de 13% et 20% à 100 et 300mg/kg/j. Une augmentation du poids relatif des reins et une augmentation du poids relatif du foie avec des

atteintes histologiques ont également été observées chez les mâles et les femelles. Les atteintes histologiques hépatiques avaient régressé à la fin de la période de récupération. Lors de l'exposition par voie orale au CDT pendant la gestation, on a noté un effet sur le poids moyen des nouveau-nés et des portées ainsi que sur le gain de poids des nouveau-nés en présence d'une toxicité maternelle.

Concernant la voie respiratoire, suite à une exposition aiguë et subaiguë au CDT chez l'animal, ont été observé un syndrome ébrio-narcotique dont les signes semblent réversibles à l'arrêt de l'exposition. Des atteintes de l'épithélium respiratoire olfactif ont également été observées.

Lors de l'exposition par voie respiratoire pendant la gestation, ont été observé une diminution du poids des fœtus en présence d'une toxicité maternelle.

Aucune donnée d'exposition sub-chronique et chronique par voie orale ou par voie respiratoire n'a été identifiée pour le CDT.

4 Recueil des valeurs toxicologiques de référence

4.1 VTR élaborées par des organismes reconnus

Aucune VTR construite et publiée par des organismes ou institutions reconnus aux niveaux national et international n'a été identifiée à ce jour pour le CDT.

4.2 VTR proposées par l'exploitant

4.2.1 Description des VTR

Dans le cadre de la saisine, des VTR chroniques par voie orale et respiratoire ont été proposées par l'exploitant en 2014, et transmises à l'ANSES afin d'être évaluées. L'exploitant s'est basé sur les documents guide du bureau européen des substances chimiques (European Chemicals Bureau, 2003) et du centre européen d'écotoxicologie et de toxicologie des substances chimiques (European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals) (ECETOC, 2010) pour construire les VTR présentées ci-dessous.

4.2.2 VTR chronique à seuil par voie orale

L'exploitant propose une VTR chronique par voie orale de 0,4 mg/kg/j (Tableau 3) en se basant sur l'étude de toxicité répétée de DuPont de Nemours & Company présentée dans le rapport de l'US EPA (2010) et publiée (Malley *et al.*, 2002) cf 3.6.2. Dans cette étude, des rats ont été exposés à 0, 30, 100 et 300 mg/kg/j par gavage avant et pendant l'accouplement, puis au cours de la gestation et pendant 4 jours de lactation pour les femelles (OCDE n°422). Les mâles ont été exposés pendant 55 jours, incluant 14 jours avant l'accouplement puis pendant l'accouplement. Les femelles ont été exposées pendant 55 à 63 jours, avant et pendant l'accouplement puis tout au long de la gestation et de la lactation.

L'effet critique retenu par l'exploitant est une diminution du poids corporel des femelles au cours de la gestation dans les groupes exposés à 100 et 300 mg/kg/j (NOAEL = 30 mg/kg/j). Un facteur d'incertitude de 72 a été appliqué au NOAEL pour tenir compte de la variabilité inter-espèces ($UF_A = 4$), de la variabilité interindividuelle ($UF_H = 3$), de la transposition de subchronique à chronique ($UF_S = 2$), du choix de la dose critique ($UF_{L/B} = 3$) et de la qualité de la base de données ($UF_D = 1$). Aucune justification sur le choix des UF n'est fournie.

Tableau 3 : Proposition de VTR chronique par voie orale de l'exploitant

Effet critique (étude clé)	Dose critique	UF	VTR
Diminution du poids corporel des femelles au cours de la gestation Etude DuPont de Nemours & Company citée dans US EPA (2010)	LOAEL = 100 mg/kg/j NOAEL = 30 mg/kg/j	72 $UF_A = 4$ $UF_H = 3$ $UF_{L/B} = 3$ $UF_S = 2$ $UF_D = 1$	0,4 mg.kg⁻¹ pc.j⁻¹

4.2.3 VTR chronique à seuil par inhalation

L'exploitant propose une VTR chronique par voie respiratoire de 0,08 mg/m³ (0,01 ppm) basée sur une étude de toxicité répétée chez la rate gestante, réalisée par DuPont de Nemours & Company, présentée dans le rapport de l'US EPA (2010) et publiée (Munley *et al.*, 2003). L'effet critique retenu est une diminution du poids corporel des femelles au cours de la gestation dans les groupes exposés à 25 et 67 ppm (NOAEC = 10 ppm).

