

## BARYUM – N° CAS : 7440-39-3

### IDENTIFICATION DE LA SUBSTANCE

Substance chimique	baryum
Autres dénominations/synonymes	
Numéro CAS	7440-39-3
Formule moléculaire	Ba
Structure moléculaire	

### VTR RETENUES

Type d'effet	Voie d'exposition	Facteur d'incertitude	Valeur de référence	Indice de confiance	Source, Année de révision
Effets à seuil	Inhalation (chronique)	100	1 µg.m <sup>-3</sup>	Faible	RIVM (2001)
Effets à seuil	Orale (subchronique)	300	2.10 <sup>-1</sup> mg.kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup>	Elevé	ATSDR (2007)
Effets à seuil	Orale (chronique)	300	2.10 <sup>-1</sup> mg.kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup>	Elevé	ATSDR (2007) US EPA (2005)

## **PRINCIPALES ÉTUDES**

Le paragraphe rapporte les études sur lesquelles s'appuient les Valeurs Toxicologiques de Référence (VTR).

### **Effets à seuil**

- **Inhalation**

#### **Tarassenko et al., 1977**

Il n'a pas été possible de se procurer cette étude ; la description ci-dessous a été réalisée à partir de celle de l'US EPA (1998).

**Espèce étudiée** : rats albinos (espèce non précisée).

**Sexe et nombre d'animaux par lot** : mâle (nombre d'animaux par lot non précisé).

**Voie d'exposition** : Inhalation.

**Substance - forme chimique** : carbonate de baryum. Aucune précision concernant la génération de l'aérosol et la distribution de la taille des particules n'est donnée. Selon l'US EPA, il est malgré tout précisé par les auteurs que la démonstration utilisant la microscopie électronique a été réalisée et a montré qu'environ 80 % des particules sont de taille inférieure à 2 µm. Cependant il n'est pas certain que cette information concerne directement cette étude.

**Temps et fréquence d'exposition** : 4 h/j 6 j/sem pendant 4 mois.

**Doses d'exposition / formes chimiques** : 1,15 – 5,2 mg.m<sup>-3</sup> soit 0,8 – 3,6 mg Ba.m<sup>-3</sup>.

**Lot témoin** : oui.

**Protocole** : Les paramètres suivants ont été analysés : gain de poids corporel, pression artérielle, bilan hématologique et chimique sanguin, niveau de calcium urinaire, test de la fonction hépatique (test à la bromosulfophtaléine), mesure de l'électrocardiogramme (ECG) et examen histopathologique.

**Résultats / effets observés** : Aucun effet n'est observé à la plus faible concentration.

A la concentration de 5,2 mg.m<sup>-3</sup>, une diminution de 21 % du poids corporel, une augmentation de 32 % de la pression artérielle, une altération du bilan hématologique comprenant une diminution du niveau d'hémoglobine et des thrombocytes et une augmentation des leucocytes, une altération de la chimie sanguine, diminution des niveaux de sucre et de protéines totales et de l'activité phosphatase alcaline et une augmentation de l'activité cholinestérase, sont rapportés mais aucune analyse statistique n'a été réalisée. Sont également observées une augmentation du calcium urinaire, des modifications de la fonction hépatique et des anomalies histologiques cardiaques, hépatiques, rénales et pulmonaires. Il n'a pas été mesuré d'altération de l'ECG, cependant lors de l'administration de prosérine, des perturbations de la conductivité cardiaque ont été observées. Le cœur, le foie et les reins présentent un caractère de dystrophie granulaire. Les lésions pulmonaires consistent en une vascularisation modérée et une sclérose péribronchique avec une diminution de l'épaisseur du septum intra-alvéolaire et une accumulation de collagène.

**Dose critique** : NOAEC : 0,08 mg Ba.m<sup>-3</sup> et LOAEC : 3,6 mg Ba.m<sup>-3</sup>.

**Qualité de l'étude** : 2, étude d'assez bonne qualité : cette étude est bien conduite mais elle est limitée à deux concentrations et aucune analyse statistique n'est disponible.

- **Voie orale**

*Pour les études épidémiologiques*

#### **Brenniman et Levy, 1984**

**Type d'étude** : étude écologique épidémiologique de mortalité et morbidité

**Lieu :** Illinois, Etats Unis

**Nombre de personnes étudiées :**

Pour l'étude de mortalité : nombre de morts par rapport à la population 638/12 488 hommes et 520/12 945 femmes à la plus forte dose et 1 335/22 621 hommes et 1 109/24 284 femmes à la plus faible dose.

