

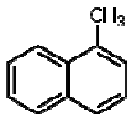
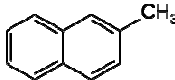
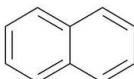
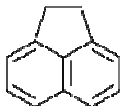
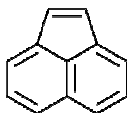
## HYDROCARBURES AROMATIQUES POLYCYCLIQUES (HAP)

### 1 AVERTISSEMENT AU LECTEUR

Les HAP sont généralement présents sous forme de mélange. Cependant, en raison de l'approche substance par substance recommandée en évaluation des risques sanitaires, certains HAP disposent d'une fiche de données toxicologiques<sup>1</sup>. Néanmoins, il nous est apparu nécessaire de proposer également une fiche « choix de VTR » regroupant les valeurs disponibles pour chacun d'eux<sup>2</sup>. Pour les HAP disposant d'une fiche de données toxicologiques et environnementales, seuls les principaux résultats sont rapportés ci-dessous. Pour les HAP ne disposant pas d'une fiche de données toxicologiques et environnementales, les éléments de détails sont précisés dans le présent document. Enfin, les HAP présentés dans ce document sont les 16 HAP de la liste de l'US EPA ainsi que ceux disposant d'une VTR.

### 2 IDENTIFICATION DES SUBSTANCES

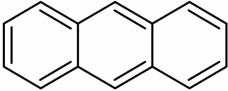
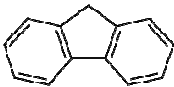
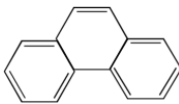
#### 2.1 HAP bas poids moléculaire (2 et 3 cycles)

| Autres dénominations/synonymes  | Numéro CAS | Formule moléculaire             | Structure moléculaire   | Nombre de cycles |
|---|------------|---------------------------------|---|------------------|
| <b>1-méthylnaphtalène</b>   |            |                                 |   |                  |
| 1-méthylnaphtalène; alpha-méthylnaphtalène  | 90-12-0    | C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> |   | 2                |
| <b>2-méthylnaphtalène</b>   |            |                                 |   |                  |
| 2-méthylnaphtalène; beta-méthylnaphtalène; Naphthalene, 2-methyl-; Naphthalene, beta-methyl.  | 91-57-6    | C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> |  | 2                |
| <b>Naphtalène</b>   |            |                                 |   |                  |
| Naphtalène; Naphtaline; Naphtalinum   | 91-20-3    | C <sub>10</sub> H <sub>8</sub>  |  | 2                |
| <b>Acénaphène</b>   |            |                                 |   |                  |
| Acénaphène ; 1,2-Dihydroacénaphthylène ; 1,8-Dihydroacénaphthalène ; 1,8-Dihydroacénaphthylène ; 1,8-Ethylenenaphthalène ; Acénaphthylène, 1,2-dihydro— | 83-32-9    | C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> |  | 3                |
| <b>Acénaphthylène</b>   |            |                                 |   |                  |
| Acénaphthalène ; Cyclopenta(de)naphtalène.  | 208-96-8   | C <sub>12</sub> H <sub>8</sub>  |  | 3                |

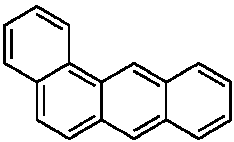
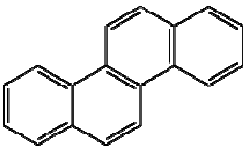
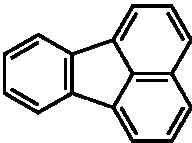
<sup>1</sup> Acénaphène, Anthracène, Benzo(b)fluoranthène, Benzo(g,h,i)perylène, Benzo(k)fluoranthène, Chrysène, Dibenz(a,h)anthracène, Fluoranthène, Fluorène, Indeno(1,2,3-cd)pyrène, Phénanthrène, Pyrène

<sup>2</sup> Acénaphène, Acénaphthylène, Anthracène, Benz(a)anthracène, Benzo(b)fluoranthène, Benzo(g,h,i)perylène, Benzo(k)fluoranthène, Chrysène, Coronène, Cyclopenta(c,d)pyrène, Dibenz(a,c)anthracène, Dibenz(a,h)anthracène, Fluoranthène, Fluorène, Indeno(1,2,3-cd)pyrène, Naphtalène, Phénanthrène, Pyrène

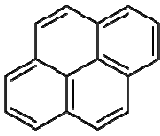
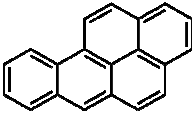
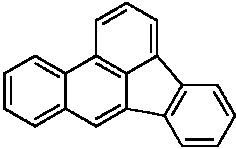
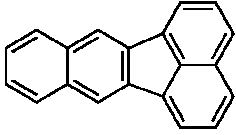
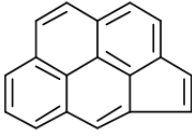
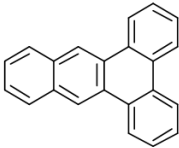
## HYDROCARBURES AROMATIQUES POLYCYCLIQUES (HAP)

| Autres dénominations/synonymes               | Numéro CAS | Formule moléculaire             | Structure moléculaire   | Nombre de cycles |
|--|------------|---------------------------------|---|------------------|
| <b>Anthracène</b>                            |            |                                 |   |                  |
| Anthracène; Anthracine ;<br>Paranaphthalène. | 120-12-7   | C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> |   | 3                |
| <b>Fluorène</b>                              |            |                                 |   |                  |
| 2,2'-Méthylènebiphényl ;<br>9H-Fluorène-     | 86-73-7    | C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> |  | 3                |
| <b>Phénanthrène</b>                          |            |                                 |   |                  |
| Phénanthrène;<br>Coal tar pitch volatiles.   | 85-01-8    | C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> |  | 3                |

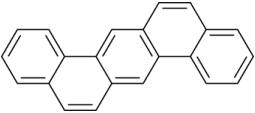
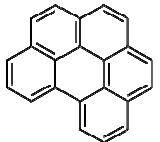
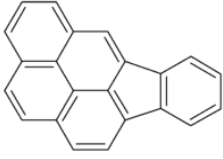
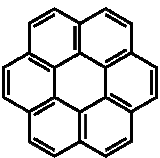
### 2.2 HAP HAUT POIDS MOLECULAIRE ( ≥ 4 cycles)

| Autres dénominations/synonymes  | Numéro CAS | Formule moléculaire             | Structure moléculaire  | nombre de cycles |
|---|------------|---------------------------------|--|------------------|
| <b>Benzo(a)anthracène</b>   |            |                                 |  |                  |
| Benzo(a)anthracene ;<br>1,2-Benzoanthracène ;<br>Benz(a)anthracene ;<br>2,3-Benzphenanthrene ;<br>Naphthanthracene ;<br>1,2-Benz(a)anthracene.  | 56-55-3    | C <sub>18</sub> H <sub>12</sub> |  | 4                |
| <b>Chrysène</b>   |            |                                 |  |                  |
| Chrysène ;<br>Benzoaphenanthrene ;<br>1,2-Benzophenanthrene ;<br>1,2,5,6-Dibenzonaphthalene ;<br>1,2-Benzphenanthrene ;<br>Benz(a)phenanthrene ;<br>Benzo(a)phenanthrene.             | 218-01-9   | C <sub>18</sub> H <sub>12</sub> |  | 4                |
| <b>Fluoranthène</b>   |            |                                 |  |                  |
| 1,2-(1,8-Naphthalenediyl)benzene ;<br>1,2-(1,8-Naphthylene)benzene ;<br>1,2-Benzacenaphthene ;<br>1,2-(1,8-naphthalenediyl)-Benzene ;<br>1,2-(1,8-naphthylene)-<br>Benzo(jk)fluorine. | 206-44-0   | C <sub>16</sub> H <sub>10</sub> |  | 4                |

## HYDROCARBURES AROMATIQUES POLYCYCLIQUES (HAP)

| Autres dénominations/synonymes   | Numéro CAS | Formule moléculaire             | Structure moléculaire   | nombre de cycles |
|--|------------|---------------------------------|---|------------------|
| <b>Pyrène</b>  |            |                                 |   |                  |
| Pyrène; Benzo (d,e,f) phénanthrène ;<br>Beta-Pyrène ;<br>Benzophénanthrène ;<br>Benzo(d,e,f)phenanthrene ;<br>Benzo(def)phenanthrene.  | 129-00-0   | C <sub>16</sub> H <sub>10</sub> |    | 4                |
| <b>Benzo(a)pyrène</b>  |            |                                 |   |                  |
| Benzo(a)pyrène; Benz(a)pyrene ;<br>Benzo(d,e,f)chrysene ;<br>3,4-Benzopyrene ;<br>Benzo(d,e,f)chrysene ;<br>3,4-Benz(a)pyrene.   | 50-32-8    | C <sub>20</sub> H <sub>12</sub> |     | 5                |
| <b>Benzo(b)fluoranthène</b>  |            |                                 |   |                  |
| Benzo(b)fluoranthene ;<br>Benz(e)acephénanthrylène ;<br>2,3-Benzofluoroanthène ;<br>Benzo(e)fluoranthene ;<br>3,4-Benzofluoranthène ;<br>2,3-Benzfluoranthene ;<br>2,3-Benzfluoranthrene ;<br>2,3-Benzofluoranthene. | 205-99-2   | C <sub>20</sub> H <sub>12</sub> |    | 5                |
| <b>Benzo(k)fluoranthène</b>  |            |                                 |   |                  |
| Benzo(k)fluoranthene ;<br>Dibenzo(b,jk)fluorine ;<br>8,9-Benzofluoranthène ;<br>11,12-Benzofluoranthène ;<br>11,12-Benzo(k)fluoranthene ;<br>2,3,1',8'-Binaphthlene.   | 207-08-9   | C <sub>20</sub> H <sub>12</sub> |   | 5                |
| <b>Cyclopenta(c,d)pyrène</b>   |            |                                 |   |                  |
| Acépyrène; Acépyrylène ;<br>Cyclopenta(c,d)pyrene ;<br>Cyclopenta(cd)pyrene.   | 27208-37-3 | C <sub>18</sub> H <sub>10</sub> |   | 5                |
| <b>Dibenzo(a,c)anthracène</b>  |            |                                 |   |                  |
| 1,2:3,4-Dibenzanthracène ;<br>1,2:3,4-Dibenzoanthracene;<br>2,3-Benzotriphenylene ;<br>Dibenz(a,c)anthracene.  | 215-58-7   | C <sub>22</sub> H <sub>14</sub> |  | 5                |

## HYDROCARBURES AROMATIQUES POLYCYCLIQUES (HAP)

| Autres dénominations/synonymes   | Numéro CAS | Formule moléculaire | Structure moléculaire   | nombre de cycles |
|--|------------|---------------------|---|------------------|
| <b>Dibenzo(a,h)anthracène</b>  |            |                     |   |                  |
| Dibenzo(a,h)anthracene ;<br>1,2,5,6-Dibenzanthracene ;<br>1,2,5,6-DBA ;<br>1,2,5,6-dibenzanthracene ;<br>1,2:5,6-Benzanthracene ;<br>1,2:5,6-Dibenz(a)anthracene.                                  | 53-70-3    | $C_{22}H_{14}$      |     | 5                |
| <b>Benzo(g,h,i)perylène</b>  |            |                     |   |                  |
| Benzo(g,h,i)perylene ;<br>1,12-Benzoperylene ;<br>Benzo(ghi)perylene ;<br>1,12-Benzperylene.   | 191-24-2   | $C_{22}H_{12}$      |    | 6                |
| <b>Indéno(1,2,3-c,d)pyrène</b>   |            |                     |   |                  |
| Indéno(1,2,3-cd)pyrène ;<br>o-Phénylènepyrène ;<br>2,3-Phénylènepyrène ;<br>1,10-(1,2-Phénylène)pyrene ;<br>1,10-(o-phenylene)pyrene ;<br>1,10-(ortho-Phenylene)pyrene ;<br>2,3-o-phenylenepyrene. | 193-39-5   | $C_{22}H_{12}$      |    | 6                |
| <b>Coronène</b>  |            |                     |   |                  |
| Hexabenzobenzène   | 191-07-1   | $C_{24}H_{12}$      |  | 7                |

# HYDROCARBURES AROMATIQUES POLYCYCLIQUES (HAP)

## 3 VTR RETENUES

### 3.1 Effets à seuil

Seuls le 1-méthylnaphtalène et le 2-méthylnaphtalène ne font pas l'objet d'une fiche de données toxicologiques et environnementales spécifique et sont détaillés dans le présent document.

| Substances chimiques (CAS)    | Voie d'exposition      | Facteur d'incertitude | Valeur de référence  | Source, Année de révision | Choix, Date (indice de confiance) |
|-------------------------------|------------------------|-----------------------|--|---------------------------|-----------------------------------|
| Benzo[a]pyrène (50-32-8)      | Inhalation (chronique) | 3000                  | RfC = $2 \cdot 10^{-6}$ mg.m <sup>-3</sup>                   | US EPA, 2017              | INERIS, 2018 (par défaut)         |
| Naphtalène (91-20-3)          | Inhalation (chronique) | 250                   | VTR = 37 µg.m <sup>-3</sup>                                  | ANSES, 2013               | ANSES, 2013 (moyen)               |
| Naphtalène (91-20-3)          | Orale (aiguë)          | 90                    | MRL = 0,6 mg.kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup>               | ATSDR, 2005               | INERIS, 2014 (moyen)              |
| Acénaphthène (83-32-9)        | Orale (sub-chronique)  | 300                   | MRL = $6 \cdot 10^{-1}$ mg.kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup> | ATSDR, 1995               | INERIS, 2018 (faible)             |
| Anthracène (120-12-7)         | Orale (sub-chronique)  | 100                   | MRL = 10 mg.kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup>                | ATSDR, 1995               | INERIS, 2018 (faible)             |
| Fluoranthène (206-44-0)       | Orale (sub-chronique)  | 300                   | MRL = 0,4 mg.kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup>               | ATSDR, 1995               | INERIS, 2018 (moyen)              |
| Fluorène (86-73-7)            | Orale (sub-chronique)  | 300                   | MRL = 0,4 mg.kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup>               | ATSDR, 1995               | INERIS, 2018 (faible)             |
| Naphtalène (91-20-3)          | Orale (sub-chronique)  | 90                    | MRL = $6 \cdot 10^{-1}$ mg.kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup> | ATSDR, 2005               | INERIS, 2014 (par défaut)         |
| Anthracène (120-12-7)         | Orale (chronique)      | 3000                  | RfD = 0,3 mg.kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup>               | US EPA (IRIS), 1990b      | INERIS, 2018 (par défaut)         |
| Acénaphthène (83-32-9)        | Orale (chronique)      | 3000                  | RfD = $6 \cdot 10^{-2}$ mg.kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup> | US EPA (IRIS), 1990a      | INERIS, 2018 (par défaut)         |
| Benzo[a]pyrène (50-32-8)      | Orale (chronique)      | 1000                  | RfD = $3 \cdot 10^{-4}$ mg.kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup> | US EPA, 2017              | INERIS, 2018 (moyen)              |
| Benzo[ghi]perylène (191-24-2) | Orale (chronique)      | -                     | TDI = 30 µg.kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup>                | RIVM, 2001                | 2018 (par défaut)                 |
| Fluoranthène (206-44-0)       | Orale (chronique)      | -                     | RfD = $4 \cdot 10^{-2}$ mg.kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup> | US EPA (IRIS), 1990c      | INERIS, 2018 (par défaut)         |
| Fluorène (86-73-7)            | Orale (chronique)      | 3000                  | RfD = $4 \cdot 10^{-2}$ mg.kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup> | US EPA (IRIS), 1990d      | INERIS, 2018 (faible)             |
| 1-méthylnaphtalène (90-12-0)  | Orale (chronique)      | 1000                  | MRL = 0,07 mg.kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup>              | ATSDR, 2005               | INERIS, 2019 (moyen)              |
| 2-méthylnaphtalène (90-12-0)  | Orale (chronique)      | 1000                  | RfD = 0,004 mg.kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup>             | US EPA, 2003              | INERIS, 2019 (moyen)              |