Le point de départ choisi est la NOAEC de 10 ppm. Un ajustement temporel (10 x 6h / 24h) et un ajustement allométrique (par défaut 1) ont été réalisés. Un facteur d'incertitude de 216 a ensuite été appliqué pour tenir compte de la variabilité inter-espèces (UF_A = 4), de la variabilité interindividuelle (UF_H = 3), de la transposition de subaigu à chronique (UF_S = 6), du choix de la dose critique (UF_{L/B} = 3) et de la qualité de la base de données (UF_D = 1). Aucune justification sur le choix de UF n'est fournie.

L'exploitant mentionne aussi l'étude de Bamberger *et al.*, (1999) en précisant que la NOAEL de cette étude est de 5 ppm, est inférieure à celle sélectionnée. Cependant, le choix fait par l'exploitant de ne pas retenir l'étude de Bamberger *et al.*, (1999) pour la construction de la VTR n'est pas argumenté dans le document.

Tableau 4 : VTR chronique par inhalation proposée par l'exploitant

Effet critique (étude clé)	Concentration critique	UF	VTR
Diminution du poids corporel, de la prise de poids, et signes cliniques Etude DuPont de Nemours & Company citée dans US EPA (2010)	LOAEC = 25 ppm NOAEC = 10 ppm <u>Ajustement temporel :</u> NOAEC _{ADJ} = NOAEC x 6h / 24h = 2,5 ppm <u>Ajustement allométrique :</u> NOAEC _{ADJ HEC} = 2,5 ppm	216 UF _A = 4 UF _H = 3 UF _{L/B} = 3 UF _S = 6 UF _D = 1	0,08 mg.m⁻³

5 Proposition de VTi chronique par voie orale et respiratoire

5.1 Choix de l'effet critique

L'ensemble des études disponible met en évidence de façon récurrente des effets hépatiques et neurologiques pour des expositions aiguës à subaiguës et pendant une période d'exposition d'environ 40-50 jours chez les femelles et chez les mâles. Les effets décrits dans ces études montrent des résultats hétérogènes d'une étude à l'autre et semblent incohérent au sein des études (avec notamment une diminution de l'activité d'enzymes hépatiques et une augmentation du poids du foie). Pris dans leur ensemble, ces effets sont ceux que l'on peut retrouver lors d'exposition avec les hydrocarbures de la fraction de distillation du CDT.

Au regard de tous ces éléments, le CES a décidé de retenir la diminution du poids corporel et l'augmentation du poids relatif du foie avec des atteintes histologiques comme effet critique. Considérant les doutes existant sur le choix de l'effet critique et son adversité chez l'Homme, le CES n'a pas pu proposer de VTR pour le CDT et a choisi de construire une VTi.

5.2 Analyse des VTR et VG existantes

Le CES s'est attaché à évaluer les différences existant entre la méthode suivie par l'exploitant et celle recommandée par l'Anses.

Une analyse de la construction des VTR établies par l'exploitant a été réalisée par voie d'exposition. De plus, une recherche bibliographique a été réalisée afin d'évaluer les données disponibles et leur prise en compte par l'exploitant.

Pour rappel, la méthode recommandée par l'Anses pour l'élaboration d'une VTR résumée en introduction de ce rapport (cf. §1.1), est détaillée dans le guide Anses d'élaboration des VTR

- **Commentaires généraux sur la construction des VTR par l'exploitant**

La démarche de l'exploitant pour construire les VTR à seuil suit principalement les recommandations de l'ECHA et du Centre d'écologie et de toxicologie de l'industrie chimique européenne (ECETOC). Elle inclut :

- une recherche bibliographique afin d'établir un profil toxicologique et d'identifier l'effet critique,
- la détermination d'une dose ou concentration critique,
- l'application de facteurs d'incertitude.

