

anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Connaître, évaluer, protéger

Valeurs toxicologiques de référence

Le 1,5-cyclooctadiène

Avis de l'Anses
Rapport d'expertise collective

Juillet 2020 - Édition scientifique

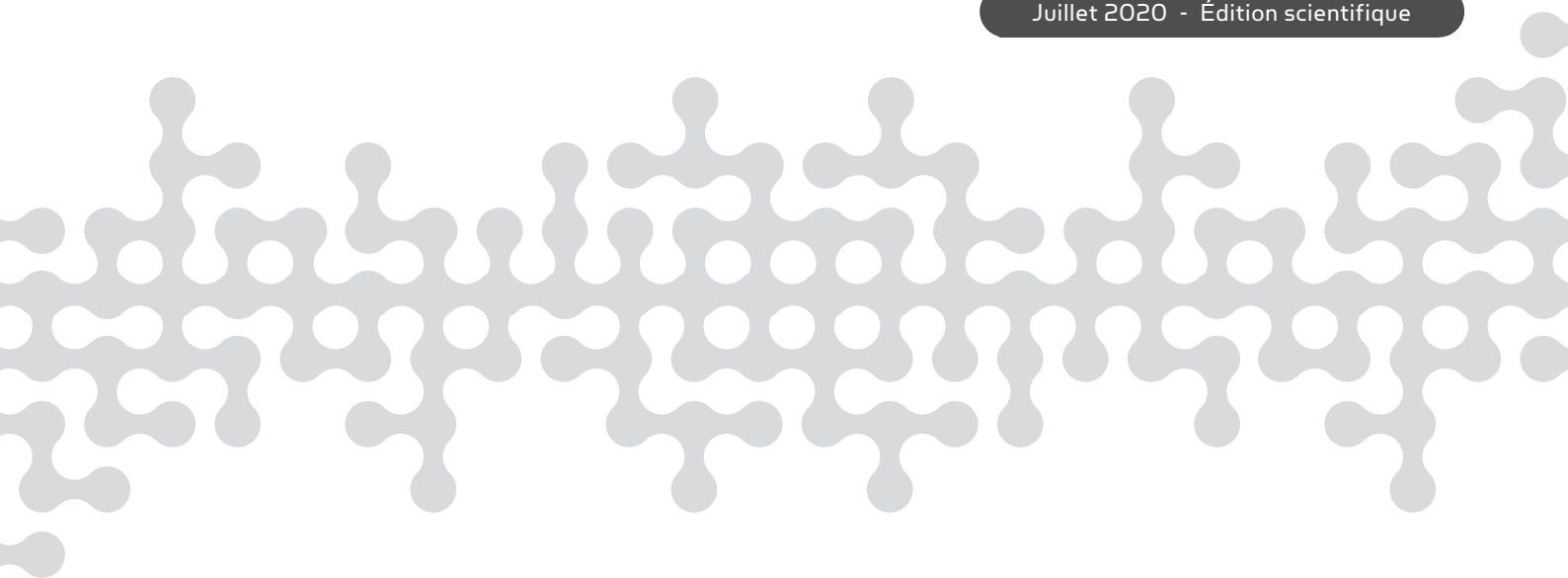


Valeurs toxicologiques de référence

Le 1,5-cyclooctadiène

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-cyclododécatène (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 Ajustement dosimétrique : $\text{NOAEC}_{\text{ADJ HEC}} = 12,5$ 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> $NOAEL_{HED} = 175 \times (0,424 / 70)^{0,25} = 49 \text{ mg/kg/j}$	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> $VTi_{resp} = VTi_{orale} / 2 \times 70 \text{ kg} / 20 \text{ m}^3 / \text{j}$	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> $NOAEL_{HED} = 30 \times (0,492 / 70)^{0,25} = 9 \text{ mg/kg/j}$	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> $VTi_{resp} = VTi_{orale} \times 0,5 \times 70 \text{ kg} / 20 \text{ m}^3 = 0,2 \text{ mg/m}^3/\text{j}$	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-cyclooctadiène (CAS n°111-78-4)**

Mission permanente « Valeurs toxicologiques de référence »

Saisine « 2018-SA-0144 »

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-cyclooctadiène, orale, inhalation, chronique

Key words

Toxicological reference value, TRV, Indicative Toxicological Value, iTV, cyclooctadiene-1,5, 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	18
3.3.1 Données chez l'Homme.....	18
3.3.2 Données chez l'animal.....	18
3.4 Sensibilisation	19
3.4.1 Données chez l'Homme.....	19
3.4.2 Données chez l'animal.....	19
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	20
3.6.1 Données chez l'Homme	20
3.6.2 Données chez l'animal	20
3.7 Génotoxicité	21
3.8 Cancérogénicité	22
3.9 Mécanismes d'action	22
3.10 Populations sensibles	22
3.11 Résumé des effets toxicologiques	22
4 Recueil des valeurs toxicologiques de référence	24
4.1 VTR élaborées par des organismes reconnus	24
4.2 VTR proposées par l'exploitant	24
4.2.1 Description des VTR	24
4.2.2 VTR chronique à seuil par voie orale	24
4.2.3 VTR chronique à seuil par inhalation	25
5 Proposition de VTi chronique par voie orale et respiratoire	26
5.1 Choix de l'effet critique	26
5.2 Analyse des VTR et VG existantes	26
5.3 Construction de VTi	29
5.3.1 Construction de VTi par voie orale	29
5.3.1.1 Choix de l'étude clé et de la dose critique	29
5.3.1.2 Ajustement allométrique	29
5.3.1.3 Choix de facteurs d'incertitude	30
5.3.1.4 Proposition de VTi pour la voie orale	30
5.3.2 Construction de VTi par voie respiratoire	30
6 Conclusion	32
7 Bibliographie	34
ANNEXES	35