## HYDROCARBURES AROMATIQUES POLYCYCLIQUES (HAP)

| Substances chimiques (CAS) | Voie d'exposition | Facteur d'incertitude | Valeur de référence                       | Source, Année de révision | Choix, Date (indice de confiance) |
|----------------------------|-------------------|-----------------------|---|---------------------------|-----------------------------------|
| Naphtalène (91-20-3)       | Orale (chronique) | 3000                  | RfD = $2.10^{-2}$ mg.kg-1.j <sup>-1</sup> | US EPA (IRIS), 1998       | INERIS, 2014 (par défaut)         |
| Phénanthrène (85-01-8)     | Orale (chronique) | -                     | $4.10^{-2}$ mg.kg-1.j-1                   | RIVM, 2001                | INERIS, 2018 (par défaut)         |
| Pyrène (129-00-0)          | Orale (chronique) | 3000                  | DJT= $3.10^{-2}$ mg.kg-1.j-1              | Santé Canada, 2010        | INERIS, 2018 (faible)             |

### 3.2 Effets sans seuil

La méthode retenue par l'INERIS (2003) pour le calcul des VTR sans seuil pour les différents HAP ne disposant pas d'une valeur spécifique repose sur celle proposée par l'OMS IPCS ; elle consiste à multiplier par un facteur d'équivalence toxique (FET) la valeur établie pour le HAP de référence (Doornaert et Pichard, 2003). Le principe de FET est fondé sur les hypothèses selon lesquelles l'organe cible et l'activité toxique sont identiques pour chaque molécule apparentée et qu'il n'y a pas d'interactions toxicocinétique ou toxicodynamique. Une telle approche autorise l'addition des risques cancérigènes liés à une co-exposition et permet de quantifier le pouvoir cancérigène d'un mélange de substances en fonction du pouvoir cancérigène d'une substance dite de référence, appartenant à la même famille chimique (OMS IPCS, 1998).

Néanmoins, comme le rappelle l'AFSSA, 2006, cette approche n'est possible que sous 3 conditions :

- les doses et les effets de chacun des composés du mélange sont additifs,
- il n'existe pas d'interactions antagonistes ou synergiques entre les composés du mélange,
- ils agissent selon le même mécanisme d'action toxique.

Or de nombreuses études expérimentales montrent que ces 3 conditions ne sont pas toujours réunies et peuvent conduire à une surestimation ou à une sous-estimation du risque.

Dans le cas des HAP, la molécule de référence est le benzo(a)pyrène car c'est le HAP le plus étudié, donc le mieux connu, mais aussi l'un des plus présents de manière constante au sein de nombreux mélanges. Le potentiel toxique relatif de chaque HAP est ensuite évalué par rapport à la toxicité du benzo(a)pyrène.

Plusieurs auteurs ont proposé des FET pour différents HAP, la table proposée par **Nisbet et LaGoy, 1992** est sans doute la plus documentée et la plus compréhensible, le modèle mathématique utilisé est indiqué et justifié et toutes les sources expérimentales prises en compte sont mentionnées. Pour ces raisons, l'INERIS a décidé de retenir la table proposée par Nisbet et LaGoy, 1992) mais en substituant au dibenz(a,h)anthracène un FET de 1 au lieu de 5.

Toutefois, cette approche n'a pas été appliquée au naphtalène qui dispose d'études de cancérogenèse qui ont permis le calcul d'une VTR.

Seuls l'acénaphthylène et le benzo(a)anthracène ne font pas l'objet d'une fiche de données toxicologiques et environnementales spécifique et sont détaillés dans le présent document.

## HYDROCARBURES AROMATIQUES POLYCYCLIQUES (HAP)

| Substances chimiques (CAS)         | Voie d'exposition      | FET   | Valeur de référence                                      | Source, Année de révision | Choix Date (indice de confiance) |
|------------------------------------|------------------------|-------|--|---------------------------|----------------------------------|
| Acénaphthène (83-32-9)             | Inhalation (chronique) | 0,001 | $ERU_i = 6.10^{-7} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$            | INERIS, 2018              | INERIS, 2018 (faible)            |
| Acénaphthylène ** (208-96-8)       | Inhalation (chronique) | 0,001 | $ERU_i = 6.10^{-7} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$            | INERIS, 2018              | INERIS, 2018 (faible)            |
| Anthracène (120-12-7)              | Inhalation (chronique) | 0,01  | $ERU_i = 5,6.10^{-6} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$          | INERIS, 2018              | INERIS, 2018 (faible)            |
| Benzo(ghi)perylène (191-24-2)      | Inhalation (chronique) | 0,01  | $ERU_i = 6.10^{-6} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$            | INERIS, 2018              | INERIS, 2018 (faible)            |
| Benzo(a)pyrène (50-32-8)           | Inhalation (chronique) | 1     | $ERU_i = 6.10^{-4} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$            | INERIS, 2018              | INERIS, 2018 (élevé)             |
| Benzo(k)fluoranthène (207-08-9)    | Inhalation (chronique) | 0,1   | $ERU_i = 6.10^{-5} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$            | INERIS, 2018              | INERIS, 2018 (faible)            |
| Benzo(b)fluoranthène (205-99-2)    | Inhalation (chronique) | 0,1   | $ERU_i = 6.10^{-5} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$            | INERIS, 2018              | INERIS, 2018 (moyen)             |
| Benzo(a)anthracène*                | Inhalation (chronique) | 0,1   | $ERU_i = 6.10^{-5} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$            | INERIS, 2018              | INERIS, 2018 (faible)            |
| Chrysène (218-01-9)                | Inhalation (chronique) | 0,01  | $ERU_i = 6.10^{-6} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$            | INERIS, 2018              | INERIS, 2018 (faible)            |
| Dibenzo(a,h)anthracène (53-70-3)   | Inhalation (chronique) | 1     | $ERU_i = 6.10^{-4} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$            | INERIS, 2018              | INERIS, 2018 (moyen)             |
| Fluoranthène (206-44-0) (53-70-3)  | Inhalation (chronique) | 0,001 | $ERU_i = 6.10^{-7} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$            | INERIS, 2018              | INERIS, 2018 (faible)            |
| Fluorène (86-73-7)                 | Inhalation (chronique) | 0,001 | $ERU_i = 6.10^{-7} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$            | INERIS, 2018              | INERIS, 2018 (faible)            |
| Indéno(1,2,3-c,d)pyrène (193-39-5) | Inhalation (chronique) | 0,1   | $ERU_i = 6.10^{-5} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$            | INERIS, 2018              | INERIS, 2018 (faible)            |
| Naphtalène (91-20-3)               | Inhalation (chronique) | .*    | $ERU_i = 5,6.10^{-6} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$          | ANSES, 2013               | ANSES, 2013 (moyen)              |
| Phénanthrène (85-01-8)             | Inhalation (chronique) | 0,001 | $ERU_i = 6.10^{-7} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$            | INERIS, 2018              | INERIS, 2018 (faible)            |
| Pyrène (129-00-0)                  | Inhalation (chronique) | 0,001 | $ERU_i = 6.10^{-7} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$            | INERIS, 2018              | INERIS, 2018 (faible)            |
| Acénaphthène (83-32-9)             | Orale (chronique)      | 0,001 | $ERU_o = 10^{-3} (\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1})^{-1}$ | INERIS, 2018              | INERIS, 2018 (faible)            |
| Acénaphthylène** (208-96-8)        | Orale (chronique)      | 0,001 | $ERU_o = 10^{-3} (\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1})^{-1}$ | INERIS, 2018              | INERIS, 2018 (faible)            |

## HYDROCARBURES AROMATIQUES POLYCYCLIQUES (HAP)

| Substances chimiques (CAS)              | Voie d'exposition    | FET   | Valeur de référence   | Source, Année de révision | Choix Date (indice de confiance) |
|---|----------------------|-------|---|---------------------------|----------------------------------|
| Anthracène<br>(120-12-7)                | Orale<br>(chronique) | 0,01  | $ERU_0 = 10^{-2} \text{ (mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1})^{-1}$           | INERIS, 2018              | INERIS, 2018<br>(faible)         |
| Benzo(a)pyrène<br>(50-32-8)             | Orale<br>(chronique) | 1     | $ERU_0 = 1 \text{ (mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1})^{-1}$                 | INERIS, 2018              | INERIS, 2018<br>(élevé)          |
| Benzo(ghi)perylène<br>(191-24-2)        | Orale<br>(chronique) | 0,01  | $ERU_0 = 10^{-2} \text{ (mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1})^{-1}$           | INERIS, 2018              | INERIS, 2018<br>(faible)         |
| Benzo(k)fluoranthène<br>(207-08-9)      | Orale<br>(chronique) | 0,1   | $ERU_0 = 10^{-1} \text{ (mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1})^{-1}$           | INERIS, 2018              | INERIS, 2018<br>(faible)         |
| Benzo(b)fluoranthène<br>(205-99-2)      | Orale<br>(chronique) | 0,1   | $ERU_0 = 10^{-1} \text{ (mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1})^{-1}$           | INERIS, 2018              | INERIS, 2018<br>(moyen)          |
| <i>Benzo(a)anthracène*</i><br>(56-55-3) | Orale<br>(chronique) | 0,1   | $ERU_0 = 10^{-1} \text{ (mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1})^{-1}$           | INERIS, 2018              | INERIS, 2018<br>(faible)         |
| Chrysène<br>(218-01-9)                  | Orale<br>(chronique) | 0,01  | $ERU_0 = 10^{-2} \text{ (mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1})^{-1}$           | INERIS, 2018              | INERIS, 2018<br>(moyen)          |
| Dibenzo(a,h)anthracène<br>(53-70-3)     | Orale<br>(chronique) | 1     | $ERU_0 = 1 \text{ (mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1})^{-1}$                 | INERIS, 2018              | INERIS, 2018<br>(moyen)          |
| Fluoranthène<br>(206-44-0)              | Orale<br>(chronique) | 0,001 | $ERU_0 = 10^{-3} \text{ (mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1})^{-1}$           | INERIS, 2018              | INERIS, 2018<br>(faible)         |
| Fluorène<br>(86-73-7)                   | Orale<br>(chronique) | 0,001 | $ERU_0 = 10^{-3} \text{ (mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1})^{-1}$           | INERIS, 2018              | INERIS, 2018<br>(faible)         |
| Indéno(1,2,3-c,d)pyrène<br>(193-39-5)   | Orale<br>(chronique) | 0,1   | $ERU_0 = 10^{-1} \text{ (mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1})^{-1}$           | INERIS, 2018              | INERIS, 2018<br>(Moyen)          |
| Naphtalène<br>(91-20-3)                 | Orale<br>(chronique) | -*    | $ERU_0 = 1,2 \cdot 10^{-1} \text{ (mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1})^{-1}$ | OEHHA, 2011               | INERIS, 2014<br>(par défaut)     |
| Pyrène<br>(129-00-0)                    | Orale<br>(chronique) | 0,001 | $ERU_0 = 10^{-3} \text{ (mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1})^{-1}$           | INERIS, 2018              | INERIS, (2018)<br>(moyen)        |
| Phénanthrène<br>(85-01-8)               | Orale<br>(chronique) | 1     | $ERU_0 = 10^{-3} \text{ (mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1})^{-1}$           | INERIS, 2018              | INERIS, (2018)<br>(faible)       |

\*ERU construits à partir d'études de cancérogénèse chez le rat et la souris (NTP, 1992, 2000) sur le naphtalène (et non par approche FET)

\*\*Substance n'ayant pas fait l'objet d'une fiche de données toxicologiques et environnementales



# HYDROCARBURES AROMATIQUES POLYCYCLIQUES (HAP)

## 4 PRINCIPALES ÉTUDES

Le paragraphe rapporte les études sur lesquelles s'appuient les Valeurs Toxicologiques de Référence (VTR). Dans la présente fiche, seules les études pour les substances qui ne dispose pas d'un choix de VTR dans une fiche propre sont rapportées ci-dessous à savoir 1 et 2- méthylnaphtalène.

### 4.1 Effets à seuil

- Voie orale

#### 1-méthylnaphtalène

(Murata et al., 1993)

**Espèce étudiée** : souris B6C3F1.

**Sexe et nombre d'animaux par lot** : 50 animaux/sexe/lot.

**Voie d'exposition** : voie orale *via* l'alimentation.

**Substance - forme chimique** : 1-méthylnaphtalène (pureté > à 97 %).

**Temps et fréquence d'exposition** : exposition *via* l'alimentation pendant 81 semaines.

**Doses d'exposition / formes chimiques** : 0,075 ou 0,15 % soit en moyenne (sur 40 pesées) 42,6 et 81,5 g.kg<sup>-1</sup> (soit 75,1 et 143,7 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>) pour les femelles et 40,6 et 79,5 g.kg<sup>-1</sup> (soit 71,6 et 140,2 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>) pour les mâles.