La méthodologie utilisée par l'exploitant est globalement semblable à la méthode de construction des VTR recommandée par l'Anses. Cependant, elle en diffère par la construction d'une VTR chronique à partir d'étude de toxicité sub-aiguë et par le choix des facteurs d'incertitude (UF). En

effet, l'exploitant a suivi les recommandations de l'ECETOC (2010) et de l'ECHA (ECHA, 2012). Ces recommandations autorisent en l'absence de données pour des expositions sub-chronique ou chronique la possibilité de construire une VTR pour des expositions chroniques à par d'une étude sub-aiguë ; cette démarche n'est pas autorisée par l'Anses. De plus, l'exploitant a suivi les recommandations de l'ECETOC (2010) et de l'ECHA (ECHA, 2012) pour le choix des différents facteurs d'incertitude et non celles proposées par l'Anses, notamment pour la prise en compte des différences inter-espèces et interindividuelles mais aussi pour transposition d'une exposition subaiguë vers une exposition chronique et l'application d'un facteur de 3 (UF_{LB}) pour la relation dose-réponse bien qu'un NOAEL ait été pris en considération (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.** Tableau 5).

Tableau 5 : Différences entre les facteurs d'incertitudes intra- et inter-espèces appliqués par l'exploitant et l'Anses

Points critiques		Facteurs d'incertitude utilisés par l'exploitant (selon ECETOC et ECHA)	Facteurs d'incertitude proposés par l'Anses	Conclusions du CES
Voie orale				
UF _A ou variabilité inter-espèce	composante toxicocinétique	4 (rat)	Ajustement allométrique	Non conforme aux recommandations de l'Anses
	composante toxicodynamique		2,5	
UF _H ou variabilité intra-espèce		5 (population générale) 3 (population professionnelle)	10	
UF _S Transposition subchronique à chronique		2	1, 3 ou 10 au cas par cas	
Voie respiratoire				
UF _A ou variabilité inter-espèce	composante toxicocinétique	4 (rat)	Ajustement dosimétrique	Non conforme aux recommandations de l'Anses ³
	composante toxicodynamique		1 à 2,5	
UF _H ou variabilité intra-espèce		5 (population générale) 3 (population professionnelle)	10 (population générale)	
UF _S Transposition subchronique à chronique		6 (Subaiguë vers chronique)	1, 3 ou 10 au cas par cas	

- **Analyse de la VTR chronique par voie orale**

Le CES a réalisé une analyse de la construction de la VTR chronique par voie orale. Cette VTR est basée sur une étude combinée de toxicité à doses répétées et de dépistage de la toxicité pour la reproduction et le développement (rapport d'étude, OCDE TG 422) sur 55-63 jours. L'exploitant

³ Même si les UF utilisés par l'exploitant sont plus pénalisants que ceux recommandés par l'Anses.

retient comme effet critique la diminution, statistiquement significative de 7 et 12% par rapport au témoin, du poids corporel des femelles au 21^{ème} jour de la gestation à la dose de 100 and 300 mg/kg/j, respectivement. Ainsi qu'une diminution, statistiquement significative de 13 et 20% par rapport au témoin, du gain de poids corporel chez les femelles entre le premier jour de gestation et le 21^{ème} jour de la gestation à la dose de 100 and 300 mg/kg/j, respectivement. L'exploitant retient comme dose critique un NOAEL de 30 mg/kg/j chez les adultes sur la base de la diminution du poids corporel, la diminution de gain de poids chez les femelles exposées à 100 mg/kg/j (LOAEL). Au vu du peu de données disponibles, le CES considère que l'exploitant a retenu une étude pertinente, le CES a choisi de retenir la même étude clé et le même effet critique avec la même dose critique de 30 mg/kg/j (NOAEL). Concernant le choix des facteurs d'incertitude, l'exploitant a suivi les recommandations de l'ECETOC (2010) et de l'ECHA (ECHA, 2012) et non celles de l'Anses, notamment pour la prise en compte des différences inter-espèces et inter-individuelles mais aussi l'application d'un facteur de 3 (UF_L) pour la relation dose-réponse bien qu'un NOAEL ait été pris en considération. De plus, pour une VTR dont la population cible est la population générale (adultes, femmes enceintes, enfants), la valeur du facteur d'incertitude interindividuel (UF_H) proposée par l'exploitant applicable pour la population professionnelle n'est pas appropriée.

Ainsi, malgré la qualité du travail réalisé par l'exploitant, le CES estime qu'il existe pour cette substance et cette voie d'exposition des divergences méthodologiques qui ne lui permettent pas de retenir la VTR proposée par l'exploitant. De plus, au regard du peu de données disponibles sur le CDT pour construire une VTR chronique, les experts du CES s'orientent vers une construction d'une VTi chronique par voie orale pour le CDT.