Sigles et abréviations

ALAT	Alanine-amino-transférase
Anses	Agence nationale de sécurité sanitaire alimentation environnement travail
ASAT	Aspartate-Amino-Transférase
CDT	1,5,9-cyclododécatène
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 du 1,5-cyclooctadiène	13
Tableau 2 : Propriétés physico-chimiques du 1,5-cyclooctadiène	14
Tableau 3 : VTR chronique par voie orale proposée par l'exploitant	25
Tableau 4 : VTR chronique par inhalation proposée par l'exploitant	25
Tableau 5 : Différences entre les facteurs d'incertitudes intra- et inter-espèces appliqués par l'exploitant et l'Anses.....	27
Tableau 6 : VTi chroniques par voie orale et respiratoire pour le COD Tableau 6 : VTi chroniques par voie orale et respiratoire pour le COD	32

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. 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 COD, le CDT 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.

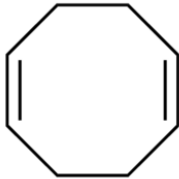
Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet de l'agence (www.anses.fr).

2 Informations générales

2.1 Identification de la substance

Le COD est un diène cyclique de la famille des hydrocarbures alicycliques et de formule C₈H₁₂ (Tableau 1). Cette substance est également retrouvée sous le nom IUPAC ((1Z,5Z)-cycloocta-1,5-diène) mais avec un numéro CAS différent (CAS n°1552-12-1).

Tableau 1 : Identification du 1,5-cyclooctadiène

Nom	1,5-Cyclooctadiène
Numéro CAS	111-78-4
Numéro CE	203-907-1
Synonyme	(1Z,5Z)-cycloocta-1,5-diene
Formule	C ₈ H ₁₂
Formule développée	

2.2 Propriétés physico-chimiques

Le COD est un liquide incolore à odeur aromatique, principalement utilisé comme intermédiaire de synthèse.

Les propriétés physico-chimiques sont principalement extraites du site de l'ECHA¹, et du rapport de l'US EPA basé sur les données fournies par DuPont de Nemours & Compagny, Inc. (US EPA, 2011) (Tableau 2).

¹<https://echa.europa.eu/fr/registration-dossier/-/registered-dossier/19256/4/12/?documentUUID=d6b403b8-15fa-4b0e-b257-4f47d4aeb8c>, accès le 10.10.2018

Tableau 2 : Propriétés physico-chimiques du 1,5-cyclooctadiène

	Valeur	Référence
Forme physique	Liquide incolore	ECHA
Poids moléculaire	108,20 g/mol	US EPA, 2011
Point d'ébullition	153,2 °C (mesuré)	ECHA
Point de fusion	-69,5 °C (mesuré)	ECHA
Pression de vapeur	4,92 hPa à 20°C (mesuré)	ECHA
Densité de vapeur	3,73	INRS ²
Point d'éclair (en coupelle fermée)	31,5 °C (mesuré)	ECHA
Facteurs de conversion	1 mg/m ³ = 0,226 ppm 1 ppm = 4,43 mg/m ³	CNESST ³
Solubilité dans l'eau	117,0 mg/L à 20 °C (pH 7,0) (mesuré)	ECHA
LogKow	3,16 (mesuré)	US EPA, 2011
Densité dans l'eau	0,882	ECHA
Niveau de perception olfactive	Seuil : 10 ppb – Odeur aromatique	Patty's toxicology, 2012

2.3 Réglementation

Le COD dispose d'un dossier d'enregistrement allégé (utilisation comme intermédiaire de synthèse) dans le règlement (CE) n°1907/2006 (REACH) et n'est soumis à aucune restriction. Il n'y a pas d'informations dans le dossier d'enregistrement sur la bande de tonnage de production ou d'importation de cette substance en Europe.

Au titre du règlement (CE) n°1272/2008 (CLP), la COD ne dispose pas à ce jour d'une classification harmonisée (site disséminé de l'ECHA⁴).

2.4 Sources et utilisations

Le COD provient de la distillation du pétrole et peut être obtenu au cours de la synthèse de cyclododécatène (CDT), en tant que produit secondaire. Il est principalement utilisé comme intermédiaire de synthèse pour la production de substances aromatiques, de catalyseurs, de retardateurs de flammes et d'articles en caoutchouc (US EPA, 2011 ; Patty's toxicology, 2012).