**Lot témoin** : oui (50 mâles et 50 femelles).

**Protocole** : Les animaux ont été observés quotidiennement pendant les 16 premières semaines de l'étude, leur poids étant enregistré chaque semaine pendant toute la durée de l'étude. La prise de nourriture a régulièrement été contrôlée (tous les 3 jours). A la fin de l'étude (81 semaines), des prélèvements sanguins destinés à des analyses hématologiques (hématies, leucocytes, thrombocytes, réticulocytes, plaquettes, hémoglobine) et biochimiques (aspartate aminotransférase (ASAT), alanine aminotransférase (ALAT), phosphatase alcaline, lactate déshydrogénase, gamma-glutamyltranspeptidase, bilirubine, protéines totales, albumine, globulines, acide urique, créatinine, lipides, phospholipides, cholestérol, triglycérides, sodium, potassium, chlore, fer) ont été réalisées sur tous les animaux avant qu'ils soient euthanasiés. Après un examen macroscopique, les organes principaux ont été pesés, seuls ceux présentant des anomalies ont fait l'objet d'une analyse histologique. Les animaux sacrifiés prématurément ou trouvés morts au cours de l'étude ont été soumis aux mêmes examens post-mortem.

**Résultats / effets observés** : Aucune mortalité liée au traitement n'a été rapportée. Une baisse transitoire sensible de la croissance pondérale a été observée après 10 semaines de traitement chez les mâles et les femelles exposés à la plus forte dose de 0,15 % de 1-méthylnaphtalène par comparaison au lot témoin, l'effet n'étant plus visible à partir des 72<sup>e</sup> et 80<sup>e</sup> semaines respectivement chez les mâles et les femelles.

Les examens post-mortem ont permis d'observer une augmentation significative du poids (absolu et relatif) du cerveau chez les mâles exposés (deux doses) (p<0,05) par comparaison au lot témoin, de même qu'une diminution du poids (absolu et relatif) des glandes salivaires chez les femelles traitées (deux doses testées de 0,075 et 0,15 %), et du poids absolu du cœur aussi bien chez les mâles que chez les femelles (deux doses) toujours par comparaison au lot témoin. La cause de ces variations sans modifications histologiques associées n'a pas été identifiée par les auteurs.

## HYDROCARBURES AROMATIQUES POLYCYCLIQUES (HAP)

Bien que l'incidence tumorale, tous types confondus, ne soit globalement pas différente entre les lots d'animaux témoins ou exposés, les auteurs ont enregistré chez les mâles traités aux deux doses d'1-méthylnaphtalène une augmentation significative ( $p < 0,05$ ) de l'incidence d'adénomes bronchio-alvéolaires (26 et 24 % aux deux doses respectives de 0,075 et 0,15 %), *versus* 4,1 % dans le lot témoin. Toutefois aucune relation dose-dépendante n'a pu être établie, de même qu'aucune différence significative de l'incidence de carcinomes broncho-alvéolaires entre les rats mâles traités et témoins. Après les poumons, le foie a représenté le second site le plus fréquent de développement de lésions tumorales chez les mâles, avec une incidence plus élevée mais non significative d'hépatocarcinomes dans le lot témoin (22,4 %) par rapport aux lots traités (de 12 et 6 % par dose croissante).

Les auteurs suggèrent la possibilité d'un faible potentiel cancérigène pour le poumon chez la souris mâle.

Enfin, concernant les lésions de type non néoplasique, seule une augmentation de l'incidence de protéinoses alvéolaires pulmonaires a été observée aux deux doses de 0,075 et 0,15 % aussi bien chez les mâles (46 % et 36 % ( $p < 0,01$ ), *versus* 8,2 % dans le lot témoin) que chez les femelles (46 % et 34,7 % ( $p < 0,01$ ), *versus* 10 % dans le lot témoin).

**Dose critique** : un LOAEL de 75,1 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> pour les femelles et un LOAEL de 71,6 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> sont établis pour les effets pulmonaires (protéinoses alvéolaires) non néoplasiques.

**Qualité de l'étude** : 2, étude de qualité satisfaisante mais présentant quelques incertitudes notamment lié au risque de co-exposition par inhalation en raison de la forte volatilité de la substance d'essai. Cette exposition non contrôlée pourrait expliquer l'incidence élevée de tumeur hépatique chez les mâles témoins, une incidence d'environ 10 % des protéinoses alvéolaires dans les lots témoins mâles et femelles, ainsi qu'une absence de relation dose-effet vis-à-vis de l'incidence des différents effets observés (néoplasiques et non néoplasiques).

### 2-méthylnaphtalène

**(Murata et al., 1997)**

**Espèce étudiée** : souris B6C3F1.

**Sexe et nombre d'animaux par lot** : 50 animaux/sexe/lot.

**Voie d'exposition** : voie orale *via* l'alimentation.

**Substance - forme chimique** : 2-méthylnaphtalène (pureté > à 97 %).

**Temps et fréquence d'exposition** : exposition *via* l'alimentation pendant 81 semaines.

**Doses d'exposition / formes chimiques** : 0,075 ou 0,15 % soit en moyenne (au cours de 40 pesées) 28,5 et 61 g.kg<sup>-1</sup> (50,3 et 107,6 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>) pour les femelles, ainsi que 30,8 et 64,5 g.kg<sup>-1</sup> (54,3 et 113,8 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>) pour les mâles.

**Lot témoin** : oui (50 mâles et 50 femelles).

**Protocole** : Les animaux ont été observés quotidiennement pendant les 16 premières semaines de l'étude, leur poids étant enregistré chaque semaine pendant toute la durée de l'étude. La prise de nourriture a régulièrement été contrôlée (tous les 3 jours). A la fin de l'étude (81 semaines), des prélèvements sanguins destinés à des analyses hématologiques (hématies, leucocytes, thrombocytes, réticulocytes, plaquettes, hémoglobine) et biochimiques (aspartate aminotransférase (ASAT), alanine aminotransférase (ALAT), phosphatase alcaline, lactate déshydrogénase, gamma-glutamyltranspeptidase, bilirubine, protéines totales, albumine, globulines, acide urique, créatinine, lipides, phospholipides, cholestérol, triglycérides, sodium, potassium, chlore, fer) ont été réalisées sur tous les animaux avant d'être euthanasiés. Après un examen macroscopique, les organes principaux

## HYDROCARBURES AROMATIQUES POLYCYCLIQUES (HAP)

ont été pesés, seuls ceux présentant des anomalies ont fait l'objet d'une analyse histologique. Les animaux sacrifiés prématurément ou trouvés morts au cours de l'étude ont été soumis aux mêmes examens post-mortem.

**Résultats / effets observés :** Aucune mortalité liée au traitement n'a été rapportée. Le traitement administré à la plus forte dose (0,15 %) a entraîné un faible ralentissement de la croissance pondérale pendant toute la durée de l'étude (d'environ 4,5 et 7,5 % respectivement chez les femelles et les mâles), la baisse de poids en fin d'étude étant significative par comparaison au lot témoin uniquement chez les mâles ( $p < 0,01$ ). La prise de nourriture n'a pas varié significativement entre les différents lots, aussi bien chez les mâles que chez les femelles.

Les auteurs ont mentionné une augmentation du poids absolu et relatif du cerveau et des reins chez les mâles traités par comparaison au lot témoin ( $p < 0,01$ ) (données non détaillées), de cause inconnue.

Concernant les effets néoplasiques, aucune variation de l'incidence tumorale (tous types confondus) n'a été observée entre les lots d'animaux traités et témoins, aussi bien chez les mâles que chez les femelles. Seule une augmentation significative de l'incidence d'adénomes et de carcinomes pulmonaires a été observée chez les mâles exposés à la dose de 0,075 % (20,4 %,  $p < 0,03$ ), l'incidence n'étant pas significative à la plus forte dose de 0,15 % (12,2 %). De même que dans l'étude réalisée avec le 1-méthylnaphtalène, une incidence élevée de tumeurs hépatiques a été rapportée chez les mâles du lot témoin (20,4 %), bien que non significative par rapport aux deux lots traités (12,2 %).

Une forte incidence de protéinoses alvéolaires dans les lots exposés à 0,075 et 0,15 % de 55,1 et 45,8 % respectivement chez les femelles et 42,9 et 46,9 % chez les mâles est rapportée par les auteurs par comparaison au lot témoin (seuil de significativité et valeurs des lots témoins non précisé dans l'article).

Il est également fait mention d'une diminution du nombre de neutrophiles et d'une augmentation du nombre de lymphocytes circulants chez les femelles traitées par comparaison aux animaux du lot témoin (résultats non détaillés).

Les auteurs évoquent une contamination possible des animaux du lot témoin par l'air ambiant en raison de la forte volatilité du 2-méthylnaphtalène présent dans les aliments conjugués à un renouvellement insuffisant de l'air ambiant. Cette contamination pourrait expliquer l'incidence de protéinoses alvéolaires retrouvées dans les lots témoins (10 % chez les femelles et 8,2 % chez les mâles) de l'étude réalisée avec le 1-méthylnaphtalène.

**Dose critique :** un LOAEL de  $50,3 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$  pour les femelles et un LOAEL de  $54,3 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$  sont établis pour les effets pulmonaires non néoplasiques.

**Qualité de l'étude :** 2, étude de qualité satisfaisante mais présentant quelques incertitudes notamment liées au risque d'une contamination de l'exposition par inhalation en raison de la forte volatilité de la substance d'essai en particulier des animaux du lot témoin, permettant d'expliquer une incidence d'environ 10 % de protéinoses alvéolaires pulmonaires.

# HYDROCARBURES AROMATIQUES POLYCYCLIQUES (HAP)

## 5 CLASSIFICATION

Les classifications du CLP, de l'IARC et l'US EPA sont rapportées dans le tableau ci-dessous, de même qu'une représentation semi-quantitative de la capacité de ces différents HAP à se lier ou non au récepteur cytosolique très spécifique des HAP « l'aryl hydrocarbon receptor » (AhR). La liaison à ce récepteur conditionne l'activation de gènes codant pour les enzymes de métabolisme de phase I (cytochromes P450) et de phase II, de telle sorte que ces substances induisent leur propre métabolisme et donnent notamment naissance à des métabolites susceptibles de former des adduits à l'ADN. Les informations sur la liaison à l'AhR sont issues des données mentionnées selon les substances dans les publications de Barron *et al.*, 2004 ; Misaki *et al.*, 2016 ; Vondráček *et al.*, 2017.

|                         | Classement cancérogène |                                 |           | Liaison AhR |
|-------------------------|------------------------|---------------------------------|-----------|-------------|
|                         | UE (CLP)               | US EPA                          | IARC      |             |
| Phénanthrène            | NE                     | D (1990)                        | 3 (2010)  | -           |
| Fluoranthène            | NE                     | D (1990)                        | 3 (2010)  | -           |
| Pyrène                  | NE                     | D (1990)                        | 3 (2010)  | -           |
| Benzo(a)anthracène      | 1B (2009)              | B2 (1990)                       | 2B (2010) | +           |
| Naphtalène              | 2 (2008)               | ND (1998)                       | 2B (2002) | NE          |
| Chrysène                | 1B (2008)              | B2 (1990)                       | 2B (2010) | +           |
| Cyclopenta(c,d)pyrène   | NE                     | -                               | 2A (2010) | NE          |
| Benzo(b)fluoranthène    | 1B (2008)              | B2 (1990)                       | 2B (2010) | ++          |
| Benzo(k)fluoranthène    | 1B (2008)              | B2 (1990)                       | 2B (2010) | +++         |
| Benzo(a)pyrène          | 1B (2008)              | Cancérogène chez l'homme (2017) | 1 (2012)  | ++          |
| Benzo(e)pyrène          | 1B (2008)              | -                               | 3 (2010)  | NE          |
| Dibenzo(a,h)anthracène  | 1B (2009)              | B2 (1990)                       | 2A (2010) | ++          |
| Indéno(1,2,3-c,d)pyrène | NE                     | B2 (1990)                       | 2B (2010) | ++          |
| Benzo(g,h,i)pérylène    | NE                     | D (1990)                        | 3 (2010)  | ++          |
| Dibenzo(a,l)pyrène      | NE                     |                                 | 2A (2010) | NE          |
| 1-méthylaphtalène       | NE                     |                                 |           | -           |
| 2-méthylaphtalène       | NE                     |                                 |           | -           |
| Acénaphylène            | NE                     | D (1991)                        |           | -           |

NE : non évalué ; - : en dessous du seuil de détection, ND : « Carcinogenic potential cannot be determined » US EPA. Nota Bene : Ce tableau ne mentionne pas tous les HAP classés cancérogènes uniquement par l'IARC et ne disposant de VTR, comme par exemple le dibenzo(a,i)pyrène (classé 2B (2010)).

En dehors du benzo(a)pyrène, classé dans la catégorie 1B pour les effets mutagène et toxique pour la reproduction et le chrysène classé dans la catégorie 2 pour les effets mutagènes, les autres HAP n'ont pas été évalués et/ou classés par l'Union Européenne (règlement CLP) pour ce qui est des effets mutagènes et/ou reprotoxiques.