- **Analyse de la VTR par inhalation**

Le CES a réalisé une analyse de la construction de la VTR chronique par inhalation. L'exploitant propose une VTR chronique par voie respiratoire de 0,08 mg/m³ (0,01 ppm) basée sur une étude de toxicité sur le développement chez la rate gestante exposée du 6^{ème} jour au 20^{ème} jour de gestation (réalisée par DuPont de Nemours & Company citée dans le rapport de l'US EPA, 2010 et publiée ; Munley *et al.*, 2003). Cette durée d'exposition est trop courte et n'est pas en accord avec la demande de construire une VTR pour une exposition chronique. Le CES ne retient donc pas cette étude clé. L'exploitant retient comme effet critique une diminution du poids corporel des femelles au cours de la gestation dans les groupes exposés à 25 et 67 ppm. La diminution du poids absolu était de 5 à 11% à la concentration de 25 ppm et 67 ppm, respectivement. La diminution en poids relatif (poids des femelles à la fin de la gestation moins le poids du conceptus) était de 6 à 16% à la concentration de 25 et 67 ppm, respectivement. L'exploitant retient une concentration critique de 10 ppm basée sur une diminution du poids corporel (absolu et relatif) des femelles au 21^{ème} jour de la gestation dans les groupes exposés à 25 et 67 ppm. Le CES ne retient pas l'effet critique et la dose critique proposé par l'exploitant, les effets observés semblent néanmoins pertinents avec une relation dose réponse pour le poids maternel, bien que l'analyse statistique des résultats semblent peu usuelle.

Concernant le choix des facteurs d'incertitude, l'exploitant a suivi les recommandations de l'ECETOC (2010) et de l'ECHA (ECHA, 2012) et non celles de l'Anses, notamment pour la prise en compte des différences interespèces et interindividuelles mais aussi pour transposition d'une exposition subaiguë vers une exposition chronique et l'application d'un facteur de 3 (UF_L) pour la relation dose-réponse bien qu'un NOAEL ait été retenu. De plus, pour une VTR dont la population cible est la population générale (adultes, femmes enceintes, enfants), la valeur du facteur d'incertitude interindividuel (UF_H) proposée par l'exploitant applicable pour la population professionnelle n'est pas utilisable pour la population générale.

Ainsi, malgré la qualité du travail réalisé par l'exploitant, le CES estime qu'il existe pour cette substance et cette voie d'exposition des divergences méthodologiques qui ne lui permettent pas de retenir la VTR proposée par l'exploitant.

De plus, au regard du peu de données disponibles sur le CDT pour construire une VTR chronique, les experts du CES s'orientent vers une construction d'une VTi chroniques par voie orale et respiratoire pour le CDT.

5.3 Construction de VTi

5.3.1 Construction de VTi par voie orale

5.3.1.1 Choix de l'étude clé et de la dose critique

En l'absence d'étude sub-chronique et chronique par voie orale disponible pour le CDT. L'étude clé retenue est une étude combinée de toxicité à doses répétées et de dépistage d'effets sur la reproduction et le développement (Malley *et al.*, (2002)). Une toxicité générale a été observée chez les mâles et les femelles exposés à la dose de 100 mg/kg/j et 300 mg/kg/j. Les effets observés sont une augmentation de nombreux signes cliniques (ataxie, hypersalivation, posture courbée). Une diminution du poids corporel et de la prise de poids, une augmentation du poids relatif des reins et une augmentation du poids relatif du foie avec des atteintes histologiques ont également été observées chez les mâles et les femelles.

L'effet critique retenu est une diminution du poids corporel et de la prise de poids observée à la dose de 100 mg/kg/j, chez les femelles.

Ainsi, un NOAEL de 30 mg/kg/j est retenu sur la base de cette étude.

Un LOAEL pour la toxicité générale à 100 mg/kg/j (basé sur une augmentation du poids relatif du foie chez les femelles et une hypertrophie hépatocytaire centrolobulaire chez les femelles) peut être retenu sur la base de cette étude.