²http://www.inrs.fr/publications/bdd/caratex/SubstanceCaratexAG.html?refINRS=CARATEX_substance_184, accès le 18.10.2018

³ <http://www.csst.gc.ca/prevention/reptox/simdut-1988/guide-utilisation-fiche-signaletique/Pages/15-facteurs-conversion.aspx>

⁴<https://echa.europa.eu/fr/registration-dossier/-/registered-dossier/19256/4/12/?documentUUID=d6b403b8-15fa-4b0e-b257-4f47d4aeb8c>, accès le 10.10.2018

3 Synthèse des données toxicologiques

La synthèse des données toxicologiques a été rédigée sur la base des rapports réalisés par des organismes reconnus au niveau international (US EPA, 2011) et les données disponibles sur le site disséminé de l'ECHA, 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 COD, ni sur la toxicocinétique de la substance.

3.1 Toxicocinétique

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

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**

Une étude OCDE 401 de 1983, citée par l'ECHA, rapporte une DL₅₀ de 1900 mg/kg pc chez des rats mâles et femelles. Les signes observés comprenaient une piloérection, des difficultés à respirer, des troubles de l'équilibre, des tremblements, une augmentation de l'excrétion urinaire et des signes de sédation. L'analyse post-mortem des animaux a montré une irritation de l'épithélium gastro-intestinal et des altérations hépatiques, non observées chez les animaux ayant survécu.

D'autre part, une DL₅₀ de 2381 mg/kg chez le rat est mentionnée dans le rapport de l'US EPA (2011), sans plus d'informations sur le protocole expérimental et sur les observations.

- **Voie respiratoire**

Des rats mâles CrI:CD(SD)BR ont été exposés par inhalation (6 animaux par dose, nez seulement) à des concentrations de 1 400, 2 700 et 4 300 ppm (environ 6,2 ; 12,1 ou 19,3 mg/L) de COD, sous forme de vapeur, pendant 4 heures (absence de groupe témoin). Les animaux ont été observés pendant 14 jours. La mortalité était de 0/6, 1/6, 4/6 aux concentrations de 1 400, 2 700 et 4 300 ppm de COD, respectivement. Après 3 heures d'exposition, une absence de réponse à des stimuli auditifs était observée chez tous les animaux. Après 4 heures d'exposition à la concentration de 1400 ppm, trois animaux ont montré des signes d'ataxie. Les autres effets observés étaient les suivants : larmolement, immobilité, respiration irrégulière (DuPont Safety, Health & Environmental Excellence

Center, 2002 cité par l'ECHA et par l'US EPA, 2011). Une concentration létale approximative (CLA) de 2700 ppm pour 4 heures d'exposition est proposée.

Une étude antérieure avec une exposition par inhalation (corps entier) pendant quatre heures a montré une CL₅₀ de 2870 ppm. Les effets suivants ont été observés : absence de réponse aux stimuli, perte de coordination motrice, dyspnée, hyperpnée et larmolement. Les rats qui ont survécu à la plus faible concentration testée (1 820 ppm) ont montré des altérations réversibles sur le foie et les reins (Données non publiées citées dans Kelly *et al.*, 2000).

- **Voie cutanée**

L'application sous occlusion pendant 24h de COD sur la peau du dos n'a entraîné aucune mortalité chez les rats exposés à 1760, 2640 et 3520 mg/kg (absence de groupe témoin). Dans cette étude, la DL₅₀ était supérieure à 3520 mg/kg (DuPont de Nemours citée dans US EPA, 2011). De même, l'application de COD pendant 4h à 10 000 mg/kg n'a pas causé de mortalité chez les rats mâles et femelles. Dans les 48h post-exposition, des signes d'ataxie, de léthargie, et un léger érythème sur la zone d'application étaient observés (étude de 1983 citée par l'ECHA).

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 orale**

Dans une étude de 1996 citée par l'ECHA, des rats Wistar mâles et femelles (5 animaux/groupe/sexe) ont été exposés quotidiennement par gavage au COD à des doses de 0, 50, 150 et 450 mg/kg pc/j pendant 28 jours (selon la ligne directrice n°407 de l'OCDE). De plus, 5 autres rats par groupe et par sexe ont été exposés à 0 et 450 mg/kg/j pour évaluer la récupération pendant une période de 14 jours post-exposition.

Des signes cliniques étaient observés à toutes les doses : léthargie (parfois associée à de l'ataxie), démarche anormale, fermeture des paupières et piloérection. Ces effets diminuaient au cours du traitement et disparaissaient quelques heures après l'arrêt du traitement. A 450 mg/kg/j, une diminution du gain de poids corporel a été observée chez les femelles (-17 % ; non significatif) et chez les mâles (-30,6 % ; significatif). Cette diminution était concomitante d'une augmentation (non significative) de l'efficacité alimentaire (définie comme le rapport de la prise de poids sur la quantité ingérée, sur une période de sept jours), chez les mâles à la plus forte dose et chez les femelles à 150 et 450 mg/kg/j.