## HYDROCARBURES AROMATIQUES POLYCYCLIQUES (HAP)

### 6 VALEURS TOXICOLOGIQUES DE RÉFÉRENCE ET CHOIX DE VTR

Ne sont mentionnés dans ce tableau que les VTR qui n'ont pas été traitées dans une fiche de données toxicologiques et environnementales se rapportant au HAP cités dans cette fiche.

| Substances chimiques<br>(n°CAS) | Valeur de référence   | Source, Année de révision |
|---------------------------------|---|---------------------------|
| <b>EFFETS A SEUIL</b>           |   |                           |
| <i>Orale (chronique)</i>        |   |                           |
| 1-méthylnaphtalène<br>(90-12-0) | MRL = 0,07 mg.kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup>   | ATSDR, 2005               |
| 2-méthylnaphtalène<br>(91-57-6) | MRL = 0,04 mg.kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup>   | ATSDR, 2005               |
|                                 | RfD de 4.10 <sup>-3</sup> mg.kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup>                            | US EPA, 2003              |
|                                 | DJA = 4.10 <sup>-3</sup> mg.kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup>                             | Santé Canada, 2010        |
| <b>EFFETS SANS SEUIL</b>        |   |                           |
| <i>Inhalation (chronique)</i>   |   |                           |
| Benzo(a)anthracène<br>(56-55-3) | ERU <sub>i</sub> = 1,1 10 <sup>-4</sup> (µg.m <sup>-3</sup> ) <sup>-1</sup>               | OEHHA, 2011               |
|                                 | ERU <sub>i</sub> = 6 10 <sup>-5</sup> (µg.m <sup>-3</sup> ) <sup>-1</sup>                 | INERIS, 2018              |
| <i>Orale (chronique)</i>        |   |                           |
| Acénaphthylène<br>(208-96-8)    | CR <sub>oral</sub> = 0,5 mg.kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup>                             | RIVM, 2001                |
|                                 | ERU <sub>o</sub> = 10 <sup>-3</sup> (mg.kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup> ) <sup>-1</sup> | INERIS, 2018              |
| Benzo(a)anthracène<br>(56-55-3) | CR <sub>oral</sub> = 5 µg.kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup>                               | RIVM, 2001                |
|                                 | ERU <sub>o</sub> = 1,2 (mg.kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup> ) <sup>-1</sup>              | OEHHA, 2011               |
|                                 | 0,005 µg TEQ.kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup>  | ANSES, 2016               |
|                                 | ERU <sub>o</sub> = 10 <sup>-4</sup> (mg.kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup> ) <sup>-1</sup> | INERIS, 2018              |

# HYDROCARBURES AROMATIQUES POLYCYCLIQUES (HAP)

## Justification scientifique des valeurs toxicologiques de référence

### 6.1 VTR à seuil

#### 6.1.1 Inhalation

##### 6.1.1.1 Exposition chronique

Deux HAP, le benzo(a)pyrène et le naphthalène disposent de VTR pour une exposition chronique par inhalation. Seules les conclusions relatives à la VTR retenue par l'INERIS sont mentionnées ci-après. Pour plus de détails, les lecteurs sont invités à consulter les fiches de données toxicologiques concernées.

#### Benzo(a)pyrène

##### ➤ CHOIX DE L'INERIS

**L'INERIS propose de retenir pour une exposition chronique au benzo(a)pyrène par inhalation la VTR chronique de  $2 \cdot 10^{-6} \text{ mg.m}^{-3}$  (INERIS, 2019).**

Cette valeur est basée sur la seule VTR disponible, celle de l'US EPA (2017). La qualité de l'étude clé (Archibong *et al.*, 2002) est recevable, mais le schéma expérimental peu adapté à la construction d'une valeur pour des expositions chroniques. L'effet critique retenu (augmentation de la mortalité embryonnaire/fœtale) est cohérent avec le profil toxicologique. La construction de la valeur est justifiée ; l'utilisation d'un facteur global d'incertitude de 3 000 limite la confiance dans cette valeur. Cette valeur est retenue par défaut.

**Indice de confiance : retenue « par défaut » du fait de l'utilisation d'un facteur d'incertitude de 3 000.**

#### Naphtalène

##### ➤ CHOIX DE L'INERIS

**L'ANSES propose de retenir pour une exposition chronique au naphthalène par inhalation la VTR chronique de  $37 \mu\text{g.m}^{-3}$  (ANSES, 2013).**

Quatre organismes proposent des VTR, ANSES, 2013, l'US EPA (IRIS), 1998, l'ATSDR, 2005 et OEHHA, 2008. Les valeurs reposent sur la même étude qui a donné lieu à deux publications (NTP, 1992, 2000), le même effet critique (lésions non cancéreuses des épithéliums olfactifs et respiratoires) et la même LOAEC ( $52 \text{ mg.m}^{-3}$ ). L'étude est de qualité recevable. Les quatre organismes proposent un ajustement pour tenir compte de la durée d'exposition de l'étude. L'ANSES, l'US EPA et l'ATSDR calculent un équivalent de concentration pour l'homme. La différence entre ces trois organismes réside dans le choix du facteur d'incertitude pour l'extrapolation des données animales à l'homme : l'ATSDR retient un facteur de 3, l'US EPA de 10 et l'ANSES de 2,5. L'US EPA prend un facteur supplémentaire pour tenir compte de l'insuffisance des données. Dans la mesure où l'ANSES propose une valeur récente, celle-ci est retenue.

**Indice de confiance de l'ANSES : moyen**

# HYDROCARBURES AROMATIQUES POLYCYCLIQUES (HAP)

## 6.1.2 Voie orale

### 6.1.2.1 Exposition aiguë

Seul le naphthalène dispose d'une VTR pour une exposition aiguë par voie orale. Seule la conclusion relative à la VTR retenue par l'INERIS est mentionnée ci-après. Pour plus de détails, les lecteurs sont invités à consulter la fiche de donnée toxicologique concernée.

#### Naphtalène

##### ➤ CHOIX DE L'INERIS

**L'INERIS propose de retenir pour une exposition aiguë au naphthalène par voie orale la VTR aiguë de 0,6 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> (INERIS, 2015).**

Cette valeur est basée sur la seule VTR disponible, celle de l'ATSDR (2005). La qualité de l'étude clé est recevable, l'effet critique (signes cliniques transitoires, léthargie et bradypnée, chez les femelles gestantes) et la dose critique sont cohérents avec le profil toxicologique, le calcul de VTR est détaillé. Cette valeur est retenue.

**Indice de confiance : moyen au regard de l'effet critique retenu.**

### 6.1.2.2 Exposition sub-chronique

Cinq HAP, le fluoranthène, le fluorène, l'acénaphène, le naphthalène et l'anthracène disposent de VTR pour une exposition sub-chronique par voie orale. Seules les conclusions relatives à la VTR retenue par l'INERIS sont mentionnées ci-après. Pour plus de détails, les lecteurs sont invités à consulter les fiches de données toxicologiques concernées.

#### Fluoranthène

##### ➤ CHOIX DE L'INERIS

**L'INERIS propose de retenir la MRL de 0,4 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> de l'ATSDR (1995) pour une exposition subchronique au fluoranthène par voie orale.**

Cette valeur est basée sur la valeur de l'ATSDR (1995), qui est la seule VTR disponible. L'étude clé est une étude expérimentale de 90 jours chez des souris, étude non publiée, mais qui a été évaluée par l'US EPA (1990) pour l'élaboration de sa VTR chronique. La construction de la valeur est justifiée et le choix des facteurs d'incertitude est cohérent.

**Indice de confiance : moyen du fait de l'absence de l'accès aux données de l'étude.**

#### Fluorène

##### ➤ CHOIX DE L'INERIS

**L'INERIS propose de retenir pour une exposition sub-chronique au fluorène par voie orale la VTR sub-chronique de 0,4 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> de l'ATSDR (1995).**

L'ATSDR (1995) propose une VTR pour une exposition subchronique par voie orale à partir d'une étude subchronique. Cette valeur est la seule disponible, et sa construction étant bien établie, elle est retenue pour des expositions subchroniques.

**Indice de confiance : faible en raison des limites des effets critiques retenus.**

# HYDROCARBURES AROMATIQUES POLYCYCLIQUES (HAP)

## Acénaphène

### ➤ CHOIX DE L'INERIS

**L'INERIS propose de retenir la MRL de 0,6 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> de l'ATSDR (1995) pour une exposition sub-chronique à l'acénaphène par voie orale.**

Cette valeur est basée sur la valeur de l'ATSDR (1995), qui est la seule VTR disponible. L'étude clef est une étude expérimentale de 90 jours chez des souris, étude non publiée également retenue par l'US EPA (1989) pour l'élaboration de sa VTR chronique. La construction de la valeur est justifiée et le choix des facteurs d'incertitude est cohérent (tient notamment compte de l'absence de NOAEL). Cette valeur est retenue.

**Indice de confiance** : faible du fait de l'absence de l'accès aux données de l'étude.

## Naphtalène

### ➤ CHOIX DE L'INERIS

**L'INERIS propose de retenir pour une exposition sub-chronique au naphtalène par voie orale la VTR sub-chronique de 0,6 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> (INERIS, 2015).**

Cette valeur est basée sur la seule VTR disponible, celle de l'ATSDR. Il faut cependant noter que cette valeur est basée sur une étude aiguë et sur une population sensible et que le facteur d'incertitude appliqué ne prend pas en compte la courte durée d'exposition.

**Indice de confiance** : cette valeur est retenue par défaut.

## Anthracène

### ➤ CHOIX DE L'INERIS

**L'INERIS propose de retenir pour une exposition sub-chronique à l'anthracène par voie orale la VTR chronique de 10 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> de l'ATSDR.**

Cette valeur est basée sur la valeur de l'ATSDR (1995), qui est la seule VTR disponible. L'étude clef est une étude expérimentale de 90 jours chez des souris, identique à celle retenue par l'US EPA (1990) pour l'élaboration de sa VTR chronique mais l'adéquation entre la durée de l'étude et le type d'exposition couvert par la VTR est meilleure. L'étude clé n'est pas publiée, la qualité de l'étude est recevable même si elle n'a pas pu être directement évaluée. La construction de la valeur est bonne et le choix des facteurs d'incertitude est cohérent. Cette valeur est retenue.

**Indice de confiance** : faible raison de l'absence d'accès à l'étude clé.

### 6.1.2.3 Exposition chronique

Onze HAP, l'acénaphène, l'anthracène, le benzo(a)pyrène, le benzo(ghi)perylène, le fluoranthène, le fluorène, le 1-méthylnaphtalène, le 2-méthylnaphtalène, le naphtalène, le phénanthrène et le pyrène, disposent de VTR pour une exposition chronique par voie orale. Pour les neuf premiers, seules les conclusions relatives à la VTR retenue par l'INERIS sont mentionnées ci-après. Pour plus de détails, les lecteurs sont invités à consulter les fiches de données toxicologiques concernées. Le 1-méthylnaphtalène et le 2-méthylnaphtalène ne faisant pas l'objet d'une fiche toxicologique, le choix de VTR sera plus explicitement détaillé.



# HYDROCARBURES AROMATIQUES POLYCYCLIQUES (HAP)

## Phénanthrène

### ➤ CHOIX DE L'INERIS

**L'INERIS propose de retenir pour une exposition chronique au phénanthrène par voie orale la VTR chronique de  $4.10^{-2}$  mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> du RIVM.**

Seul un organisme propose une VTR qui n'est pas spécifique du phénanthrène. La valeur du RIVM est élaborée à partir d'une étude qui prend en compte l'ensemble des hydrocarbures aromatiques comportant de 10 à 16 carbones et qui ne sont pas considérés comme cancérigènes. La valeur du RIVM est retenue par l'INERIS par défaut.

**Indice de confiance : par défaut en raison du peu de données disponibles.**

## Fluoranthène

### ➤ CHOIX DE L'INERIS

**L'INERIS propose de retenir la RfD de  $4.10^{-2}$  mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> pour une exposition chronique au fluoranthène par voie orale (US EPA, 1990).**

Deux valeurs sont disponibles, celle de l'US EPA (IRIS), 1990c et celle de l'OMS, 2017.

Les deux valeurs reposent sur la même étude l'US EPA, 1988: étude expérimentale de 90 jours chez des souris, également retenue par l'ATSDR (1995). La dose critique retenue par l'US EPA et l'OMS est identique (NOAEL de 125 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>) mais diffère du choix de l'ATSDR pour l'élaboration de sa valeur pour des expositions sub-chroniques. En effet, l'ATSDR retient la valeur de 125 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> comme un LOAEL du fait de l'apparition d'effets de type néphropathie, augmentation de la salivation et augmentation du taux des enzymes hépatiques.

Concernant le choix des facteurs d'incertitude, les deux organismes US EPA et OMS retiennent un facteur 10 pour l'extrapolation de l'animal à l'homme et un facteur 10 pour la variabilité au sein de l'espèce humaine. Les deux organismes ajoutent ensuite un facteur 30 pour l'US EPA et 10 pour l'homme pour tenir compte l'utilisation d'une étude sub-chronique et le manque d'information relative aux effets du fluoranthène. L'OMS ajoute ensuite un facteur 10 en raison de l'effet co-cancérigène avec le benzo(a)pyrène lors d'exposition cutanée ce qui conduit un facteur 10 000 pour l'OMS ce qui est trop élevé.

La construction de la valeur de l'US EPA est claire et le choix des facteurs d'incertitude plus adapté que l'approche de l'OMS.

La valeur de l'US EPA est retenue pour la voie orale.

**Indice de confiance : cette valeur est donc retenue par défaut.**

## Fluorène

### ➤ CHOIX DE L'INERIS

**L'INERIS propose de retenir pour une exposition chronique au fluorène par voie orale la VTR chronique de  $4.10^{-2}$  mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> de l'US EPA.**

Deux organismes proposent une valeur, l'US EPA (1990) et le RIVM (2001).

Pour l'exposition par voie orale, la valeur du RIVM est extraite du document des TPHCWG proposant une TDI pour les hydrocarbures aromatiques comportant de 8 à 16 carbones. Cette valeur bien qu'identique à celle de l'US EPA, est moins spécifique dans sa construction que celle de l'US EPA, elle n'a donc pas été retenue.

La valeur de l'US EPA est spécifique au fluorène. Elle a été construite à partir d'une étude chez le rat exposé uniquement au fluorène. L'US EPA retient la valeur de 125 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> comme un NOAEL et ajoute un facteur supplémentaire d'incertitude sur le manque de données. Cette valeur est retenue pour l'exposition par voie orale.

**Indice de confiance : faible en raison de l'incertitude de la valeur du NOAEL.**

# HYDROCARBURES AROMATIQUES POLYCYCLIQUES (HAP)

## Pyrène

### ➤ CHOIX DE L'INERIS

**L'INERIS propose de retenir pour une exposition chronique au pyrène par voie orale la VTR chronique de  $3.10^{-2} \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$  de l'US EPA (1990).**

Pour l'exposition par voie orale pour les effets à seuil, deux valeurs identiques spécifiques au pyrène sont disponibles US EPA (IRIS), 1990e et Santé Canada, 2010. La valeur de Santé Canada reprend celle proposée par l'US EPA. L'étude clé ayant servi à la construction de la valeur de l'US-EPA est une étude chez la souris pendant une durée de 13 semaines.