5.3.1.2 Ajustement allométrique

Pour réduire la valeur de l'incertitude sur la variabilité inter-espèce, un ajustement allométrique a été réalisé. Une dose équivalente humaine (HED = Human Equivalent Dose) est calculée à l'aide de l'équation suivante:

$$\text{Dose équivalente Homme} = \text{Dose animal} \times \left(\frac{\text{Poids animal}}{\text{Poids homme}} \right)^{1/4}$$

Le poids moyen des rats est de 492g. Celui utilisé pour l'Homme pour le calcul est de 70 kg.

Soit une dose critique de,

$$\text{NOAEL}_{\text{HED}} = 30 \times (0,492 / 70)^{0,25} = 9 \text{ mg/kg/j}$$

5.3.1.3 Choix de facteurs d'incertitude

Le calcul de la VT_i à partir du NOAEL_{HED} a été effectué à l'aide des facteurs d'incertitude suivants (Anses, 2017) :

- Variabilité interespèces (UF_A) : 2,5

L'ajustement dosimétrique réalisé a permis de calculer une dose équivalente humaine, à l'aide de l'équation précédente. Pour tenir compte de la variabilité toxicodynamique et d'incertitudes résiduelles, un facteur d'incertitude supplémentaire a été fixé à 2,5 selon les recommandations de l'OMS-IPCS (OMS-IPCS, 2005) et sur la base des pratiques de l'Anses.

- Variabilité interindividuelle (UF_H) : 10

Aucune donnée scientifique permettant de réduire la valeur par défaut n'étant disponible, la valeur de 10 est utilisée.

- Transposition subchronique à chronique (UF_S) : 3

La durée de l'étude clef étant d'environ 55 jours, un facteur de 3 est proposé pour tenir compte de la transposition en une VT_i chronique.

- Utilisation d'une BMDL, d'un LOAEL/C ou d'un NOAEL/C (UF_{B/L}) : 1

Pour tenir compte de l'utilisation d'un NOAEL, un facteur de 1 est proposé.

- Insuffisance des données (UF_D) : 3

Pour tenir compte de l'absence d'études subchronique et chronique par voie orale pour le CDT, un facteur de 3 est proposé.

Un facteur d'incertitude global de 225 est donc utilisé pour la construction de la VT_i.

5.3.1.4 Proposition de VT_i pour la voie orale

$$\text{VT}_i = 0,04 \text{ mg/kg/j}$$

Il s'agit d'une valeur indicative moins robuste que la VTR présentant ainsi un niveau de confiance faible.

5.3.2 Construction de VT_i par voie respiratoire

Deux études par voie respiratoire sont disponibles : les études subaiguës de Bamberger *et al.*, (1999) (2 semaines) et de Munley *et al.*, (2003) (14 jours).

En l'absence d'étude par voie respiratoire de durée pertinente, une transposition voie à voie est proposée pour construire une VTi chronique pour la voie respiratoire. Ce calcul est basé sur une hypothèse, par défaut, d'absorption de 50% pour la voie orale et de 100% pour la voie respiratoire (pour l'Homme comme pour l'animal). Les données sont converties en utilisant un volume d'air respiré sur 24 heures de 20 m³ pour un poids moyen de 70 kg (Anses, 2017).

$$VTi_{\text{voie respiratoire}} = VTi_{\text{voie orale}} / 2 \times 70 \text{ kg} / 20 \text{ m}^3/\text{j} = 0,07 \text{ mg} / \text{m}^3$$

Le niveau de confiance d'une VTi construite par extrapolation voie à voie est considéré comme faible.

6 Conclusion

Le CES considère que la démarche de la construction des VTR voie orale et respiratoire pour le CDT suivie par l'exploitant est cohérente avec le référentiel choisi (ECHA, 2003 ; ECETOC, 2010) tant dans la démarche générale que dans l'application de la méthode. Malgré la qualité du travail réalisé par l'exploitant, cette démarche conduit à des différences méthodologiques importantes par rapport aux recommandations de l'Anses. En conséquence, les VTR proposées par l'exploitant ne peuvent pas être retenue en l'état par l'Anses.

Au regard du peu de données disponibles pour le CDT et de la durée d'exposition trop courte des rares études utilisables pour construire des VTR chroniques, le CES a proposé des VTi chroniques pour l'évaluation des risques sanitaires des eaux souterraines du site industriel situé sur le territoire de la commune de Berre-L'Etang.