L'étude transversale de morbidité a été réalisée à partir d'une sélection des individus de deux collectivités celle de Mc Henry (1 197 sujets adultes) et celle de West Dundee (1 203 sujets adultes) soit environ 500 hommes et 669 femmes pour chaque pathologie.

**Voie d'exposition :** orale via l'eau de boisson

**Niveaux d'exposition / formes chimiques :**

*Etude de mortalité*

Niveau élevé : 2-10 mg.L<sup>-1</sup> soit 0,06 – 0,3 mg Ba.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> en considérant une consommation journalière de 2 L et un poids corporel de 70 kg.

Niveau faible: 0,2 mg.L<sup>-1</sup> soit 0,006 mg Ba.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> en considérant une consommation journalière de 2 L et un poids corporel de 70 kg.

*Etude de morbidité*

Concentration moyenne dans l'eau de boisson de Mc Henry : 0,1 mg Ba.L<sup>-1</sup>

Concentration moyenne dans l'eau de boisson de West Dundee : 7,3 mg Ba.L<sup>-1</sup>

Les niveaux des autres minéraux sont stables et similaires.

**Groupe témoin :** comparaison avec l'ensemble de la population pour l'étude de mortalité et pas de groupe témoin dans l'étude de morbidité.

**Symptômes observés :** La mortalité et morbidité ont été mesurées.

**Méthode développée dans l'étude :**

Le taux de mortalité par pathologies cardiovasculaires a été déterminé de manière rétrospective entre 1971 et 1975 à partir des certificats de décès de l'état de l'Illinois. Une comparaison statistique ajustée sur l'âge a été réalisée sur deux communautés présentant des niveaux d'exposition au baryum via l'eau de boisson différents. Il n'y a pas de mesure des expositions individuelles en baryum dans l'étude de mortalité mais des mesures par zone géographique.

Etude de morbidité : les sujets ont eu trois mesures de la pression artérielle et ont répondu à un questionnaire de santé.

**Résultat de l'étude :**

Le taux de mortalité ajusté pour les maladies cardiovasculaires par rapport à l'âge ou l'artériosclérose et toutes les causes de décès chez les deux sexes est augmenté chez les individus exposés entre 1971 et 1975 au niveau élevé par rapport au niveau faible de baryum. Ces différences sont surtout retrouvées chez les sujets âgés de 65 ans et plus. Les auteurs ont souligné l'absence de prise en compte des facteurs de confusion tels que la mobilité de la population, l'utilisation d'adoucisateurs d'eau, le tabagisme, les habitudes alimentaires ou l'état physique.

Les deux communes retenues pour l'étude de morbidité présentent des caractéristiques socioéconomiques et démographiques similaires. L'étude de morbidité n'a pas mis en évidence de différence de pression artérielle (moyenne de la pression diastolique ou systolique) entre les individus des deux groupes ni de la pathologie cardiaque ou rénale ou d'accident vasculaire cérébral.

Un sous-groupe de 85 individus pour chacune des deux collectivités a été étudié de manière la plus précise. Il s'agissait d'individus dont les maisons n'étaient pas équipées d'un adoucisseur, ne prenant pas de traitement contre l'hypertension et habitant dans la commune depuis plus de 10 ans. Dans ce sous-groupe aucune différence n'a été retrouvée pour les moyennes des pressions diastolique et systolique chez les hommes et les femmes entre les deux niveaux d'exposition : 0,1 mg.L<sup>-1</sup> soit 0,0029 mg Ba.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> et 7,3 mg.L<sup>-1</sup> soit 0,21 mg Ba.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>

**Qualité de l'étude** : Qualité limitée, cette étude présente de nombreux biais en l'absence de prise en compte des facteurs de confusion tels que la mobilité de la population, l'utilisation d'adoucisseurs d'eau, le tabagisme, les habitudes alimentaires ou l'état physique.

### *Pour les études expérimentales*

#### **NTP, 1994**

Cette étude a évalué les effets d'une exposition de 15 jours, de 13 semaines et de deux ans chez le rat et la souris des deux sexes. Seuls seront décrits ci-dessous les parties de l'étude qui ont servi à la construction des VTR soit l'étude de 13 semaines chez les rats et l'étude 2 ans chez les souris.