Les analyses biochimiques, hématologiques et urinaires n'ont pas montré de réponse au traitement. Le poids relatif du foie était significativement augmenté dès 150 mg/kg/j chez les mâles (150 mg/kg/j : +13,3%, 450 mg/kg/j : +22,4%) et chez les femelles (150 mg/kg/j : +18,8 %, 450 mg/kg/j : +31,1 %). En accord avec ces observations, une hypertrophie hépatocellulaire était

observée dès 150 mg/kg/j, chez les animaux des deux sexes. Les auteurs considèrent ces altérations hépatiques comme une réponse adaptative. Le poids relatif des reins était significativement plus élevé chez les femelles du groupe traité à 450 mg/kg/j, sans modification histologique. Chez les animaux des deux sexes et à toutes les doses, des lésions spontanées moyennes à sévères (calcifications rénales, granulome spermatique de l'épididyme (mâle)) et des lésions liées à des problèmes d'administration ont été observées (infiltrations lymphocytaires dans le parenchyme pulmonaire). Les auteurs considèrent que ces effets comme n'étant pas lié au traitement.

Des signes de réversibilité à la fin de la période de récupération de deux semaines sont rapportés pour tous les effets observés, en particulier pour les effets hépatiques, considérés comme adaptatifs. Les auteurs retiennent un NOAEL de 50 mg/kg pc/j (étude de 1996 citée par l'ECHA).

- **Voie respiratoire**

Dans une étude de toxicité subaiguë, des rats Sprague-Dawley mâles (20 animaux par groupe de doses, souche Crl:CDBR) ont été exposés quotidiennement (corps entier) à des concentrations de 0, 52, 150 et 500 ppm (0, 230, 664, 2200 mg/m³) pendant 6 h/jour sur une période de 5 jours, suivie de 2 jours de non-exposition et de 4 jours d'exposition (Kelly *et al.*, 2001).

Dix rats par groupe ont été utilisés pour les évaluations toxicologiques standards et dix rats par groupe pour les essais de neurotoxicité. Dans le groupe d'évaluations toxicologiques standards, des échantillons de sang et d'urine ont été prélevés à la fin de l'exposition pour des analyses biochimiques et cinq rats par groupe ont été sacrifiés pour un examen anatomopathologique, comprenant un examen spécifique du système nerveux. Les animaux ont été suivis pendant une période de récupération de 2 semaines. Au 4^{ème} et au 9^{ème} jours d'exposition, les groupes pour lesquels la neurotoxicité a été évaluée ont été soumis à une batterie de tests d'observations fonctionnelles et à des tests relatifs à l'activité motrice.

Une diminution du poids corporel a été observée au cours de la première période d'exposition chez les animaux exposés à 150 et 500 ppm (les auteurs estiment que cet effet peut être dû aux conditions expérimentales et indépendant du traitement administré). Elle semble avoir été réversible à la fin de la période de récupération (pas d'analyse statistique). Une diminution du gain de poids a aussi été observée (aucune analyse statistique disponible dans l'étude), à la fin de l'exposition, chez les animaux exposés à la plus forte concentration. L'évaluation clinique n'a pas montré la présence de symptômes particuliers. De même, les examens de biochimie et d'hématologie n'ont pas montré d'effets significatifs, à l'exception d'une diminution du pH urinaire à 500 ppm, réversible à la fin de la période de récupération.

L'analyse histopathologique a révélé la présence d'une dégénérescence de l'épithélium olfactif ainsi qu'une augmentation du poids des reins et la présence de gouttelettes hyalines tubulaires, à la plus forte concentration testée. Les gouttelettes hyalines n'étaient plus observées à la fin de la période de récupération, et les lésions de l'épithélium olfactif étaient en cours de régénération. Aucune altération neuropathologique liée à la substance n'a été mise en évidence.

Les auteurs de cette étude retiennent une NOAEC de 150 ppm sur la base de l'augmentation de la somnolence des rats exposés à 500 ppm, réversible à la fin de la période de récupération.

Après l'analyse des résultats de cet article, les experts du CES considèrent que plusieurs signes d'atteinte du système nerveux central (SNC) ont été observés au cours de l'étude. Les auteurs notent une diminution significative de la motricité des rats exposés à 52 ppm au 4^{ème} jour, avec un ralentissement de la durée et du nombre de mouvements mesurés. Cependant, selon les auteurs, il ne s'agit pas d'un effet nocif car aucune relation dose-réponse n'est observée (données non présentées). Au 4^{ème} jour d'exposition, la somnolence semblait augmentée chez les animaux exposés à 150 et 500 ppm. Cette tendance est confirmée au cours de l'analyse neuro-comportementale après le 9^{ème} jour d'exposition, ce qui suggère un effet cumulatif sur le SNC. Cependant, les auteurs considèrent que seul l'effet observé à 500 ppm est significatif car à 150 ppm la réponse d'alerte était normale et il n'y avait pas de signes de léthargie. De plus, une diminution significative de la réponse au stimulus est rapportée à la plus forte concentration. **Les experts du CES retiennent un NOAEC de 52 ppm.**

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 COD pur sur la peau sous occlusion pendant 4h chez le lapin a causé une légère irritation cutanée complètement réversible 20 jours après la fin de l'exposition (étude de 1982 et 1983 citées par l'ECHA).

Lors d'une application de COD sur la peau de lapins 6h par jour pendant 3 jours à 1 mL de COD pur sous occlusion, une irritation importante de la peau a été observée, avec apparition de nécrose de l'épiderme, ulcérations et inflammation du derme (DuPont de Nemours cité dans US EPA, 2011).