Un facteur d'incertitude utilisé est de 3 000 (10 pour le facteur intra-espèces, 10 pour le facteur inter-espèces, 10 pour la faible durée d'exposition (étude subchronique), et 3 pour prendre en compte le manque de données sur la reproduction et le développement sur une deuxième espèce. Ce facteur d'incertitude est élevé et montre les incertitudes concernant l'étude-clé et les connaissances sur cette substance. La valeur de l'US EPA a donc été retenue par défaut par l'INERIS.

**Indice de confiance : faible en raison du facteur d'incertitude élevé.**

## Acénaphène

### ➤ CHOIX DE L'INERIS

**L'INERIS propose de retenir pour une exposition chronique à l'acénaphène par voie orale la RfD de  $6.10^{-2} \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$  de l'US EPA.**

Pour l'exposition chronique à l'acénaphène par voie orale pour les effets à seuil, la seule valeur proposée est celle de l'US EPA (IRIS), 1990a. Cette valeur est basée sur une étude non publiée pour une durée d'exposition sub-chronique. L'effet et la dose critique sont un NOAEL de  $175 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$  déterminé chez la souris pour des atteintes hépatiques (augmentation du poids du foie accompagnée d'une hypertrophie cellulaire). Un facteur d'incertitude de 3 000 est proposé ce qui est élevé et témoigne des limites de la confiance quant à la valeur calculée.

**Indice de confiance : L'INERIS propose de retenir cette valeur par défaut.**

## Naphtalène

### ➤ CHOIX DE L'INERIS

**L'INERIS propose de retenir pour une exposition chronique au naphtalène par voie orale la VTR chronique de  $0,02 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$  (INERIS, 2015).**

Deux organismes proposent des valeurs, l'US EPA (1998) et le RIVM (2001). Celle de l'US EPA est basée sur une étude de bonne qualité mais pour une durée d'exposition sub-chronique. De plus, le manque de données a contraint l'US EPA à prendre un facteur d'incertitude total de 3 000. La valeur développée par le RIVM repose sur une démarche générique qui prend en compte l'ensemble des hydrocarbures aromatiques comportant de 10 à 16 carbones (qui ne sont pas considérés comme cancérigènes); cette démarche n'est donc pas spécifique au naphtalène. Les valeurs déterminées par les deux organismes s'avèrent très proches.

En l'absence de données complémentaires, l'INERIS propose de retenir la valeur de l'US EPA qui est plus spécifique. Ce choix est conforté par la valeur du RIVM. Enfin, cette valeur est la plus pénalisante.

**Indice de confiance : faible compte tenu de l'utilisation d'un facteur d'incertitude de 3 000.**

# HYDROCARBURES AROMATIQUES POLYCYCLIQUES (HAP)

## Anthracène

### ➤ CHOIX DE L'INERIS

**L'INERIS propose de retenir pour une exposition chronique à l'anthracène par voie orale la VTR chronique de 0,3 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>.**

Deux organismes proposent une valeur, l'US EPA (1990) et le RIVM (2001).

La valeur de l'US EPA est établie à partir d'une étude de 90 jours chez la souris (US EPA, 1989), où un NOAEL est établi en l'absence d'effet.

La valeur du RIVM est élaborée à partir d'une étude plus récente, mais qui prend en compte l'ensemble des hydrocarbures aromatiques comportant de 10 à 16 carbones (qui ne sont pas considérés comme cancérogènes). C'est pour cette raison que la valeur de l'US EPA est retenue, car spécifique de l'anthracène.

**Indice de confiance : en raison de l'utilisation d'un facteur d'incertitude élevé, cette valeur est retenue par défaut.**

## Benzo(ghi)perylène

### ➤ CHOIX DE L'INERIS

**L'INERIS propose de retenir pour une exposition chronique au benzo(g,h,i)pérylène par voie orale la TDI de 30 µg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>.**

Seul le RIVM (2001) propose une valeur. Cette valeur est basée sur celle du pyrène. Cette valeur n'étant pas spécifique du benzo(g,h,i)pérylène, l'INERIS propose de la retenir par défaut.

**Indice de confiance : valeur retenue par défaut.**

## Benzo(a)pyrène

### ➤ CHOIX DE L'INERIS

**L'INERIS propose de retenir pour une exposition chronique au benzo(a)pyrène par voie orale la VTR chronique de 3. 10<sup>-4</sup> mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> de l'US EPA (2017).**

Cette valeur est basée sur la seule VTR disponible, celle de l'US EPA (2017). L'étude est de bonne qualité (Chen *et al.*, 2012) et l'effet critique (altérations neurocomportementales) cohérent avec le profil toxicologique. La construction de la valeur est justifiée. Cette valeur est retenue.

**Indice de confiance : moyen compte tenu de l'indice de fiabilité moyen accordé par l'US EPA.**

## 1-méthylnaphtalène

### ATSDR

**L'ATSDR propose un MRL de 0,07 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> pour une exposition chronique par voie orale au 1-méthylnaphtalène (ATSDR, 2005)**

Cette valeur a été établie en se basant sur une étude de toxicité à doses répétées chez des souris exposées au 1-méthylnaphtalène par voie alimentaire à des doses de 0, 75,1 et 143,7 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> pour les femelles et 0, 71,6 et 140,2 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> pour les mâles pendant 81 semaines (Murata *et al.*, 1993). L'analyse histopathologique a révélé une augmentation de l'incidence de protéinoses alvéolaires dans tous les lots exposés. Une augmentation significative des adénomes pulmonaires a également été rapportée uniquement chez les mâles. L'effet critique retenu est l'augmentation de la survenue de protéinoses alvéolaires (ou maladie de Rosen<sup>3</sup>). Cet effet est décrit chez les mâles et les femelles.

<sup>3</sup> Pneumopathie rare, à évolution souvent mortelle, caractérisée radiologiquement par de fines opacités diffuses, à point de départ hilair, parfois nodulaires, sans adénopathies trachéobronchiques.

## HYDROCARBURES AROMATIQUES POLYCYCLIQUES (HAP)

Les données de l'étude ne permettant pas le calcul d'une benchmark dose, le LOAEL de 71,6 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> a été retenu à partir des effets pulmonaires (protéinoase alvéolaire) chez les femelles (à la plus faible dose testée).

**Facteurs d'incertitude** : un facteur global de 1 000 a été appliqué : un facteur 10 pour l'utilisation d'un LOAEL, un facteur 10 pour l'extrapolation de l'animal à l'homme et un facteur 10 pour la variabilité humaine.

**Calcul** : 71,6 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> x 1/1 000 = 0,0716 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> (arrondi à 0,07 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>)

**Indice de confiance** : cet organisme ne propose pas d'indice de confiance.

### ➤ CHOIX DE L'INERIS

**L'INERIS propose de retenir pour une exposition chronique au 1-méthylnaphtalène par voie orale un MRL de 0,07 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>.**

Cette valeur est basée sur la seule VTR disponible, celle de l'ATSDR (2005). La qualité de l'étude clé est recevable malgré quelques incertitudes quant à l'exposition possible des lots témoins, l'effet critique et la dose critique sont cohérents avec le profil toxicologique, le choix des facteurs d'incertitude est cohérent avec les données disponibles, le calcul de VTR est transparent.

**Indice de confiance : moyen en raison de la qualité de l'étude.**

### 2-méthylnaphtalène

#### ATSDR

**L'ATSDR propose un MRL de 0,04 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> pour une exposition chronique par voie orale au 2-méthylnaphtalène (ATSDR, 2005)**

Cette valeur a été établie en se basant sur une étude de toxicité à doses répétées chez des souris exposées au 2-méthylnaphtalène par voie alimentaire à des doses de 0, 50,3 et 107,6 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> pour les femelles et 0, 54,3 et 113,8 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> pour les mâles pendant 81 semaines (Murata *et al.*, 1997). Les analyses histopathologiques ont révélé une augmentation de l'incidence de protéinoases alvéolaires dans tous les lots exposés. Un modèle multi-étape linéarisé a été utilisé pour le calcul de la benchmark dose. Une BMDL<sub>05</sub> de 4,3 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> a été choisie pour protéger les enfants des troubles respiratoires, dont la protéinoase alvéolaire, qui lorsqu'ils surviennent sont généralement plus sévères que chez l'adulte.

**Facteurs d'incertitude** : un facteur global de 100 a été appliqué : un facteur 10 pour l'extrapolation de la souris à l'homme et un facteur 10 pour la variabilité au sein de l'espèce humaine.

**Calcul** : 4,3 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> x 1/100 = 0,043 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> (arrondi à 0,04 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>)

**Indice de confiance** : cet organisme ne propose pas d'indice de confiance.

#### US EPA

**L'US EPA propose une RfD de 4.10<sup>-3</sup> mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> pour une exposition chronique par voie orale au 2-méthylnaphtalène (US EPA, 2003).**

Cette valeur a été établie en se basant sur la même étude de toxicité chronique chez la souris que celle retenue par l'ATSDR (2005) (Murata *et al.*, 1997). L'US EPA a également considéré la protéinoase alvéolaire comme l'effet critique et s'est basé également sur une benchmark dose BMDL<sub>05</sub> calculée à partir des données issues des deux sexes pour un intervalle de confiance de 95 % soit une BMDL<sub>05</sub> de 3,5 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>.

**Facteurs d'incertitude** : un facteur global de 1 000 a été appliqué. Un facteur de 10 pour l'extrapolation de l'animal à l'homme, un facteur 10 pour tenir compte des différences de sensibilité au sein de la population humaine et un facteur 10 pour l'absence de données relatives aux effets sur le développement, la reproduction et la neurotoxicité.

## HYDROCARBURES AROMATIQUES POLYCYCLIQUES (HAP)

Calcul :  $3,5 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1} \times 1/1\ 000 = 0,0035 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$  (arrondi à  $0,004 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ )

**Indice de confiance de l'US EPA**: La confiance dans l'étude est moyenne, faible sur la base de données et la RfD.

### Santé Canada

**Santé Canada propose une DJA de  $4.10^{-3} \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$  pour une exposition chronique au 2-méthylnaphtalène (Santé Canada, 2010).**

Santé Canada (2010) a retenu la RfD de  $4.10^{-3} \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$  de l'US EPA (2003) décrite précédemment.

**Facteurs d'incertitude** : un facteur global de 1 000 est appliqué pour tenir compte de la variabilité intra-espèce et de la gravité des effets potentiels.

Calcul :  $3,5 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1} \times 1/1\ 000 = 0,0035 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$  (arrondi à  $0,004 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ )

**Indice de confiance** : cet organisme ne propose pas d'indice de confiance.

### ➤ CHOIX DE L'INERIS

**L'INERIS propose de retenir pour une exposition chronique au 2-méthylnaphtalène par voie orale une RfD de  $0,004 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ .**

Trois valeurs sont disponibles : celles de l'US EPA (2003), l'ATSDR (2005) et Santé Canada (2010).

Santé Canada a directement retenu la valeur de l'US EPA.

Ces valeurs reposent toutes sur une même étude de toxicité chronique chez la souris (Murata *et al.*, 1997). L'effet critique retenu par les différents organismes est le même. La dose critique associée est proche une BMDL<sub>05</sub> de  $4,3 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$  pour l'ATSDR basée sur les données chez le mâle et une BMDL<sub>05</sub> de  $3,5 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$  pour l'US EPA basée sur les résultats chez les deux sexes.

Concernant le choix des facteurs d'incertitude, les deux organismes l'US EPA et l'ATSDR retiennent un facteur 10 pour l'extrapolation de l'animal à l'homme et un facteur 10 pour la variabilité au sein de l'espèce humaine. L'US EPA ajoute un facteur de 10 en raison du manque d'études dans la base de données qui conduit à une différence d'un facteur 10 entre les deux valeurs de l'ATSDR et de l'US EPA. Ce facteur de 10 utilisé par l'US EPA paraît justifié au regard des éléments disponibles et des doutes concernant les effets potentiels de cette famille.

Concernant la base de données, l'étude réalisée avec le 1-méthylnaphtalène, isomère du 2-méthylnaphtalène, est un argument supplémentaire en faveur des effets de cette molécule sur l'appareil respiratoire.

L'approche protectrice de l'US EPA semble la plus adaptée.

**Indice de confiance** : moyen en raison de la qualité de l'étude et des éléments manquants dans la base de données.

## 6.2 VTR sans seuil

Selon le rapport INERIS (2003), une méthode de calcul est proposée par l'OMS IPCS, sur la base d'une valeur de référence multipliée par un FET (facteur d'équivalence toxique) (Doornaert et Pichard, 2003). Le principe de FET est fondé sur les hypothèses selon lesquelles l'organe cible et l'activité toxique sont identiques pour chaque molécule apparentée et qu'il n'y a pas d'interaction toxicocinétique ni toxicodynamique. Une telle approche autorise l'addition des risques cancérigènes liés à une co-exposition et permet de quantifier le pouvoir cancérigène d'un mélange de substances en fonction du pouvoir cancérigène d'une substance dite de référence, appartenant à la même famille chimique (OMS IPCS, 1998).

## HYDROCARBURES AROMATIQUES POLYCYCLIQUES (HAP)

Néanmoins, comme le rappelle l'AFSSA, 2006, cette approche n'est possible que sous 3 conditions :

- les doses et les effets de chacun des composés du mélange sont additifs,
- il n'existe pas d'interactions antagonistes ou synergiques entre les composés du mélange et
- ils agissent selon le même mécanisme d'action toxique.

Or de nombreuses études expérimentales montrent que ces 3 conditions ne sont pas toujours réunies et peuvent conduire à une surestimation ou à une sous-estimation du risque.

Dans le cas des HAP, la molécule de référence est le benzo(a)pyrène car c'est le HAP le plus étudié et donc le mieux connu. Le potentiel toxique relatif de chaque HAP est ensuite évalué par rapport à la toxicité du benzo(a)pyrène. Cette étape est basée sur l'hypothèse selon laquelle le potentiel toxique relatif entre deux HAP estimé chez l'animal est identique ou similaire chez l'homme.

L'analyse critique relative aux différentes tables de FET, détaillée dans le rapport HAP INERIS de 2003 révisé en 2011 (Doornaert et Pichard, 2003), a conduit l'INERIS à proposer l'utilisation de la table de FET établie par Nisbet et LaGoy, 1992 mais en substituant au dibenz(a,h)anthracène un FET de 1 au lieu de 5 et en conservant le FET de 0,001 pour le naphthalène (tableau I).