- *Etude 13 semaines*

**Espèce étudiée** : rat F344/N.

**Sexe et nombre d'animaux par lot** : 10 mâles et 10 femelle rat par dose.

**Voie d'exposition** : orale via l'eau de boisson.

**Substance - forme chimique** : chlorure de baryum dihydraté en solution dans l'eau de boisson

**Temps et fréquence d'exposition** : quotidienne pendant 90 jours.

**Doses d'exposition / formes chimiques** : 125 – 500 – 1 000 – 2 000 – 4 000 ppm soit des doses ingérées de 0 – 10 – 30 – 65 – 110 – 200 mg Ba.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> pour les mâles et 10 – 30 – 65 – 115 – 180 mg Ba.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> pour les femelles.

**Lot témoin** : oui.

**Protocole** : Un suivi de la consommation d'eau et des examens cliniques ont été pratiqués une fois par semaine pendant toute la durée de l'étude. Une mesure du poids des organes, ainsi qu'un bilan hématologique et biochimique ont été effectués à la fin de l'étude. Un examen macroscopique et histopathologique a été réalisée sur la majorité des tissus et organes.

Une batterie de tests neurocomportementaux a été réalisée avant l'exposition puis à 45 et 90 jours d'exposition. L'activité cardiovasculaire a été évaluée (rythme cardiaque, pression artérielle et électrocardiogramme) avant l'exposition puis à 45 et à 90 jours.

#### **Résultats / effets observés :**

A la dose la plus élevée, 3 mâles et 1 femelle sont morts au cours de la dernière semaine d'exposition. Le poids corporel des mâles et des femelles est diminué de manière statistiquement significative (respectivement 13 % et 8 %) par rapport à ceux des témoins. La baisse de la consommation d'eau chez les mâles et les femelles est d'environ 30 % par rapport aux témoins. Une dilatation du tubule proximal rénal est observée chez les rats mâles et les femelles

Il n'y a pas de relation claire concernant les effets cliniques ou toxiques comportementaux ou cardiovasculaires. Seule une diminution légère mais statistiquement significative de l'activité motrice indifférenciée est observée à 110 ou 115 et 200 ou 180 mg Ba.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> à 90 jours chez les animaux des deux sexes. Des effets cardiaques sont observés à la dose la plus élevée chez les femelles.

L'altération la plus significative concerne les reins : Il s'agit d'une diminution statistiquement significative du poids relatif et absolu des reins chez les femelles exposées à 115 et 180 mg Ba.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> et une augmentation relative du poids des reins chez les mâles à la dose la plus élevée. Une augmentation relative du poids des reins est observée chez les femelles exposées à 65 mg Ba.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>. L'amplitude de la diminution relative du poids des reins est de 14, et 19 % chez les femelles exposées à 115 et 180 mg Ba.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> et de 12 % chez les mâles exposés à 200 mg Ba.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>. Cette variation de poids est associée à une dilatation minimale à moyenne, localisée à plusieurs niveaux du tubule contourné proximal de la zone médullaire externe ou du cortex rénal observée chez 3 mâles et 3 femelles exposés à la dose la plus élevée. La légère augmentation relative du poids des reins (7 %) observée chez les femelles exposées à 65 mg Ba.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> n'est pas considérée comme pathologique car elle n'est pas associée à une augmentation des altérations histologiques.

**Dose critique** : NOAEL de 65 mg Ba.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> pour une augmentation absolue ou relative du poids des reins, qui est considérée comme un indicateur précoce d'effets rénaux plus sévères.

- *Etude 2 ans*

**Espèce étudiée** : souris B6C3F1.

**Sexe et nombre d'animaux par lot** : 60 souris par sexe et par dose.

**Voie d'exposition** : orale via l'eau de boisson.

**Substance - forme chimique** : chlorure de baryum dihydraté en solution dans l'eau de boisson

**Temps et fréquence d'exposition** : quotidienne pendant 2 ans.

**Doses d'exposition / formes chimiques** : 500 – 1 250 – 2 500 ppm soit 30 – 75 – 160 mg Ba.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> pour les mâles et 40 – 90 – 200 mg Ba.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> pour les femelles.

**Lot témoin** : oui.

**Protocole** : Une mesure du poids des organes, ainsi qu'un bilan hématologique et de chimie clinique ont été effectués à la fin de l'étude. Un examen macroscopique et histopathologique a été réalisé sur la majorité des tissus et organes.

**Résultats / effets observés** : La survie des mâles et des femelles après deux ans d'exposition est diminuée de manière statistiquement significative par rapport aux témoins à la dose la plus élevée du fait d'une toxicité tubulaire rénale.