Une forte irritation cutanée a aussi été observée chez des lapins, cobayes et souris traités 5 jours par semaine pendant 4,5 semaines à 0,5 mL (cobayes) et 1 mL (lapins) de COD pur sans occlusion. Les animaux présentaient un érythème dès la première application, puis une dermatite de contact sévère associée à une desquamation de l'épiderme et une suppression de la croissance pileuse (cobayes et lapins uniquement) (étude de DuPont de Nemours cité dans US EPA, 2011). Dans un autre groupe de cobayes exposés dans les mêmes conditions, l'épaississement de l'épithélium et un acanthosis persistait à la fin de la période de récupération de trois semaines.

- **Irritation oculaire**

L'application oculaire de COD pur à 0,1 mL directement dans le cul de sac conjonctival de lapin n'a entraîné aucun effet irritant oculaire (étude OCDE 405 de 1982 et 1983 citées par l'ECHA). Une irritation oculaire est cependant mentionnée dans le rapport de l'US EPA (2011), sans précision de la sévérité, de l'espèce, du sexe, ni de la dose utilisée (étude de DuPont de Nemours cité dans US EPA, 2011). Au vu des résultats observés lors des test d'irritation cutanée, ces résultats sont à interpréter avec prudence.

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 de Magnusson et Kligman (GPMT) chez le cobaye avec injection intradermique et épidermique (OCDE 406), aucun animal ne présentait de signes de sensibilisation cutanée à 24h et 48h après exposition. Cependant, un érythème, un œdème et une nécrose étaient observés sur la zone d'application du COD (étude de 1990 citée par l'ECHA).

Dans un test de sensibilisation chez le cobaye où le COD a été appliqué sans occlusion sur la peau (solution à 0,1%) ou en injection intradermique 3 jours par semaine pendant 3 semaines. Après une période de repos de 10 jours (période d'induction) au cours de laquelle peut se développer une réponse immunitaire, les animaux ont été exposés au 11^{ème} jour à une dose déclenchante de solution testée sur le flanc droit ainsi qu'une dose de solution du véhicule sur le flanc gauche. Suite à l'application locale, 10 animaux sur 10 présentaient une réaction positive de sensibilisation à 24h et 48h. Suite à l'injection intradermique, 9 animaux sur 10 présentaient une réaction positive après 24h et 48h (étude de DuPont de Nemours cité dans US EPA, 2011).

Les données disponibles permettent de confirmer que la substance est un sensibilisant chez l'animal et probablement sensibilisant chez l'homme.

3.5 Toxicités subchronique et chronique

3.5.1 Données chez l'Homme

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

3.5.2 Données chez l'animal

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

Aucune étude de toxicité subchronique par voie respiratoire n'a été identifiée.

Une étude de toxicité à doses répétées par voie orale réalisé selon le référentiel OCDE n° 422 est décrite au chapitre 3.6.2.

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

Dans une étude combinée de toxicité à doses répétées et de dépistage de la toxicité pour la reproduction et le développement (OCDE TG 422, SafePharm Labs), le COD a été administré par gavage à des rats Sprague-Dawley (10 animaux/sexe/dose) à des doses de 0, 50, 175 et 600 mg/kg/j pendant la phase de pré-accouplement chez les femelles et les mâles (du 14^{ème} jour au 28^{ème} jour), pendant la phase d'accouplement chez les femelles et les mâles (au maximum pendant 14 jours), pendant la gestation (femelles gravides). Les mâles ont été sacrifiés 42 jours après le début du traitement et les femelles au 5^{ème} jour post-partum. De plus, un groupe témoin et un groupe exposé à 600 mg/kg/j (5 femelles et 5 mâles par groupe) ont été traités pendant 42 jours puis suivis pendant 14 jours post-exposition.

Une toxicité générale a été observée chez les mâles et les femelles à 600 mg/kg/j (pour les animaux exposés pendant la phase de pré-accouplement chez les femelles et les mâles (du 14^{ème} jour au 28^{ème} jour), pendant la phase d'accouplement chez les femelles et les mâles (au maximum pendant 14 jours), pendant la gestation (femelles gravides) et jusqu'au 5^{ème} jour de post-partum pour les femelles) avec une augmentation de nombreux signes cliniques (hypersalivation, ataxie, posture courbée, coloration et humidification du pelage), ainsi qu'une diminution du gain de poids corporel qui persistait pendant la période de récupération. Une augmentation statistiquement significative du poids absolu du foie a été observée à 175 mg/kg/j chez les femelles. Une augmentation statistiquement significative du poids relatif a été observée chez les mâles et les femelles à 600 mg/kg/j, persistant à l'arrêt de traitement. A 600 mg/kg/j, une hypertrophie hépatocytaire centrolobulaire (sévérité minimale) et une atteinte de la thyroïde avec une hypertrophie des cellules folliculaires ont été observées uniquement chez les femelles. Les atteintes histologiques au niveau du foie avaient régressé à la fin de la période de récupération. Chez les femelles uniquement (non observé chez les témoins), une incidence plus élevée d'infiltration de cellules mononucléaires dans les muscles périphériques de l'œsophage a été mise en évidence à 175 mg/kg/j et 600 mg/kg/j.