Pour rappel, une VTi est proposée lorsque les conditions nécessaires à l'élaboration d'une VTR ne sont pas remplies et qu'une évaluation quantitative de risque sanitaire (EQRS) est nécessaire dans un contexte d'exposition donné. Il s'agit d'une valeur indicative moins robuste que la VTR présentant ainsi un niveau de confiance faible. A la différence d'une VTR, une VTi ne devrait être utilisée que dans le contexte qui l'a vu naître. Comme pour les VTR, l'utilisation et l'interprétation des VTi devront obligatoirement tenir compte de la voie d'exposition, de la durée d'exposition, de la période d'exposition, du type d'effet auquel elle est associée et de la population destinée à être protégée.

Les VTi chroniques recommandées par le CES sont présentées dans le tableau 6.

Voie d'exposition	Effet critique (étude clé)	Dose critique	UF	VTi
Voie orale	Diminution du poids corporel et de la prise de poids observée à la dose de 100 mg/kg/j, chez les rats femelles (Malley <i>et al.</i> , 2002)	LOAEL/NOAEL = 100 / 30 mg/kg/j <u>Ajustement allométrique</u> NOAEL _{HED} = 30 x (0,492 / 70) ^{0,25} = 9 mg/kg/j	225 UF _{A-TD} : 2,5 UF _H : 10 UF _L : 1 UF _S : 3 UF _D : 3	0,04 mg/kg pc/j Niveau de confiance : faible
Voie respiratoire		<u>Transposition voie à voie</u> VT _{i resp} = VT _{i orale} x 0,5 x 70 kg/20 m ³ = 0,2 mg/m ³ /j	Non nécessaire	0,07 mg.m⁻³ Niveau de confiance : faible

Conditions d'utilisation de ces VTi :

Ces valeurs ne sont à utiliser que dans le contexte de l'étude de cette saisine, c'est-à-dire pour l'évaluation des risques sanitaires des eaux souterraines du site industriel situé sur le territoire de la commune de Berre-L'Étang.

En dehors de ce contexte spécifique, le CES rappelle que le CDT est un hydrocarbure qui est rarement présent isolément, dans l'environnement, mais plutôt associé à d'autres hydrocarbures, sous forme de mélange. De nombreuses études indiquent que tous les hydrocarbures qui ont des chaînes hydrocarbonées de longueurs identiques ou voisines ont des propriétés toxicologiques (en particulier, des effets irritants et neurotoxiques) très semblables et d'intensités voisines. Quelques uns seulement ont, en outre, des effets toxiques spécifiques. En cas d'exposition à un mélange d'hydrocarbures, il n'est justifié de les considérer isolément que s'ils ont des effets toxiques spécifiques ou un niveau d'exposition très élevé. Pour tous les effets communs (en particulier, les effets irritants et neurotoxiques), une règle d'additivité des effets des constituants du mélange devrait être appliquée. Actuellement, le CES ne recommande pas de valeur spécifique pour les mélanges d'hydrocarbures mais considère que l'approche qui consiste à utiliser une valeur générique aux hydrocarbures de longueurs de chaînes voisines (d'une même fraction de distillation) est recevable.

Dans le cadre de travaux spécifiques sur les hydrocarbures, le CES recommande de compléter ce travail par une proposition de VTR générique pour des fractions d'hydrocarbures pour des longueurs de chaîne carbonée correspondantes.

Date de validation du rapport d'expertise collective par le comité d'experts spécialisé : le 20/03/2020.

Maisons-Alfort,

Signature :

Au nom des experts du CES

« Valeurs sanitaires de référence »,

M. Michiels

Président du CES


7 Bibliographie

Date de fin de la bibliographie : octobre 2019

- Bamberger, Kelly, Kennedy, Elliott. (1999). Inhalation toxicity of cyclododecatriene in rats. *Drug and Chemical Toxicology*, 22(3), 435-454.
- ECB, (2003). Technical Guidance Document on Risk Assessment. EUR 20418 EN/1. Institute for Health and Consumer Protection, European Chemicals Bureau, Verase, Italy.
- ECETOC, (2010). Guidance on assessment factors to derive a DNEL. Technical report No. 110. European Center for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (ECETOX), Brussels, Belgium.
- Eula Bingham, Barbara Cohrssen. (2012). *Patty's Toxicology*, 6 Volume Set, 6th Edition. ISBN: 978-0-470-41081-3.
- Malley, Everds, Makovec, Kennedy. E.I (2002). Reproductive and repeated dose toxicity of cyclododecatriene (CDDT) in rats following oral (gavage) treatment. *Drug and Chemical Toxicology*, 25(2), 149–170.
- Munley, Kelly, Kennedy (2002). Evaluation of the potential developmental toxicity of cyclododecatriene (CDDT). *Drug and Chemical Toxicology*, Vol. 26, No. 3, pp. 199–212.