Tableau 1 : Incidence des néphropathies tubulaires chez les souris mâles et femelles exposées au chlorure de baryum dans l'eau de boisson pendant 2 ans (NTP, 1994)

Concentration dans l'eau (ppm)	Dose (mg Ba.kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup> )	Incidence
Mâles		
0	0	1/50
500	30	0/50
1 250	75	2/48
2 500	160	19/50
Femelles		
0	0	0/50
500	30	2/53
1 250	75	1/50
2 500	160	37/50

Le poids corporel moyen des souris à la dose la plus élevée est diminué chez les mâles et les femelles de 9 % et 12 % respectivement par rapport aux témoins. La consommation d'eau n'est pas modifiée, il n'y a pas non plus d'altération des autres paramètres étudiés.

Il n'y a pas d'augmentation de l'incidence des néoplasmes chez les mâles et les femelles. Une diminution statistiquement significative de l'incidence des adénomes hépatocellulaires a été mesurée chez les souris mâles à la dose la plus élevée.

**Dose critique** : NOAEL de 75 mg Ba.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> chez les mâles et les femelles et LOAEL de 160 mg Ba.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> chez les mâles et 200 mg Ba.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> chez les femelles pour une augmentation de l'incidence des néphropathies tubulaires.

**Qualité de l'étude** : **cotation 1**, étude de bonne qualité menée selon les recommandations de la FDA, un document détaillé est disponible.

## **CLASSIFICATION**

Les classifications du CLP, de l'IARC et l'US EPA sont rapportées. Elles peuvent être complétées si besoin par des éléments d'informations.

	Classement Cancérogène Mutagène Reprotoxique	Source
<b>Cancérogène</b>	Non classé Seul le chlorure de baryum a été évalué et n'est pas classé Non évalué par l'IARC	US EPA, 1998 ECHA, 2008
<b>Mutagenèse</b>	Seul le chlorure de baryum a été évalué et n'est pas classé	ECHA, 2008
<b>Toxicité pour la reproduction</b>	Seul le chlorure de baryum a été évalué et n'est pas classé	ECHA, 2008

Les études de cancérogenèse disponibles pour des expositions par voie orale suggèrent que le baryum ne serait pas cancérogène chez l'homme. Les études de génotoxicité *in vitro* sont toutes négatives sauf une qui semble montrer un résultat positif après activation métabolique (ANSES, 2015). En l'absence d'effet cancérogène et génotoxique, l'approche sans seuil de dose n'est pas retenue.

**VALEURS TOXICOLOGIQUES DE RÉFÉRENCE ET CHOIX DE VTR**

Substances chimiques (n°CAS)	Valeur de référence	Source, Année de révision
<b>EFFETS A SEUIL</b>		
<i>Inhalation (chronique)</i>		
Baryum sels solubles et insolubles	TCA = 1 µg.m <sup>-3</sup>	RIVM, (2001)
<i>Orale (sub-chronique)</i>		
Baryum sels solubles	MRL = 0,2 mg.kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup>	ATSDR (2007)
<i>Orale (chronique)</i>		
Baryum et composés	TDI = 0,02 mg.kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup>	OMS-CICAD (2001) OMS (2011)
Baryum et composés	RfD = 0,2 mg.kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup>	US EPA (2005)
Baryum sels solubles	MRL = 0,2 mg.kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup>	ATSDR (2007)
Baryum sels solubles	TDI = 0,02 mg.kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup>	RIVM (2001)
Baryum	DJT = 0,2 mg.kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup>	Santé Canada (2010)
	REL = 0,07 mg.kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup>	OEHHA (2003)

Il existe par ailleurs, plusieurs valeurs guide pour les eaux de boisson. Celles-ci ne sont pas rapportées ici mais elles reposent sur les mêmes études et raisonnements que ceux de la VTR. L'ANSES en particulier a proposé une valeur guide pour les eaux de boisson, qui repose sur une analyse des différentes VTR existantes et a jugé que la valeur de l'US EPA (2005) basée sur l'étude du NTP (1994) était la plus pertinente (ANSES, 2015).

**Justification scientifique des valeurs toxicologiques de référence****VTR à seuil**

- Inhalation**

*Exposition chronique***RIVM**

**Le RIVM propose une TCA de 1 µg.m<sup>-3</sup> pour une exposition chronique par inhalation (Baars et al., 2001)**

Cette valeur est basée sur une étude exposition à des poussières insolubles de carbonate de baryum chez le rat à pendant 4 mois à raison de 6 jours par semaine, 4 h/j (Tarasenko et al., 1977). De cette étude un NOAEC de 0,16 mg.m<sup>-3</sup> de carbonate de baryum a été déterminé soit 0,11 mg Ba.m<sup>-3</sup>.