Concernant les effets sur la reproduction et le développement, le COD n'a pas entraîné d'effets sur la fertilité, l'accouplement, la gestation, la taille de la portée et la viabilité. Cependant, le poids moyen des nouveau-nés et des portées ainsi que le gain de poids des nouveau-nés étaient significativement plus faibles dans le groupe traité à 600 mg/kg/j, dose à laquelle une toxicité maternelle a aussi été observée. Les auteurs retiennent un NOEL de 175 mg/kg/j pour les mâles et de 50 mg/kg/j pour les femelles pour la toxicité systémique chez les adultes, un NOAEL de 600 mg/kg/j pour les mâles et les femelles et un NOEL de 175 mg/kg/j pour la toxicité sur la reproduction.

Le CES ne retient pas l'augmentation de l'incidence d'infiltration de cellules mononucléaires dans les muscles périphériques de l'œsophage observé à la dose de 175 mg/kg/j et de 600 mg/kg/j comme effet critique. Cet effet souvent associé à une irritation mécanique lié au mode

d'administration (gavage) a été observé uniquement chez les femelles, (pas chez les mâles, ou les animaux témoins de deux sexes) mais il était indépendant de la dose administrée.

L'augmentation du poids absolu du foie observé chez les femelles à la dose de 175 mg/kg/j n'est pas retenue par le CES, en l'absence d'augmentation du poids relatif du foie à la même dose et en l'absence de lésions histopathologiques hépatiques ou d'autres signes pathologiques.

En conclusion, le CES retient comme effets critiques une augmentation de nombreux signes cliniques (hypersalivation, ataxie, posture courbée, coloration et humidification du pelage) observés chez les femelles à la dose de 600 mg/kg/j, ainsi qu'une diminution du gain de poids corporel qui persistait pendant la période de récupération, une augmentation statistiquement significative du poids relatif du foie avec une hypertrophie hépatocytaires centrolobulaire (sévérité minimale) et une hyperplasie folliculaire thyroïdienne. Un NOAEL de 175 mg/kg/j pour les animaux adultes peut être retenu sur la base de cette étude.

- **Voie respiratoire**

Aucune donnée de toxicité par inhalation sur la reproduction et le développement n'a été identifiée.

3.7 Génotoxicité

- **In vitro**

Dans un test d'Ames sur les souches de *Salmonella typhimurium* TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537, TA 1538, aucun effet mutagène n'a pu être mise en évidence suite à l'exposition au COD, avec ou sans activation métabolique (étude de 1989, citée par l'ECHA). L'absence de potentiel mutagène a aussi été observée dans un test d'Ames sur les souches de *Salmonella typhimurium* TA97a, TA98, TA100, TA1535, sur la souche de *E. coli* WP2 uvrA (pKM101) (étude de DuPont de Nemours, US EPA, 2011) ainsi que dans un test de mutations géniques (OCDE 476) *in vitro* réalisé sur des cellules d'ovaires de hamster chinois (CHO) exposées jusqu'à 200 µg/mL, avec et sans activation métabolique (étude de 1996 citée par l'ECHA).

Les résultats d'un test d'aberrations chromosomiques sur des lymphocytes humains en culture indiquent que le COD n'est pas clastogène, avec ou sans activation métabolique (étude de DuPont de Nemours cité dans US EPA, 2011).

L'absence d'effet clastogène a aussi été observée dans un test d'aberrations chromosomiques réalisé *in vitro* sur des cellules V79 de poumon de hamster chinois, avec et sans activation métabolique (étude de 1996 citée par l'ECHA).

- **In vivo**

Dans un test du micronoyau effectué sur les érythrocytes de la moelle osseuse de rats exposés 6h par jour pendant deux jours consécutifs par inhalation (tête/nez seulement) à 1500 ppm, le COD n'a pas induit d'effets génotoxiques (étude de DuPont de Nemours cité dans US EPA, 2011). Cependant, une cytotoxicité directe du COD sur les cellules de la moelle osseuse a été observée, et les animaux présentaient des signes cliniques de toxicité pendant et après l'exposition

(dépression, diminution de réactivité, problèmes de coordination, respiration irrégulière). Le COD n'a pas augmenté l'incidence des micronoyaux dans les érythrocytes de la moelle osseuse. Le témoin positif a correctement répondu.

L'ensemble des résultats aussi bien *in vitro* qu'*in vivo* disponibles à ce jour montre que le COD n'a pas de potentiel mutagène/génotoxique.

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 et subaiguë au COD chez le rat, 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 ont disparu quelques heures après l'arrêt du traitement. Dans le cas d'exposition répétée de 28 jours par voie orale 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. Le NOAEL est de 50 mg/kg pc/j pour une exposition de 28 jours.

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 chez les mâles, les signes cliniques ont été un syndrome ébrio-narcotique (ataxie, hypersalivation, posture courbée). 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 avaient 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, un effet 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.

Concernant la voie respiratoire, suite à une exposition aiguë et subaiguë au COD chez l'animal, on retrouve 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. La NOAEC identifiée dans une étude de 9 jours était de 52 ppm.

Il n'y a pas de données disponibles relatives à l'exposition par voie respiratoire au COD pendant la gestation chez l'animal.

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

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 COD.