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

Tableau 1 : Valeurs de facteurs d'équivalent toxique de l'INERIS comparées à la table de Nisbet et LaGoy, 1992

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

## HYDROCARBURES AROMATIQUES POLYCYCLIQUES (HAP)

Les valeurs ainsi obtenues ont permis de réaliser un classement des HAP en fonction du risque cancérigène qu'ils peuvent induire : risque élevé (1), risque moyen (0,1) et risque faible (0,01). Une valeur de 0,001 a été attribuée aux HAP non cancérigènes.

Dans sa démarche de choix de VTR des différents HAP, après analyse des données disponibles pour chaque HAP et en dehors du naphthalène qui dispose d'une valeur élaborée à partir de données spécifiques, l'INERIS a systématiquement retenu les VTR construites sur la base de la dernière valeur développée par l'US EPA (2017) pour le benzo(a)pyrène, soit un ERU<sub>i</sub> de  $6.10^{-4}$  ( $\mu\text{g.m}^{-3}$ )<sup>-1</sup> et ERU<sub>o</sub> de  $1$  ( $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ )<sup>-1</sup> pour respectivement une exposition chronique par inhalation et par voie orale.

### 6.2.1 Inhalation

Les choix de VTR du benzo(a)pyrène et du naphthalène, sont rappelés ici, le détail étant précisé dans les fiches de données toxicologiques spécifiques.

Pour les autres HAP, l'INERIS recommande, en l'absence de valeur spécifique, de prendre en compte l'Excès de Risque Unitaire (ERU<sub>i</sub>) du benzo(a)pyrène et de lui appliquer les FET (facteurs d'équivalence toxique) présenté précédemment. La justification scientifique de cette démarche est rappelée dans chacune des fiches de données toxicologiques et environnementales du dibenzo(a,h)anthracène, de l'indéno(1,2,3-c,d)pyrène, du benzo(k)fluoranthène, du benzo(b)fluoranthène, du chrysène, de l'anthracène, du benzo(ghi)perylène, de l'acénaphthène, du pyrène, du fluorène, du fluoranthène et du phénanthrène.

Pour les HAP n'ayant pas fait l'objet d'une fiche de données toxicologiques et environnementales les VTR retenues par l'INERIS pour les effets sans seuil lors d'une exposition par inhalation, sont détaillées et rapportées ci-après.

#### Benzo(a)pyrène

**L'INERIS propose de retenir un ERU<sub>i</sub> de  $6.10^{-4}$  ( $\mu\text{g.m}^{-3}$ )<sup>-1</sup> pour une exposition chronique par inhalation au benzo(a)pyrène (US EPA (IRIS), 2017).**

Six organismes proposent des VTR pour des expositions chroniques au benzo(a)pyrène par inhalation, pour les effets sans seuil : l'ANSES (2010), l'INERIS (2003), l'OEHHA (2011), l'OMS (2000), Santé Canada (2010) et l'US EPA (2017).

La valeur proposée par l'OMS est construite à partir d'études épidémiologiques dans des cokeries où les travailleurs sont exposés à un mélange de HAP non défini. Le benzo(a)pyrène constitue dans cette étude un indicateur de mélange. Cette valeur surestime probablement le potentiel cancérigène du benzo(a)pyrène. Cette VTR peut être utilisée dans le cas bien précis d'exposition dans, ou à proximité d'une cokerie mais ne peut être utilisé dans les autres cas d'exposition.

Les valeurs de l'OEHHA, Santé Canada, l'US EPA, l'ANSES et l'INERIS sont toutes construites à partir de la même étude expérimentale chez le hamster. Cette étude est de bonne qualité. L'effet critique est l'apparition de tumeurs respiratoires, ce qui est cohérent avec les éléments du profil toxicologique. Tous les organismes ont utilisé un modèle linéarisé multi-étapes pour la modélisation des données.

La construction de la valeur de l'OEHHA est bien détaillée et suit une approche classique mais a rejeté le lot exposé à la plus forte dose du fait d'une durée de vie plus courte. C'est cette valeur qui a été retenue par l'ANSES et l'INERIS dans leurs analyses.

En 2017, sur la même base l'US EPA propose une modélisation passant par un calcul de benchmark dose. Cette approche qui intègre l'ensemble des données est actuellement préférée quand elle est possible. Les valeurs obtenues par les deux approches sont au final très proches.

*In fine*, il est proposé de retenir cette nouvelle construction de l'US EPA : ERU<sub>i</sub>  $6.10^{-4}$  ( $\mu\text{g.m}^{-3}$ )<sup>-1</sup> soit une concentration de  $1,67 \cdot 10^{-2}$   $\mu\text{g.m}^{-3}$  pour un risque de  $10^{-5}$  ou à une concentration de  $1,67 \cdot 10^{-3}$   $\mu\text{g.m}^{-3}$  pour un risque de  $10^{-6}$ .

**Indice de confiance** : élevé du fait de la qualité des données disponibles et de la méthode utilisée.

# HYDROCARBURES AROMATIQUES POLYCYCLIQUES (HAP)

## Naphtalène

**L'ANSES propose de retenir pour une exposition chronique au naphtalène par inhalation la VTR chronique de  $5,6 \cdot 10^{-6}$  ( $\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$ )<sup>-1</sup> (ANSES, 2013).**

Deux organismes proposent des valeurs l'OEHHA (2011) et l'ANSES (2013). Les deux organismes retiennent la même étude de cancérogenèse (NTP, 2000) et les mêmes effets critiques. Le calcul des ERU correspond à une modélisation des données, le calcul d'une Benchmark concentration puis l'extrapolation aux faibles concentrations. La démarche générale est similaire même si des différences peuvent exister. Dans la mesure où il existe une valeur de l'Anses celle-ci sera préférée.

**Indice de confiance de l'ANSES :** moyen

## Benzo(a)anthracène

### OEHHA

**L'OEHHA propose un ERU<sub>i</sub> de  $1,1 \cdot 10^{-4}$  ( $\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$ )<sup>-1</sup> pour une exposition chronique par inhalation (2011).**

Cette valeur dérive d'un excès de risque unitaire du benzo(a)pyrène, qui est de  $1,1 \cdot 10^{-3}$  ( $\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$ )<sup>-1</sup> pour la voie respiratoire (voir fiche du B(a)P), sachant que le benzo(a)anthracène a été affecté d'un facteur d'équivalence toxique de 0,1.

Tableau 2 : calcul de VTR par inhalation à partir du Facteur Equivalent Toxique (FET) du benzo(a)anthracène

| Voie d'exposition | VTR benzo(a)pyrène  | FET | VTR B(a)anthracène  |
|-------------------|---|-----|---|
| Inhalation        | $\text{ERU}_i = 1,1 \cdot 10^{-3} (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$ | 0,1 | $\text{ERU}_i = 1,1 \cdot 10^{-4} (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$ |

Cet ERU<sub>i</sub> correspond à une concentration de  $9 \cdot 10^{-2}$   $\mu\text{g} \cdot \text{m}^3$  pour un risque de  $10^{-5}$  ou à une concentration de  $9 \cdot 10^{-3}$   $\mu\text{g} \cdot \text{m}^3$  pour un risque de  $10^{-6}$ .

### INERIS

**L'INERIS propose un ERU<sub>i</sub> de  $6 \cdot 10^{-5}$  ( $\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$ )<sup>-1</sup> pour une exposition chronique par inhalation au benzo(a)anthracène (2018).**

Pour une exposition par inhalation à un HAP et en l'absence de valeur spécifique, l'INERIS recommande de prendre en compte l'Excès de Risque Unitaire (ERU<sub>i</sub>) du benzo(a)pyrène proposé par l'US EPA (2017) et retenue par l'INERIS pour le benzo(a)pyrène<sup>4</sup> à savoir  $6 \cdot 10^{-4}$  ( $\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$ )<sup>-1</sup> et de lui appliquer les FET correspondant à cet HAP.

Tableau 3 : calcul de VTR par inhalation à partir du Facteur Equivalent Toxique (FET) du benzo(a)anthracène

| Voie d'exposition | VTR benzo(a)pyrène  | FET | VTR B(a)anthracène  |
|-------------------|---|-----|---|
| Inhalation        | $\text{ERU}_i = 6 \cdot 10^{-4} (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$ | 0,1 | $\text{ERU}_i = 6 \cdot 10^{-5} (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$ |

Cet ERU<sub>i</sub> correspond à une concentration de  $0,17$   $\mu\text{g} \cdot \text{m}^3$  pour un risque de  $10^{-5}$  ou à une concentration de  $1,7 \cdot 10^{-2}$   $\mu\text{g} \cdot \text{m}^3$  pour un risque de  $10^{-6}$ .

<sup>4</sup> Voir la fiche de données toxicologiques et environnementales du benzo(a)pyrène.



# HYDROCARBURES AROMATIQUES POLYCYCLIQUES (HAP)

## ➤ CHOIX DE L'INERIS

**L'INERIS propose de retenir pour une exposition chronique au benzo(a)anthracène par inhalation l'ERUi chronique de  $6 \cdot 10^{-5} (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$ .**

Deux valeurs sont disponibles pour l'exposition chronique par inhalation au benzo(a)anthracène, celle de l'OEHHA et de l'INERIS. Ces valeurs sont construites à partir d'une même approche basée sur l'utilisation du FET du benzo(a)anthracène de valeur 0,1 appliquée à l'ERUi du benzo(a)pyrène. Du fait de la révision en 2017 de la valeur développée par l'US EPA et retenue par l'INERIS en 2018 pour le benzo(a)pyrène, la valeur de l'ERUi du benzo(a)anthracène proposée par l'INERIS qui en découle directement est retenue.

**Indice de confiance : faible en raison du manque de données par cette voie d'exposition**

## 6.2.2 Voie orale

Les choix de VTR du benzo(a)pyrène et du naphthalène, sont rappelés ici, le détail étant précisé dans les fiches de données toxicologiques spécifiques.

Pour les autres HAP, l'INERIS recommande, en l'absence de valeur spécifique, de prendre en compte l'Excès de Risque Unitaire (ERUi) du benzo(a)pyrène et de lui appliquer les FET (facteurs d'équivalence toxique) présenté précédemment. La justification scientifique de cette démarche est rappelée dans chacune des fiches de données toxicologiques et environnementales du dibenzo(a,h)anthracène, de l'indéno(1,2,3-c,d)pyrène, du benzo(k)fluoranthène, du benzo(b)fluoranthène, du chrysène, de l'anthracène, du benzo(ghi)perylène, de l'acénaphthène, du pyrène, du fluorène, du fluoranthène et du phénanthrène.

Pour les HAP n'ayant pas fait l'objet d'une fiche de données toxicologiques et environnementales les VTR retenues par l'INERIS pour les effets sans seuil lors d'une exposition par inhalation, sont détaillées et rapportées ci-après.

## Benzo(a)pyrène

**L'INERIS propose de retenir un ERUo de  $1 (\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1})^{-1}$  pour une exposition chronique par voie orale au benzo(a)pyrène (US EPA (IRIS), 2017).**

Sur la base des argumentations développées par l'AFSSA (2003) et reprises par l'INERIS la même année, le choix réalisé en 2003 avait été confirmé en 2010.

Quatre organismes proposent des VTR pour l'exposition par voie orale pour des effets sans seuil : l'US-EPA (2017), l'OEHHA (2011), le RIVM (2001), Santé Canada (2010).

L'OEHHA et Santé Canada ont construit leur valeur à partir d'une étude de cancérogenèse chez la souris (Neal et Rigdon, 1967) alors que le RIVM retient une étude chez le rat (Kroese *et al.*, 2001). L'US EPA a retenu les résultats de deux études : une chez le rat (Kroese *et al.*, 2001) et l'autre chez la souris (Beland et Culp, 1998).

Les études de Kroese *et al.* et de Beland et Culp, sont de bonne qualité alors que celle de Neal et Rigdon présente des limites. L'effet critique (tumeurs hépatiques et stomacales) et la méthode de construction du RIVM ne sont pas clairement détaillés. C'est cette valeur qui avait été précédemment retenue par l'AFSSA et l'INERIS.

Sur la base deux études de bonne qualité, en 2017, l'US EPA a calculé des doses équivalentes pour l'homme, réalisé une modélisation puis une extrapolation linéaire à partir de la BMDL pour plusieurs effets critiques et a retenu la valeur la plus protectrice. Cette méthode est clairement détaillée et est cohérente avec les pratiques actuelles. Un ERUo de  $1 (\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1})^{-1}$  est retenu ce qui correspond à une dose de  $10^{-5} \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$  pour un excès de risque de  $10^{-5}$  et à une dose de  $10^{-6} \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$  pour un excès de risque de  $10^{-6}$ .

**Indice de confiance : élevé du fait de la qualité des données disponibles et de la méthode utilisée.**

# HYDROCARBURES AROMATIQUES POLYCYCLIQUES (HAP)

## Naphtalène

**L'INERIS propose de retenir la valeur de  $1,2 \cdot 10^{-1} \text{ (mg.kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1})^{-1}$  pour une exposition chronique par voie orale au naphtalène (INERIS, 2015)**

Cette valeur est basée sur la seule VTR disponible, celle de l'OEHHA (2011). Elle a été construite par extrapolation voie à voie à partir de l'ERUi de l'OEHHA pour une exposition chronique par inhalation. La valeur source (ERUi de l'OEHHA) n'a pas été retenue comme VTR pour l'inhalation du fait de l'existence d'une VTR développée par l'ANSES. Toutefois, il a été noté que les deux valeurs étaient assez proches. Dans ces conditions, la valeur pour la voie orale dérivée de l'ERUi de l'OEHHA sera retenue par défaut.

**Indice de confiance** : par défaut

## Acénaphthylène

### RIVM

**Le RIVM propose un CRoral de  $0,050 \text{ mg.kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$  pour une exposition par voie orale (Baars et al., 2001).**

Cette concentration correspond à un excès de risque cancérigène de  $1 \cdot 10^4$  pour une exposition continue durant toute la vie. Elle est issue des données d'une étude expérimentale par gavage au benzo(a)pyrène chez le rat (0, 3, 10 et 30  $\text{mg.kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$  durant 2 ans, 5j/sem) (Kroese et al., 1999). Une augmentation dose-dépendante de l'incidence de tumeurs a été observée dans de nombreux organes et tissus, notamment le foie et l'estomac et également l'œsophage, la peau, la glande mammaire, le canal auditif, la cavité orale, l'intestin grêle et les reins.