Même si cela n'est pas précisé un ajustement au temps semble avoir été réalisé :

$$\text{NOAEC}_{\text{ADJ}} = \text{NOAEC} \times 4 \text{ h}/24 \text{ h} \times 6 \text{ j}/7 \text{ j} = 0,8 \text{ mg Ba.m}^{-3} \times 4 \text{ h}/24 \text{ h} \times 6 \text{ j}/7 \text{ j} = 0,114 \text{ mg Ba.m}^{-3}$$

**Facteurs d'incertitude** : Un facteur d'incertitude 100 a été appliqué correspondant à un facteur 10 pour tenir compte de l'extrapolation de l'animal à l'homme et d'un facteur 10 pour les variations au sein de la population humaine.

**Calcul** :  $0,11 \text{ mg Ba.m}^{-3} \times 1/100 = 0,001 \text{ mg Ba.m}^{-3}$  soit  $1 \text{ } \mu\text{g Ba.m}^{-3}$

**Indice de confiance** : le RIVM attribue un indice de confiance élevé à sa valeur.

➤ **CHOIX DE L'INERIS**

**L'INERIS propose de retenir pour une exposition chronique au baryum par inhalation la valeur proposée par le RIVM de  $1.10^{-3} \text{ mg.m}^{-3}$ .**

Cette valeur est la seule proposée pour une exposition par inhalation. L'étude retenue est une étude expérimentale chez le rat exposé au carbonate de baryum. La NOAEC retenue a été extrapolée pour une exposition continue. Un facteur d'incertitude de 100 a été appliqué pour tenir compte des facteurs intra- et inter-espèces. Vu l'extrapolation de 4 à 24 h, l'INERIS émet des réserves sur l'indice de confiance. Cependant, l'INERIS retient cette valeur par défaut.

**Indice de confiance** : faible du fait des limitations de l'extrapolation d'une exposition discontinuée à continue.

• **Voie orale**

*Exposition sub-chronique*

**ATSDR**

**L'ATSDR propose un MRL de  $0,21 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$  pour une exposition subchronique par voie orale pour des sels solubles de baryum (ATSDR, 2007)**

Cette valeur est établie à partir de l'étude expérimentale pour des expositions 90 jours au chlorure de baryum dihydraté chez les rats et les souris des deux sexes (NTP, 1994).

De cette étude, un NOAEL de  $65 \text{ mg Ba.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$  pour une augmentation relative ou absolue du poids du rein. L'augmentation du poids du rein est considérée comme un indicateur d'effets plus sérieux sur le rein. L'approche par construction d'une benchmark dose n'a pas été retenue du fait de l'absence de modèle ayant une corrélation satisfaisante pour l'effet critique retenu.

**Facteurs d'incertitude** : Un facteur d'incertitude 100 a été appliqué correspondant à un facteur 10 pour tenir compte de l'extrapolation de l'animal à l'homme et un facteur 10 pour les variations au sein de la population humaine. Un facteur supplémentaire de 3 a été appliqué en raison de l'insuffisance de la base de données notamment en ce qui concerne les données relatives au développement.

**Calcul** :  $65 \text{ mg Ba.kg}^{-1}.\text{j}^{-1} \times 1/300 = 0,21 \text{ mg Ba.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$

**Indice de confiance** : Cet organisme ne détermine pas d'indice de confiance.

➤ **CHOIX DE L'INERIS**

**L'INERIS propose de retenir pour une exposition sub-chronique au baryum par voie orale la VTR chronique de  $2.10^{-1} \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$  de l'ATSDR.**

Une seule valeur est disponible. L'étude critique est de bonne qualité, l'effet critique retenu est le même que celui pour des expositions chroniques, il est pertinent. La dose critique et le choix des facteurs d'incertitude sont adaptés. Cependant, une étude bien conduite existe pour les effets sur la reproduction et n'a pas été prise en compte ici (DIETZ *et al.*, 1992). La valeur est retenue.

**Indice de confiance** : La construction de la valeur est basée sur une étude de qualité, l'indice de confiance est **élevé**.



### *Exposition chronique*

#### **OMS CICAD**

**L'OMS propose une TDI de 0,02 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> pour une exposition chronique par voie orale le baryum et ses composés (OMS, 2011 ; OMS CICAD, 2001)**

Cette valeur est établie à partir de l'étude épidémiologique de Brenniman et Levy (1984) qui fait état de l'absence d'effet sur la pression artérielle pour une exposition à 0,21 mg Ba.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>.