ANNEXES

Annexe 1 : Lettre de saisine



LIBERTÉ • ÉGALITÉ • FRATERNITÉ
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

2018 -SA- 0 1 2 3

MINISTÈRE DE LA TRANSITION
ÉCOLOGIQUE ET SOLIDAIRE

MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS
ET DE LA SANTÉ

La Défense, le **14 MAI 2018**

**Direction générale de la
prévention des risques**

Service des risques technologiques
Sous-direction des risques
chroniques et du pilotage
Bureau du sol et du sous-sol

Affaire suivie par : Christian VINCQ
christian.vincq@developpement-
durable.gouv.fr
Tél : 01 40 81 92 13

Référence : BSSS/2018-029/ChV

Direction générale de la santé

Sous direction de la prévention des
risques liés à l'environnement et à
l'alimentation
Bureau EA1 - Environnement extérieur
et produits chimiques

Personne chargée du dossier :
Delphine GIRARD
delphine.girard@sante.gouv.fr
Tel : 01 40 56 63 40

Ref. : 106 COURRIER ARRIVE

**Le Directeur général de la
prévention des risques**

Le Directeur général de la santé

à

**Monsieur le Directeur général de
l'Agence nationale de sécurité
sanitaire de l'alimentation, de
l'environnement et du travail**

**14, avenue Pierre et Marie Curie
94701 MAISONS-ALFORT**

17 MAI 2018

DIRECTION GENERALE

Objet : Saisine de l'ANSES
Expositions au zirconium (CAS n° 7440-67-7)
Expositions au cyclododécatriène-1,5,9 (CAS n° 4904-61-4) et au cyclooctadiène-1,5
(CAS n° 111-78-4)
Demande de détermination de Valeurs Toxicologiques de Référence (VTR).

PJ :

- Rapport n° M1060010/Zr – Septembre 2017 – version 1 – AREVA – site de Venthon
- Note de l'exploitant relative à l'établissement de VTR dérivées pour le CDT et le COD annexée au courrier de l'exploitant LyondellBasell du 5 décembre 2014

A – Cas de la substance Zirconium

Pour ses propriétés physico-chimiques, le zirconium est utilisé dans l'industrie nucléaire. Il entre notamment dans la fabrication du gainage des combustibles utilisés dans les réacteurs à eau.

La société ORANO (ex-AREVA) exploite à Venthon (73), sur l'ancien site CEZUS, une unité de production de matériaux en alliage de zirconium à destination des centrales nucléaires de production d'électricité. En 2011 une surveillance des eaux souterraines au droit du site a été imposée par arrêté préfectoral. Elle a montré la présence de zirconium dans l'aquifère jusqu'à 11 mg/l.

L'évaluation du risque sanitaire par ingestion de la substance fait face à l'insuffisance des études pour la santé humaine et les atteintes à l'environnement. Par son courrier du 23 mars 2017, la DREAL Auvergne – Rhône-Alpes a demandé à la société une recherche de valeur de comparaison du zirconium dans les eaux souterraines. Un rapport a été établi (cf. pièce jointe) et fait état des données toxicologiques disponibles dans les différentes bases internationales.

Compte tenu de ces informations nous souhaiterions recueillir votre avis sur les interrogations suivantes :

- quelle VTR chronique par ingestion faut-il retenir dans le cadre de la réalisation des évaluations quantitatives des risques sanitaires pour les populations riveraines au site (adultes, enfants, ...) et susceptibles d'être surexposées au zirconium ?
- y-a-t-il lieu de caractériser la substance selon ses différentes formes chimiques ou ses isotopes ?