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 guides 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

Sur la base des résultats d'une étude combinée de toxicité à doses répétées et de dépistage de la toxicité pour la reproduction et le développement du COD chez le rat (étude OCDE n°422 décrite en §3.6.2), une VTR chronique par voie orale a été proposée par l'exploitant (Tableau 3).

Dans cette étude, le COD a été administré par gavage à des rats Sprague-Dawley à 0, 50, 175 et 600 mg/kg/j pendant la phase de pré-accouplement chez les femelles et les mâles (du jour 14 au jour 28), pendant la phase d'accouplement chez les femelles et les mâles (au maximum pendant 14 jours), pendant la gestation (femelles gravides). Les mâles ont été sacrifiés au 43^{ème} jour et les femelles au 5^{ème} jour de post-partum. Une diminution du poids corporel des petits a été observée à 600 mg/kg/j en présence d'une toxicité maternelle. L'exploitant retient comme effet critique une augmentation de nombreux signes cliniques (salivation, ataxie, posture courbée, coloration et humidification du pelage) chez les mères, ainsi qu'une diminution du gain de poids corporel qui persistait pendant la période de récupération. Une augmentation statistiquement significative du poids du foie une hypertrophie centrolobulaire hépatique (sévérité minimale) et une atteinte de la thyroïde. La dose de 175 mg/kg/j a été retenue par l'exploitant comme dose critique (NOAEL) pour dériver la VTR. 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 chez l'homme ($UF_H = 3$), 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 : 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

4.2.3 VTR chronique à seuil par inhalation

Sur la base des résultats d'une étude de toxicité subaiguë (9 jours d'exposition) (Kelly *et al.*, 2001), une VTR chronique par voie respiratoire est proposée par l'exploitant (Tableau 4).

L'effet critique retenu est diminution de la réponse aux stimuli, diminution de la réponse d'alerte, comportement de sommeil associé à une dégénérescence/nécrose de l'épithélium olfactif, augmentation des gouttellettes hyalines dans les reins observés chez les rats Sprague-Dawley mâles exposés à 150 ppm (664,5 mg.m⁻³) et 500 ppm (2215 mg.m⁻³) (NOAEC = 52 ppm = 230 mg.m⁻³). Un ajustement temporel (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.

Tableau 4 : 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 <i>et al.</i> , 2001)	LOAEC = 150 ppm (664,5 mg.m ⁻³) NOAEC = 52 ppm (230 mg.m ⁻³) <u>Ajustement temporel :</u> NOAEC _{ADJ} = NOAEC x 6/24h = 12,5 ppm <u>Ajustement dosimétrique :</u> NOAEC _{ADJ HEC} = 12,5 ppm	216 UF _A = 4 UF _H = 3 UF _{L/B} = 3 UF _S = 6 UF _D = 1	0,3 mg.m⁻³ (0,05 ppm)

5 Proposition de VTi chronique par voie orale et respiratoire

5.1 Choix de l'effet critique

L'ensemble des études disponibles dans cette monographie met en évidence de façon récurrente des effets hépatiques et neurologiques pour des durées d'exposition courtes, limitées à 40 jours. Les effets décrits dans ces études montrent des résultats hétérogènes d'une étude à l'autre. Pris dans leur ensemble, ces effets sont ceux que l'on peut retrouver lors d'exposition avec les 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 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 également réalisée. De plus, une recherche bibliographique a été réalisée afin d'évaluer les données disponibles et leur prise en compte par l'exploitant (cf. §3).

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 (Anses, 2017).

- **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 (2012) et de l'ECETOC (2010). Elle inclut :

1. une recherche bibliographique afin d'établir un profil toxicologique et d'identifier l'effet critique,
2. la détermination d'une dose ou concentration critique,
3. 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 du fait de la construction d'une VTR chronique à partir d'une étude de toxicité sub-aiguë et sur 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) pour le choix des différents facteurs d'incertitude et non celles de l'Anses (Tableau 5).

Tableau 5 : Différences entre les facteurs d'incertitudes intra- et interespèces 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 ⁵
	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 (Subaigue 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 proposée par l'exploitant. 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 42 jours. L'exploitant retient comme effet critique une augmentation de nombreux signes cliniques (hypersalivation, ataxie, posture courbée, coloration et humidification du pelage) chez les mères, ainsi qu'une diminution du gain de poids corporel qui persistait pendant la période de récupération. Une augmentation statistiquement significative du poids du foie une hypertrophie hépatocytaire centrolobulaire (sévérité minimale) et une atteinte de la thyroïde. Sur la base de ces effets, l'exploitant retient une dose critique (NOAEL) de 175 mg/kg/j.

Au regard du peu de données disponibles, le CES considère que le choix de l'étude clé faite par l'exploitant est pertinent. Néanmoins, Le CES a choisi de ne pas retenir le même effet critique, même si cela conduit à retenir la même dose critique.

⁵ Même si les UF utilisés par l'exploitant sont plus pénalisants que ceux recommandés par l'Anses.

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 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 COD pour construire une VTR chronique, les experts du CES s'orientent vers une construction d'une VTi chronique par voie orale pour le COD.