**Facteurs d'incertitude** : Un facteur d'incertitude 10 a été appliqué pour tenir compte des variations au sein de la population humaine et de l'insuffisance de la base de données.

**Calcul** : 0,21 mg Ba.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> x 1/10 = 0,021 mg Ba.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>

**Indice de confiance** : Cet organisme ne détermine pas d'indice de confiance.

#### **US EPA**

**L'US EPA propose un RfD de 0,2 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> pour une exposition chronique par voie orale pour le baryum et ses composés (US EPA, 2005)**

Cette valeur est établie à partir de l'étude expérimentale pour des expositions chroniques au chlorure de baryum dihydraté chez les rats et les souris des deux sexes (NTP, 1994).

L'effet citrique retenu est l'incidence de la néphropathie chez les souris mâles et femelles.

Une BMDL<sub>05</sub> de 63 mg Ba.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> a été calculée chez la souris mâle et de 58 mg Ba.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> pour les femelles. En raison d'incertitudes légèrement moins importantes chez les mâles, c'est cette valeur qui a été retenue pour dériver la RfD. En effet, les valeurs chez les mâles ont été identifiées comme étant plus faibles que celles calculées chez les femelles. Un indice de 5 % a été retenu en raison de la sévérité des effets observés : néphropathies de sévérité modérée à marquée qui résultent en une perte de poids marquée et une augmentation de la mortalité.

**Facteurs d'incertitude** : Un facteur d'incertitude 100 a été appliqué correspondant à un facteur 10 pour tenir compte de l'extrapolation de l'animal à l'homme et d'un facteur 10 pour les variations au sein de la population humaine. Un facteur supplémentaire de 3 a été appliqué en raison de l'insuffisance de la base de données notamment en ce qui concerne les données relatives au développement.

**Calcul** : 63 mg Ba.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> x 1/300 = 0,21 mg Ba.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>

**Indice de confiance** : L'US EPA attribue un indice de confiance élevé dans l'étude, moyen dans la base de données et moyen dans la valeur développée.

#### **ATSDR**

**L'ATSDR propose un MRL de 0,21 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> pour une exposition chronique par voie orale pour des sels solubles de baryum (ATSDR, 2007)**

Cette valeur est établie à partir de l'étude expérimentale pour des expositions chroniques au chlorure de baryum dihydraté chez les rats et les souris des deux sexes (NTP, 1994).

L'effet citrique retenu est l'incidence de la néphropathie chez les souris mâles et femelles.

Plusieurs modèles ont été utilisés pour des excès de risques de 5 ou 10 %. La BMDL<sub>05</sub> de 61,13 chez la souris mâle a été retenue comme point de départ pour la dérivation d'un MRL pour une exposition chronique. En effet, les valeurs chez les mâles ont été identifiées comme étant plus faibles que celles calculées chez les femelles. Un indice de 5 % a été retenu en raison de la sévérité des effets observés : néphropathies de sévérité modérée à marquée qui résultent en une perte de poids marquée et une augmentation de la mortalité.

**Facteurs d'incertitude** : Un facteur d'incertitude 100 a été appliqué correspondant à un facteur 10 pour tenir compte de l'extrapolation de l'animal à l'homme et d'un facteur 10 pour les variations au sein de la population humaine. Un facteur supplémentaire de 3 a été appliqué en raison de l'insuffisance de la base de données notamment en ce qui concerne les données relatives au développement.

**Calcul** :  $61,13 \text{ mg Ba.kg}^{-1}.\text{j}^{-1} \times 1/300 = 0,20 \text{ mg Ba.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$

**Indice de confiance** : Cet organisme ne détermine pas d'indice de confiance.

### RIVM

**Le RIVM propose une TDI de 0,02 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> pour une exposition chronique par voie orale pour des sels solubles de baryum (Baars et al., 2001 ; Vermeire et al., 1991)**

Cette valeur a été développée par le RIVM en 1991 et a été reprise en 2001 sans modification. Cette valeur est établie à partir d'une étude épidémiologique qui n'est pas précisée, mais qui semble être celle de Brenniman et Levy (1984), et qui fait état de l'absence d'effet sur la pression artérielle pour une exposition à 0,21 mg Ba.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>.