A l'aide des deux valeurs, la VTR du benzo(a)pyrène de  $0,5 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$  pour un excès de risque cancérigène de  $1 \cdot 10^4$  et le FET de 0,01 attribué à l'acénaphthylène, un CRoral de  $5 \cdot 10^{-2} \text{ mg.kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$  pour un excès de risque cancérigène de  $1 \cdot 10^{-4}$  a été calculé pour l'acénaphthylène.

Selon le RIVM, la fiabilité de cette valeur est élevée.

### INERIS

**L'INERIS propose un ERUo de  $10^{-3} \text{ (mg.kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1})^{-1}$  pour une exposition chronique par voie orale à l'acénaphthylène (2018).**

L'AFSSA a publié un avis le 29 juillet 2003 (AFSSA, 2003) dans lequel les méthodes et le choix des études critiques retenues par l'US EPA et par le RIVM pour l'établissement des ERUo ont été analysés pour le benzo(a)pyrène. Après comparaison des deux justifications scientifiques, l'AFSSA a retenu la proposition du RIVM. Selon l'AFSSA (2003), la valeur proposée par le RIVM apparaît actuellement la plus adaptée pour une approche d'évaluation des risques liés aux HAP, car le calcul de cette valeur est basé sur une dose expérimentale issue d'une étude récente (2001) et sur un modèle simple d'extrapolation aux faibles doses, certes imparfait mais protecteur.

En 2003, l'INERIS retenait la proposition de l'AFSSA (2003) et proposait donc pour le benzo(a)pyrène l'utilisation de la valeur établie par le RIVM. Le RIVM détermine une dose virtuellement sûre (DVS) de  $5 \text{ ng.kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$ , par un modèle d'extrapolation linéaire à l'origine, en retenant la dose critique de  $10 \text{ mg.kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$  de benzo(a)pyrène administrée à l'animal induisant l'apparition significative de tumeurs, et après ajustement de la durée d'administration et d'observation. Cette DVS de  $5 \text{ ng.kg}^{-1} \text{ p.c.j}^{-1}$  pour un excès de risque de cancer de  $1 \cdot 10^{-6}$ , correspond à un ERUo de  $0,2 \text{ (mg.kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1})^{-1}$ .

En 2018, suite à la réévaluation de la valeur de l'US EPA pour le benzo(a)pyrène décrite dans la fiche de données toxicologique et environnementale du benzo(a)pyrène, l'INERIS propose de modifier sa valeur. Cette valeur est basée sur celle proposée par l'US EPA (2017) et retenue par l'INERIS pour le benzo(a)pyrène à savoir  $1 \text{ (mg.kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1})^{-1}$ . A partir de cette valeur une approche par l'application de FET a été réalisée.

## HYDROCARBURES AROMATIQUES POLYCYCLIQUES (HAP)

Tableau 4 : calcul de VTR par inhalation à partir du Facteur Equivalent Toxique (FET) de l'acénaphthylène

| Voie d'exposition | VTR benzo(a)pyrène                                  | FET   | VTR acénaphthylène  |
|-------------------|---|-------|---|
| Orale             | $ERU_0 = 1 \text{ (mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1})^{-1}$ | 0,001 | $ERU_0 = 10^{-3} \text{ (mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1})^{-1}$ |

Cet  $ERU_0$  correspond à une dose de  $10^{-2} \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$  pour un excès de risque de  $10^{-5}$  et à une dose de  $10^{-3} \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$  pour un excès de risque de  $10^{-6}$ .

### ➤ CHOIX DE L'INERIS

**L'INERIS propose de retenir pour une exposition chronique à l'acénaphthylène par voie orale la VTR chronique de  $10^{-3} \text{ (mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1})^{-1}$  de l'INERIS (2018).**

Pour l'exposition par voie orale pour les effets sans seuil, deux valeurs sont proposées, par le RIVM (2001) et l'INERIS (2018). Ces valeurs sont construites à partir d'une même approche basée sur l'utilisation du FET de l'acénaphthylène de valeur 0,001. La valeur proposée par l'INERIS est basée sur une approche mise à jour en 2018 par l'US EPA à partir de la même étude que celle utilisée par le RIVM.

**Indice de confiance : Faible en raison du manque de données pour cette voie**

### Benzo(a)anthracène

#### RIVM

**Le RIVM propose un CR oral de  $5 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$  pour une exposition chronique par voie orale (Baars *et al.*, 2001).**

Cette concentration correspond à un excès de risque cancérogène de  $1.10^{-4}$  pour une exposition continue durant toute la vie. Elle est issue des données d'une étude expérimentale par gavage au benzo(a)pyrène chez le rat (0, 3, 10 et 30  $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$  durant 2 ans, 5 j.sem.) (Kroese *et al.*, 1999). Une augmentation dose-dépendante de l'incidence de tumeurs a été observée dans de nombreux organes et tissus, notamment le foie et l'estomac, et également l'œsophage, la peau, la glande mammaire, le canal auditif, la cavité orale, l'intestin grêle et les reins.

A l'aide des deux valeurs, la VTR du benzo(a)pyrène de  $0,5 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$  pour un excès de risque cancérogène de  $1.10^{-4}$  et le FET de 0,1 attribué au benzo(a)anthracène, un CRoral de  $5 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$  pour un excès de risque de cancer de  $1.10^{-4}$  a été calculé pour le benzo(a)anthracène.

Selon le RIVM, la fiabilité de cette valeur est élevée.

#### OEHHA

**L'OEHHA propose un  $ERU_0$  de  $1,2 \text{ (mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1})^{-1}$  pour une exposition chronique par voie orale (2011).**

Cette valeur dérive de l'excès de risque unitaire du benzo(a)pyrène, qui est de  $12 \text{ (mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1})^{-1}$  par voie orale (issue des données de l'étude de cancérogénèse de Neal et Rigon, 1967, voir fiche du B(a)P), sachant que le benzo(a)anthracène a été affecté d'un facteur d'équivalence toxique de 0,1.

## HYDROCARBURES AROMATIQUES POLYCYCLIQUES (HAP)

Tableau 5 : calcul de VTR par voie orale à partir du Facteur Equivalent Toxique (FET) du benzo(a)anthracène

| Voie d'exposition | VTR benzo(a)pyrène  | FET | VTR benzo(a)anthracène  |
|-------------------|---|-----|---|
| Orale             | ERUo = 12 (mg.kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup> ) <sup>-1</sup> | 0,1 | ERUo = 1,2. (mg.kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup> ) <sup>-1</sup> |

Cet ERUo correspond à une dose de 0,8.10<sup>-2</sup> µg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> pour un risque de 10<sup>-5</sup> ou à une dose de 0,8.10<sup>-3</sup> µg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> pour un risque de 10<sup>-6</sup>.

### ANSES

**L'ANSES propose de retenir une valeur de 0,005 µg TEQ.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> pour une exposition chronique par voie orale à 11 HAP (ANSES, 2016)**

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

Selon l'AFSSA (2003), la valeur proposée par le RIVM apparaît actuellement la plus adaptée pour une approche d'évaluation des risques liés aux HAP, car le calcul de cette valeur est basé sur une dose expérimentale issue d'une étude récente (2001) et sur un modèle simple d'extrapolation aux faibles doses, certes imparfait mais protecteur.

Pour les autres HAP, l'AFSSA recommande l'utilisation de facteurs d'équivalence toxiques (TEF) basés sur le pouvoir cancérigène relatif des HAP. Dans le cadre de l'étude sur l'alimentation totale infantile, l'ANSES (2016) a considéré 11 HAP (benzo(a)anthracène, benzo(a)pyrène, benzo(b)fluoranthène, chrysène, benzo(g,h,i)perylène, B(k)F, dibenzo(a,h)anthracène, indeno(1,2,3-cd)pyrène, anthracène, benzo(j)fluoranthène et fluoranthène) les plus toxiques et les plus représentatifs de la contamination alimentaire. L'ANSES (2016) a alors considéré qu'il était possible de calculer un excès de risque de cancer de 10<sup>-6</sup> sur la base d'une dose virtuellement sûre (DVS) de 5 ng TEQ.kg pc<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> (RIVM, 2001). Cette DVS a été établie sur la base d'apparition de tumeurs dans de nombreux organes (dont principalement le foie et le pré-estomac) observée au cours d'une étude réalisée chez le rat exposé par gavage pendant 2 ans au benzo(a)pyrène.

### INERIS

**L'INERIS propose un ERUo de 0,1 (mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>)<sup>-1</sup> pour une exposition chronique par voie orale au benzo(a)anthracène (INERIS, 2018).**

Comme précisé ci-dessus, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments a publié un avis le 29 juillet 2003 (AFSSA, 2003) dans lequel les méthodes et le choix des études critiques retenues par l'US EPA et par le RIVM pour l'établissement des ERUo ont été analysés pour le benzo(a)pyrène. Après comparaison des deux justifications scientifiques, l'AFSSA a retenu la proposition du RIVM. Selon l'AFSSA (2003), la valeur proposée par le RIVM apparaît actuellement la plus adaptée pour une approche d'évaluation des risques liés aux HAP, car le calcul de cette valeur est basé sur une dose expérimentale issue d'une étude récente (2001) et sur un modèle simple d'extrapolation aux faibles doses, certes imparfait mais protecteur.

En 2003, l'INERIS retenait la proposition de l'AFSSA (2003) et proposait donc pour le benzo(a)pyrène l'utilisation de la valeur établie par le RIVM. Le RIVM détermine une dose virtuellement sûre (DVS) de 5 ng.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>, par un modèle d'extrapolation linéaire à l'origine, en retenant la dose critique de 10 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> de B(a)P administrée à l'animal induisant l'apparition significative de tumeurs, et après ajustement de la durée d'administration et d'observation. Cette DVS de 5 ng.kg<sup>-1</sup> p.c.j<sup>-1</sup> pour un excès de risque de cancer de 10<sup>-6</sup>, correspond à un ERUo de 0,2 (mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>)<sup>-1</sup>.

## HYDROCARBURES AROMATIQUES POLYCYCLIQUES (HAP)

En 2018, suite à la réévaluation de la valeur de l'US EPA pour le benzo(a)pyrène décrite dans la fiche de données toxicologique et environnementale du benzo(a)pyrène, l'INERIS propose de modifier sa valeur. Cette valeur est basée sur celle proposée par l'US EPA (2017) et retenue par l'INERIS pour le benzo(a)pyrène à savoir  $1 \text{ (mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1})^{-1}$ . A partir de cette valeur, une approche par l'application de FET a été réalisée.

Tableau 6 : calcul de VTR par inhalation à partir du Facteur Equivalent Toxique (FET) de le benzo(a)anthracène

| Voie d'exposition | VTR benzo(a)pyrène   | FET | VTR acénaphthylène   |
|-------------------|--|-----|--|
| Orale             | $\text{ERU}_0 = 1 \text{ (mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1})^{-1}$ | 0,1 | $\text{ERU}_0 = 10^{-2} \text{ (mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1})^{-1}$ |

Cet  $\text{ERU}_0$  correspond à une dose de  $10^{-3} \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$  pour un excès de risque de  $10^{-5}$  et à une dose de  $10^{-4} \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$  pour un excès de risque de  $10^{-6}$ .

### ➤ CHOIX DE L'INERIS

**L'INERIS propose de retenir pour une exposition chronique au benzo(a)anthracène par voie orale l' $\text{ERU}_0$  chronique de  $10^{-1} \text{ (mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1})^{-1}$  de l'INERIS.**

Quatre valeurs sont disponibles pour l'exposition chronique par voie orale au benzo(a)anthracène, celles du RIVM, de l'OEHHA, de l'ANSES et de l'INERIS. Ces valeurs sont construites à partir d'une même approche basée sur l'utilisation du FET du benzo(a)anthracène de valeur 0,1 appliquée à l' $\text{ERU}_0$  du benzo(a)pyrène. Du fait de la révision en 2017 de la valeur développée par l'US EPA et retenue par l'INERIS en 2018 pour le benzo(a)pyrène, la valeur de l' $\text{ERU}_0$  du benzo(a)anthracène proposée par l'INERIS qui en découle directement est retenue.

**Indice de confiance : faible en raison du manque de données par cette voie d'exposition**

## HYDROCARBURES AROMATIQUES POLYCYCLIQUES (HAP)

### 7 GLOSSAIRE

|                          |   |
|--------------------------|---|
| <b>AFSSA</b>             | Agence française de sécurité sanitaire des aliments (cette agence fait maintenant partie de l'ANSES)        |
| <b>ANSES</b>             | Agence Nationale de Sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail                  |
| <b>ALAT</b>              | ALanine AminoTransférase  |
| <b>ASAT</b>              | ASpartate AminoTransférase  |
| <b>ATSDR</b>             | Agency for Toxic Substances and Disease Registry  |
| <b>BMD</b>               | Benchmark dose  |
| <b>BMDL<sub>05</sub></b> | Limite inférieure de l'intervalle de confiance à 5 % de la BMD  |
| <b>CR<sub>o</sub></b>    | Carcinogen risk by oral route   |
| <b>CIRC/IARC</b>         | Centre International de Recherche sur le Cancer/International Agency for Research on Cancer                 |
| <b>CLP</b>               | Classification, Labelling, Packaging  |
| <b>DJA</b>               | Dose Journalière Admissible   |
| <b>DVS</b>               | Dose virtuellement Sure   |
| <b>ERU<sub>i</sub></b>   | Excès de Risque Unitaire par inhalation   |
| <b>ERU<sub>o</sub></b>   | Excès de Risque Unitaire par voie orale   |
| <b>FET</b>               | Facteur équivalent Toxique "Toxic Equivalent Factor"  |
| <b>HAP</b>               | Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques   |
| <b>IPCS</b>              | International Programme on Chemical Safety  |
| <b>IRIS</b>              | Integrated Risk Information System  |
| <b>LOAEC</b>             | Lowest observable adverse effect concentration  |
| <b>LOAEL</b>             | Lowest Observed Adverse Effect Level (Dose Minimale avec Effet Nocif Observé)                               |
| <b>MRL</b>               | Minimal Risk Level  |
| <b>NOAEL</b>             | No Observed Adverse Effect Level (Dose Minimale sans Effet Nocif Observé)                                   |
| <b>NTP</b>               | National Toxicology Program   |
| <b>OEHHA</b>             | Office of Environmental Health Hazard Assessment  |
| <b>OMS</b>               | Organisation Mondiale de la Santé   |
| <b>RfC</b>               | Reference concentration (concentration de référence)  |
| <b>RfD</b>               | Reference Dose (dose de référence)  |
| <b>RIVM</b>              | Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (Institut national pour la santé publique et l'environnement) |
| <b>TDI</b>               | Tolerable Daily Intake  |
| <b>TEQ</b>               | Equivalent Toxique (utilisé pour les familles de substances comme les dioxines)                             |
| <b>TPHCWG</b>            | Total Petroleum Hydrocarbon Criteria Working Group  |
| <b>US EPA</b>            | United States Environmental Protection Agency   |
| <b>VTR</b>               | Valeur Toxicologique de Référence   |

## 8 BIBLIOGRAPHIE

**AFSSA** (2003) - Avis relatif à une demande d'évaluation des risques présentés par le benzo(a)pyrène (B(a)P) et par d'autres hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), présents dans diverses denrées ou dans certaines huiles végétales, ainsi que sur les niveaux de concentration en HAP dans les denrées au-delà desquels des problèmes de santé risquent de se poser. Saisine n° 2000-SA-0005. Agence française de sécurité sanitaire des aliments. <https://www.anses.fr/system/files/RCCP2000sa0005.pdf>.