- Analyse de la VTR par inhalation

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 qui est décrite en §3.2.1.2 (Kelly *et al.*, 2001 citée dans US EPA, 2011). 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 clé.** L'exploitant retient comme effet critique la diminution de la réponse aux stimuli, diminution de la réponse d'alerte, somnolence associé à une dégénérescence/nécrose de l'épithélium olfactif, augmentation des gouttellettes hyalines dans les reins observés chez les rats Sprague-Dawley mâles. Sur la base de ces effets, l'exploitant retient une concentration critique de 230 mg.m^{-3} (NOAEC = 52 ppm). **Le CES considère que les effets observés à la dose de 150 ppm et 500 ppm tels que la diminution de la réponse aux stimuli, diminution de la réponse d'alerte, la somnolence reflètent clairement une dépression du système nerveux central. Ainsi le CES retient la même dose critique que l'exploitant avec une NOAEC a 52 ppm, la dose de 150 ppm est considérée comme une LOAEC.** 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 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 retenue.

Pour une VTR dont la population cible est la population générale (adultes, femmes enceintes, enfants), la valeur du facteur d'incertitude interindividuelle 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 les VTR proposées par l'exploitant. De plus, au regard du peu de données disponibles sur le COD pour construire une VTR chronique, les experts du CES s'orientent vers une construction d'une VTi chroniques par voie respiratoire pour le COD.

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 COD, l'étude clé retenue est une étude combinée de toxicité à doses répétées et de dépistage de la toxicité pour la reproduction et le développement (Safeparm, étude OCDE n°422 citée dans USEPA 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. Les effets observés sont une augmentation de nombreux signes cliniques (hypersalivation, ataxie, posture courbée, coloration et humidification du pelage) chez les mères, ainsi qu'une diminution du gain de poids corporel qui persistait pendant la période de récupération. Une augmentation statistiquement significative du poids relatif du foie chez les mâles et les femelles, avec une hypertrophie hépatocytaire centrolobulaire (sévérité minimale) et une atteinte de la thyroïde. L'augmentation du poids absolu du foie observée chez les femelles à la dose de 175 mg/kg/j n'est pas retenue par le CES, en l'absence d'augmentation du poids relatif du foie à la même dose et en l'absence de lésions histopathologiques hépatiques ou d'autres signes pathologiques.

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.

Un NOAEL de 175 mg/kg/j pour les animaux adultes peut être retenu sur la base de cette étude.

Un LOAEL pour la toxicité générale à 600 mg/kg/j (basé sur une réduction du gain de poids chez les mâles et les femelles, et une hypertrophie hépatocytaire centrolobulaire uniquement 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 suivante⁶ :

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

⁶ Cette équation est issue des recommandations de l'US EPA (US EPA, 2006).

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

Soit une dose critique de,

$$\text{NOAEL}_{\text{HED}} = 175 * (0,424/70)^{0,25} = 49 \text{ mg/kg/j}$$

5.3.1.3 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 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 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/C ou d'un NOAEL/C ($\text{UF}_{B/L}$) : 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.

5.3.1.4 Proposition de VTi pour la voie orale

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

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

5.3.2 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.

6 Conclusion

Le CES considère que la démarche de la construction des VTR voie orale et respiratoire pour le COD 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 COD 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.

Tableau 6 : VTi chroniques par voie orale et respiratoire 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 (Safepharm, étude OCDE n°422 citée dans US EPA, 2011)	LOAEL / NOAEL = 600 / 175 mg/kg/j <u>Ajustement allométrique</u> $NOAEL_{HED} = 175 \times (0,424 / 70)^{0,25} = 49 \text{ mg/kg/j}$	225 UFA-TD : 2,5 UFH : 10 UFL : 1 UFS : 3 UFD : 3	0,2 mg/kg pc/j Niveau de confiance : faible
Voie respiratoire		<u>Transposition voie à voie</u> $VTi_{resp} = VTi_{orale} / 2 \times 70\text{kg} / 20 \text{ m}^3 / \text{j}$	Non nécessaire	0,35 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'Etang.

En dehors de ce contexte spécifique, le CES rappelle que le COD 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.

Signature :

Maisons-Alfort, le

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

- 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.
- Kelly, Marrs, Mikles, Bamberger, Kennedy. (2001). Inhalation toxicity of cyclooctadiene in rats. *Drug and Chemical Toxicology* 24 (3):221-237.
- PPRTV, (2009). Provisional Peer-Reviewed Toxicity Values for Complex Mixtures of Aliphatic and Aromatic Hydrocarbons (CASRN Various). US EPA.
- Safeparm. (2007). Draft report on 1,5-cyclooctadiene (COD).
- US-EPA, 2011. Screening-level Hazard Characterisation, 1,5-Cyclooctadiene (CASRN 111-78-4). Hazard Characterisation Document, High Production Volume Challenge Program, Office of Pollution Prevention and Toxics, U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA.

ANNEXES

Annexe 1 : Lettre de saisine



2018 -SA- 0 123

MINISTÈRE DE LA TRANSITION
ÉCOLOGIQUE ET SOLIDAIRE

**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

MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS
ET DE LA SANTÉ

La Défense, le **14 MAI 2018**

**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**

Ref. : 106 COURRIER ARRIVE

17 MAI 2018

DIRECTION GENERALE

Objet : Saisine de l'ANSES
Expositions au zirconium (CAS n° 7440-67-7)
Expositions au cyclododécatène-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)