**Facteurs d'incertitude** : Un facteur d'incertitude 10 a été appliqué sans plus de précision.

**Calcul** :  $0,21 \text{ mg Ba.kg}^{-1}.\text{j}^{-1} \times 1/10 = 0,021 \text{ mg Ba.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$

**Indice de confiance** : le RIVM attribue un indice de confiance élevé à sa valeur.

### Santé Canada

**Santé Canada propose une DJT de 0,2 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> pour une exposition chronique par voie orale au baryum (Santé Canada, 2010)**

Cette valeur reprend celle élaborée en 2005 par l'US EPA.

**Facteurs d'incertitude** : Un facteur d'incertitude 300 correspondant à un facteur de 100 pour l'extrapolation de l'animal à l'homme et les variations intra-espèces et un facteur supplémentaire en raison des lacunes de la base de données.

**Calcul** :  $63 \text{ mg Ba.kg}^{-1}.\text{j}^{-1} \times 1/300 = 0,21 \text{ mg Ba.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$

**Indice de confiance** : Cet organisme ne détermine pas d'indice de confiance.

### OEHHA

**OEHHA propose un REL de 0,07 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> pour une exposition chronique par voie orale au baryum (OEHHA, 2003)**

Cette valeur retient l'étude épidémiologique de Brenniman et Levy (1984) et la valeur de 0,21 mg Ba.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> pour l'absence d'effet cardiovasculaire comme dose critique (NOAEL).

**Facteurs d'incertitude** : Un facteur d'incertitude 3 pour tenir compte du potentiel modéré et le fait que la variabilité individuelle et la sensibilité n'a pas été observée au cours de deux études épidémiologiques.

**Calcul** :  $0,21 \text{ mg Ba.kg}^{-1}.\text{j}^{-1} \times 1/3 = 0,07 \text{ mg Ba.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$

**Indice de confiance** : Cet organisme ne détermine pas d'indice de confiance.

## ➤ CHOIX DE L'INERIS

L'INERIS propose de retenir pour une exposition chronique au baryum par voie orale la valeur proposée par l'US EPA et l'ATSDR de  $2.10^{-1} \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ .

Six organismes proposent des VTR pour une exposition par voie orale : l'US EPA (2005), l'ATSDR (2007), le RIVM (2001), l'OMS (2011), Santé Canada (2010) et l'OEHHA (2003).

La valeur développée par Santé Canada reprend intégralement celle de l'US EPA.

L'OMS, le RIVM et l'OEHHA proposent des valeurs basées sur la même étude épidémiologique Brenniman et Levy (1984) alors que l'US EPA, l'ATSDR et Santé Canada se basent sur une étude expérimentale (NTP, 1994). L'OMS précise que l'étude qui a été retenue est relativement restreinte et que sa puissance est limitée. La valeur est probablement très conservatrice et la marge de sécurité est élevée.

	OMS	US EPA	ATSDR	RIVM	Santé Canada	OEHHA
<b>Etude</b>	Humaine	Expérimentale	Expérimentale	Humaine	Expérimentale	Humaine
<b>Dose critique</b> (mg Ba.kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup> )	NOAEL = 0,21	BMDL <sub>05</sub> = 63	BMDL <sub>05</sub> = 61,13	NOAEL = 0,21	BMDL <sub>05</sub> = 63	NOAEL = 0,21
<b>UF global</b>	<b>10</b>	<b>300</b>	<b>300</b>	<b>10</b>	<b>300</b>	<b>3</b>
UF <sub>A</sub>		10	10		10	
UF <sub>H</sub>		10	10		10	
UF <sub>S</sub>						
UF <sub>D</sub>		3	3		3	
<b>VTR</b> (mg Ba.kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup> )	0,02	0,2	0,21	0,002	0,2	0,07

Humaine : Brenniman et Levy (1984), Expérimentale (NTP, 1994)

L'US EPA a remis à jour sa valeur en 2005 avec un niveau de confiance moyen à haut précisant que les limites de l'étude épidémiologique et le calcul d'une BMDL ont orienté le choix de l'US EPA vers l'étude expérimentale. L'ATSDR s'est également basé sur cette étude pour construire sa VTR. L'étude clef est une étude chronique chez la souris (NTP, 1994a). Cette étude est de bonne qualité. L'effet critique correspond à des néphropathies observées chez les deux sexes. Une benchmark dose a été calculée. Un facteur d'incertitude de 300 a été retenu, correspondant à un facteur de 10 pour la variabilité intra-espèce, un facteur de 10 pour tenir compte des différences inter-espèces et un facteur de 3 pour le manque de données. Ce facteur d'incertitude est justifié au regard des données disponibles. L'US EPA considère que sa confiance est élevée dans l'étude, moyenne dans la base de données et dans la valeur élaborée. L'ATSDR a une démarche identique même si le calcul de la benchmark dose aboutit à une valeur très légèrement différente, 61,13 versus 63 mg Ba.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>.