**AFSSA** (2006) - Evaluation de l'exposition aux HAP dans l'eau de boisson et réflexion sur l'éventuel risque sanitaire associé. Agence française de sécurité sanitaire des aliments. <https://www.anses.fr/system/files/EAUX2005sa0056Ra.pdf>.

**ANSES** (2013) - Valeur toxicologique de référence par inhalation pour le naphtalène. Rapport d'expertise collective. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Maisons-Alfort. <https://www.anses.fr/system/files/CHIM2009sa0345Ra.pdf>

**ANSES** (2016) - Étude de l'alimentation totale infantile Tome 2 – Partie 3-Composés organiques. Rapport d'expertise collective. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Maisons-Alfort, France. <https://www.anses.fr/system/files/ERCA2010SA0317Ra-Tome2-Part3.pdf>

**Archibong A.E., Inyang F., Ramesh A., Greenwood M., Nayyar T., Kopsombut P., Hood D.B. and Nyanda A.M.** (2002) - Alteration of pregnancy related hormones and fetal survival in F-344 rats exposed by inhalation to benzo (a) pyrene. *Reproductive Toxicology*, **16**, 6, 801-808.

**ATSDR** (2005) - Toxicological profiles for naphtalene, 1-methylnaphtalene, and 2-methylnaphtalene. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, GA: U.S department of Health and Human Services, Public Health Services. <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp.asp?id=240&tid=43>.

**Baars A.J., Theelen R.M.C., Janssen P.J.C.M., Hesse J.M., van Apeldoorn M.E., Meijerink M.C.M., Verdam L. and Zeilmaker M.J.** (2001) - Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels. National Institute for Public Health and the Environment. Report 711 701 025. <http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/711701025.pdf>

**Barron M.G., Carls M.G., Heintz R. and Rice S.D.** (2004) - Evaluation of fish early life-stage toxicity models of chronic embryonic exposures to complex polycyclic aromatic hydrocarbon mixtures. *Toxicological Sciences*, **78**, 1, 60-67.

**Beland F. and Culp S.** (1998) - Chronic bioassay of two composite samples from selected manufactured gas plant waste sites. Division of Biochemical Toxicology. *National Center for Toxicological Research, Jefferson, Arkansas. Technical Report*, **6722**.

**Chen C., Tang Y., Jiang X., Qi Y., Cheng S., Qiu C., Peng B. and Tu B.** (2012) - Early postnatal benzo (a) pyrene exposure in Sprague-Dawley rats causes persistent neurobehavioral impairments that emerge postnatally and continue into adolescence and adulthood. *Toxicological Sciences*, **125**, 1, 248-261.

**Doornaert B. and Pichard A.** (2003) - HAPs - Evaluation de la relation dose-réponse pour des effets cancérigènes : approche substance par substance (facteurs d'équivalence toxique - FET) et approche par mélanges. Evaluation de la relation dose-réponse pour des effets non cancérigènes : Valeurs Toxicologiques de Référence (VTR). Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques. Verneuil en Halatte. 64 pp

**INERIS** (2015) - Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques: Naphtalène. DRC-10-109974-00932B. Verneuil-en-Halatte, Institut national de l'environnement industriel et des risques.

## HYDROCARBURES AROMATIQUES POLYCYCLIQUES (HAP)

**INERIS** (2019) - Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques: Benzo(a)pyrène. Rapport INERIS - INERIS – DRC-18-170856-11671A Version N°3-2-décembre 2019. Institut national de l'environnement industriel et des risques. Verneuil-en-Halatte.

**INERIS** (2019) - Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques : Acénaphtène. Rapport INERIS - DRC-18-170856-11672A Version N°3-2 de décembre 2019. Institut national de l'environnement industriel et des risques. Verneuil-en-Halatte.

**INERIS** (2019) - Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques : Anthracène. Rapport INERIS version 3-1 de décembre 2018. En cours de révision, mise en ligne prévue courant 2020. Institut national de l'environnement industriel et des risques. Verneuil-en-Halatte.

**INERIS** (2019) - Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques : Benzo(b)Fluoranthène. Version en cours de révision, mise en ligne prévue courant 2020. Institut national de l'environnement industriel et des risques. Verneuil-en-Halatte.

**INERIS** (2019) - Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques : Benzo(g,h,i)Pérylène. Version 2-2 de septembre 2011 en cours de révision, mise en ligne prévue courant 2020. Institut national de l'environnement industriel et des risques. Verneuil-en-Halatte.

**INERIS** (2019) - Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques : Benzo(k)Fluoranthène. Version en cours de révision, mise en ligne prévue courant 2020. Institut national de l'environnement industriel et des risques. Verneuil-en-Halatte.

**INERIS** (2019) - Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques : Chrysène. Version en cours de révision, mise en ligne prévue courant 2020. Institut national de l'environnement industriel et des risques. Verneuil-en-Halatte.

**INERIS** (2019) - Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques : Dibenz(a,h)anthracène. Version en cours de révision, mise en ligne prévue courant 2020. Institut national de l'environnement industriel et des risques. Verneuil-en-Halatte.

**INERIS** (2019) - Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques : Fluoranthène. Version en cours de révision, mise en ligne prévue courant 2020. Institut national de l'environnement industriel et des risques. Verneuil-en-Halatte.

**INERIS** (2019) - Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques : Fluorène. Version en cours de révision, mise en ligne prévue courant 2020. Institut national de l'environnement industriel et des risques. Verneuil-en-Halatte.

**INERIS** (2019) - Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques : Indéno(1,2,3-cd)Pyrène. Version en cours de révision, mise en ligne prévue courant 2020. Institut national de l'environnement industriel et des risques. Verneuil-en-Halatte.

**INERIS** (2019) - Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques : Pyrène. Version en cours de révision, mise en ligne prévue courant 2020. Institut national de l'environnement industriel et des risques. Verneuil-en-Halatte.

**Kroese E., Muller J., Mohn G., Dortant P. and Wester P.** (2001) - Tumorigenic effects in wistar rats orally administered benzo [a] pyrene for two years (gavage studies). implications for human cancer risks associated with oral exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons. 658603010: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu RIVM. *National Institute for Public Health and the Environment*. <http://rivm.openrepository.com/rivm/bitstream/10029/9641/1/658603010.pdf>.

**Kroese E.D., Muller J.J.A., Mohn G.R., Dortant P.M. and Wester P.W.** (1999) - Tumorigenic effects in Wistar rats orally administered benzo[a]pyrene for two years (gavage studies). Implications for human cancer risks associated with oral exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons. National Institute of Public Health and the Environment, RIVM. draft report N°. 658603010.

**Misaki K., Takamura-Enya T., Ogawa H., Takamori K. and Yanagida M.** (2016) - Tumour-promoting activity of polycyclic aromatic hydrocarbons and their oxygenated or nitrated derivatives. *Mutagenesis*, **31**, 2, 205-213.

**Murata Y., Denda A., Maruyama H. and Konishi Y.** (1993) - Chronic toxicity and carcinogenicity studies of 1-methylnaphthalene in B6C3F1 mice. *Fundamental and Applied Toxicology*, **21**, 1, 44-51.



## HYDROCARBURES AROMATIQUES POLYCYCLIQUES (HAP)

**Murata Y., Denda A., Maruyama H., Nakae D., Tsutsumi M., Tsujiuchi T. and Konishi Y.** (1997) - Chronic Toxicity and Carcinogenicity Studies of 2-Methylnaphthalene in B6C3F1Mice. *Fundamental and Applied Toxicology*, **36**, 1, 90-93.

**Neal J. and Rigdon R.** (1967) - Gastric tumors in mice fed benzo (a) pyrene: a quantitative study. *Texas reports on biology and medicine*, **25**, 4, 553.

**Nisbet I.C.T. and LaGoy P.K.** (1992) - Toxic equivalency factors (TEFs) for polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs). *Reg Toxicol Pharmacol*, **16**, 290-300.

**NTP** (1992) - National Toxicology Program. Technical report series No. 410. Toxicology and carcinogenesis studies of naphthalene (CAS No. 91-20-3) (inhalation studies). Research Triangle Park. TER-91021

**NTP** (2000) - National Toxicology Program (2000) toxicology and carcinogenesis studies of naphthalène (CAS N°91-20-3) in F344/N rats (inhalation studies). National Toxicology Program, National Institute of Environmental Health Sciences, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institute of Health. Research Triangle Park. NTP technical report N° 500; NIH Publ. N°01-4434.

**OEHHA** (2008) - Technical Supporting Document for Noncancer RELs, Appendix D3. Office of Environmental Health Hazard Assessment. <https://oehha.ca.gov/media/downloads/crn/appendixd3final.pdf>.

**OEHHA** (2011) - Appendix B: Chemical-Specific Summaries of the Information Used to Derive Unit Risk and Cancer Potency Values Office of Environmental Health Hazard Assessment. <https://oehha.ca.gov/media/downloads/crn/appendixb.pdf>.

**OMS** (2017) - Guidelines for drinking-water quality, 4th edition, incorporating the 1st addendum (chapters). [http://www.who.int/water\\_sanitation\\_health/publications/gdwq4-with-add1-chapters/en/](http://www.who.int/water_sanitation_health/publications/gdwq4-with-add1-chapters/en/).

**OMS IPCS** (1998) - Environmental Health Criteria 202 - Selected non-heterocyclic Polycyclic Aromatic Hydrocarbons. World Health Organisation, International Programme on chemical Safety. <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc202.htm>.

**RIVM** (2001) - Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels. National Institute of Public Health and the Environment. 711701 025. <http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/711701025.pdf#143-152>

**Santé Canada** (2010) - L'évaluation des risques pour les sites contaminés fédéraux au Canada. Partie II: Valeurs toxicologiques de référence (VTR) de santé Canada et paramètres de substances chimiques sélectionnées, version 2.0.

**US EPA** (1988) - 13-Week mouse oral subchronic toxicity study. Prepared by Toxicity Research Laboratories, Ltd., Muskegon, MI for the Office of Solid Waste. U.S. Environmental Protection Agency. Washington, DC.

**US EPA** (1989) - Mouse oral subchronic toxicity study. U.S. Environmental Protection Agency. <http://www.epa.gov/ngispgm3/iris/>.

**US EPA** (2003) - 2-Methylnaphthalene - Toxicological review. [http://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris\\_documents/documents/toxreviews/1006tr.pdf](http://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/toxreviews/1006tr.pdf).

**US EPA** (2017) - Benzo(a)pyrene - Toxicological review. [http://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris\\_documents/documents/toxreviews/0136tr.pdf](http://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/toxreviews/0136tr.pdf).

**US EPA (IRIS)** (1990a) - Acenaphthene - Reference dose for chronic oral exposure (RfD). U.S. Environmental Protection Agency. [https://cfpub.epa.gov/ncea/iris2/chemicalLanding.cfm?&substance\\_nmbr=442](https://cfpub.epa.gov/ncea/iris2/chemicalLanding.cfm?&substance_nmbr=442).

**US EPA (IRIS)** (1990b) - Anthracene - Reference dose for chronic oral exposure (RfD). U.S. Environmental Protection Agency. [https://cfpub.epa.gov/ncea/iris2/chemicalLanding.cfm?&substance\\_nmbr=434](https://cfpub.epa.gov/ncea/iris2/chemicalLanding.cfm?&substance_nmbr=434).

**US EPA (IRIS)** (1990c) - Fluoranthene - Reference Dose for Chronic Oral Exposure (RfD). U.S. Environmental Protection Agency. [https://cfpub.epa.gov/ncea/iris2/chemicalLanding.cfm?&substance\\_nmbr=444](https://cfpub.epa.gov/ncea/iris2/chemicalLanding.cfm?&substance_nmbr=444).

## HYDROCARBURES AROMATIQUES POLYCYCLIQUES (HAP)

**US EPA (IRIS)** (1990d) - Fluorene - Reference dose for chronic oral exposure (RfD). US Environmental Protection Agency  
[https://cfpub.epa.gov/ncea/iris2/chemicalLanding.cfm?&substance\\_nmbr=435](https://cfpub.epa.gov/ncea/iris2/chemicalLanding.cfm?&substance_nmbr=435).

**US EPA (IRIS)** (1990e) - Pyrene - Reference dose for chronic oral exposure (RfD). US Environmental Protection Agency. [https://cfpub.epa.gov/ncea/iris2/chemicalLanding.cfm?&substance\\_nmbr=445](https://cfpub.epa.gov/ncea/iris2/chemicalLanding.cfm?&substance_nmbr=445).

**US EPA (IRIS)** (1998) - Naphthalene - Reference dose for chronic oral exposure (RfD). U.S. Environmental Protection Agency  
[https://cfpub.epa.gov/ncea/iris2/chemicalLanding.cfm?&substance\\_nmbr=436](https://cfpub.epa.gov/ncea/iris2/chemicalLanding.cfm?&substance_nmbr=436).

**Vondráček J., Pěnčíková K., Neča J., Ciganek M., Grycová A., Dvořák Z. and Machala M.** (2017) - Assessment of the aryl hydrocarbon receptor-mediated activities of polycyclic aromatic hydrocarbons in a human cell-based reporter gene assay. *Environmental pollution*, **220**, 307-316.

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