Tour Séquoia – 92055 La Défense cedex – Tél : 33 (0)1 40 81 21 22

B – Cas des substances CDT et COD

Depuis 2014 des teneurs de 2 substances, désignées CDT (cyclododécatriène-1,5,9) et COD (cyclooctadiène-1,5), sont détectées dans les eaux souterraines prélevées par l'exploitant du site industriel appartenant à LyondellBasell sur le territoire de la commune de Berre-L'Etang (13). Certaines mesures de surveillance des nappes ont donné les résultats suivants :

- 91 µg/l en CDT
- 2 020 µg/l en COD.

La pollution provient du site localisé au nord du quartier de La Molle, au sein du complexe pétrochimique de la commune. Il est composé des installations de raffinage ayant appartenu jusqu'en 2008 au groupe Shell Chimie. Depuis 2012 la production est stoppée. En 2016, l'actuel exploitant a annoncé l'arrêt définitif de l'activité du site.

L'origine de la pollution des eaux souterraines correspond à une migration des substances présentes dans les sols et probablement répandues de manière accidentelle. Il est noté que le cyclododécatriène-1,5,9, élément particulièrement persistant dans les milieux, fait partie de la liste des substances potentiellement préoccupantes pour le milieu marin.

A titre préventif, un arrêté municipal a été pris pour interdire l'utilisation des eaux de la nappe depuis les puits et les forages privés des secteurs urbanisés de la commune. Il couvre les risques encourus :

- par voie d'ingestion des substances :
 - soit par absorption d'eaux issues des puits et forages privés (consommation d'eau, remplissage de piscine),
 - soit par absorption de terres imprégnées,
 - soit par la consommation de fruits et légumes auto-produits.
- par voie d'inhalation des substances à l'état de gaz dans les sols.

Il s'avère que l'évaluation du risque sanitaire à l'exposition des substances considérées fait face à l'insuffisance des études pour la santé humaine et les atteintes à l'environnement.

L'exploitant a ainsi proposé une détermination de VTR chroniques par voie orale et respiratoire par sa note (cf. pièce jointe) en date du 5 décembre 2014. Au regard de ces éléments nous souhaiterions recueillir votre avis sur les VTR chroniques qui peuvent être retenues par voies d'ingestion ou d'inhalation et selon les populations exposées (adultes, femmes enceintes, enfants, ...) pour la réalisation des évaluations quantitatives des risques sanitaires.

Nous vous prions de bien vouloir nous transmettre, dans les meilleurs délais, votre proposition de contrat d'expertise comprenant notamment les modalités de traitement et de restitution des travaux, dont le rendu final est attendu avant le 31 mars 2019.

L'adjoint du Directeur général
de la prévention des risques
L'adjoint au directeur général
de la prévention des risques


Hervé VANLAER

Le Directeur général de la santé


Jérôme SALOMON

Annexe 2 : Recherche bibliographique complémentaire jusqu'à 2019

Date de la recherche bibliographique : 17 octobre 2019

Recherche étendue puis sélection des publications sur la base du titre et du résumé

Requête SCOPUS : 638 entrées (2502 sans les paramètres en gras)

TITLE-ABS-KEY ({1,5-cyclooctadiene}) OR TITLE-ABS-KEY ({cyclooctadiene-1,5}) OR TITLE-ABS-KEY ({cyclo-1,5-octadiene}) OR TITLE-ABS-KEY ({cyclooctadien*}) OR CASREGNUMBER ({111-78-4}) AND (LIMIT-TO (SUBJAREA , "BIOC") OR LIMIT-TO (SUBJAREA , "PHAR") OR LIMIT-TO (SUBJAREA , "ENVI") OR LIMIT-TO (SUBJAREA , "MEDI") OR LIMIT-TO (SUBJAREA , "MULT") OR LIMIT-TO (SUBJAREA , "AGRI") OR LIMIT-TO (SUBJAREA , "NEUR") OR LIMIT-TO (SUBJAREA , "Undefined"))

Requête PUBMED: 434 entrées

"1,5-cyclooctadiene"[Title/Abstract] OR "cyclo-1,5-octadiene"[Title/Abstract] OR "cyclooctadiene-1,5"[Title/Abstract] OR "cyclooctadien*"[Title/Abstract] OR "111-78-4"[EC/RN]

Note





Agence nationale de sécurité sanitaire
de l'alimentation, de l'environnement et du travail
14 rue Pierre et Marie Curie
F94701 Maisons-Alfort cedex
www.anses.fr
[@Anses_fr](https://twitter.com/Anses_fr)