Ainsi, bien que la valeur de l'ATSDR et de l'US EPA soit moins sécuritaire elle apparaît plus pertinente.

**Indice de confiance** : L'INERIS attribue un indice de confiance **élevé** dans la valeur retenue du fait de la qualité de l'étude clé, la pertinence de la construction de la valeur.

## **BIBLIOGRAPHIE**

- ANSES** (2015) - AVIS relatif à l'évaluation des risques sanitaires liés à la présence du baryum dans les eaux destinées à la consommation humaine. Actualisation de l'avis de l'agence française de sécurité sanitaire des aliments du 20 septembre 2007. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Maisons-Alfort. <https://www.anses.fr/fr/content/avis-de-lances-relatif-%C3%A0-l%E2%80%99%C3%A9valuation-des-risques-sanitaires-li%C3%A9s-%C3%A0-la-pr%C3%A9sence-du-baryum>
- ATSDR** (2007) - Toxicological Profile for Barium. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, GA: U.S department of Health and Human Services, Public Health Services. <http://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp.asp?id=327&tid=57>.
- Baars A.J., Theelen R.M.C., Janssen P.J.C.M., Hesse J.M., van Apeldoorn M.E., Meijerink M.C.M., Verdam L. and Zeilmaker M.J.** (2001) - Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels. RIVM, Rijnsinstituut voor volksgezondheid en milieu. Report 711 701 025.
- Brenniman G.R. and Levy P.S.** (1984) - Epidemiological study of barium in Illinois drinking water supplies. *Advances in modern toxicology*, Calabrese E.J. Princeton, Princeton Scientific Publications,, 231-249.
- DIETZ D.D., ELWELL M.R., DAVIS W.E. and MEIRHENRY E.F.** (1992) - Subchronic Toxicity of Barium Chloride Dihydrate Administered to Rats and Mice in the Drinking Water. *Toxicological Sciences*, **19**, 4, 527-537.
- ECHA** (2008) - Harmonised Classification. Annexe VI of Regulation n°1272/2008 European Chemicals Agency. <http://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/cl-inventory/view-notification-summary/115449>.
- NTP** (1994) - Toxicology and carcinogenesis studies of barium chloride dihydrate -(CAS No. 10326-27-9) in F344/N rats and B6C3F1 mice (drinking water studies). NTP TR 432. U.S. Department of health and human services, Public Health Service, National Institutes of Health. Research Triangle Park. [http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/LT\\_rpts/tr432.pdf](http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/LT_rpts/tr432.pdf)
- OEHHA** (2003) - Public Health Goal for Barium in Drinking Water. Office of Environmental Health Hazard Assessment. California Environmental Protection Agency,. <http://www.oehha.ca.gov/serp.html?q=barium&cx=001779225245372747843%3Av3sx-oyt7xc&cof=FORID%3A10&ie=UTF-8>
- OMS** (2011) - Guidelines for drinking-water quality. Fourth edition. World Health Organization. Geneva. [http://www.who.int/water\\_sanitation\\_health/publications/2011/dwq\\_guidelines/en/index.html](http://www.who.int/water_sanitation_health/publications/2011/dwq_guidelines/en/index.html)
- OMS CICAD** (2001) - Concise International Chemical Assessment Document 33. BARIUM AND BARIUM COMPOUNDS. World Health Organization. Geneva. <http://www.who.int/ipcs/publications/cicad/en/cicad33.pdf>
- Sante 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. Gouvernement du Canada. Environnement Canada Santé. Ottawa. Cat.: H128-1/11-638F-PDF. 74 p
- Tarasenko N.Y., Pronin O.A. and Silayev A.A.** (1977) - Barium Compounds as Industrial-Poisons (an Experimental-Study). *Journal of Hygiene Epidemiology Microbiology and Immunology*, **21**, 4, 361-373.
- US EPA** (1998) - Recommendations for and documentation of biological values for use in risk assessment (EPA 600/6-87/008). US Environmental Protection Agency, Office of Health and Environmental Assessment, Environmental Criteria and Assessment Office Washington, DC. Cincinnati.

**US EPA** (2005) - TOXICOLOGICAL REVIEW OF BARIUM AND COMPOUNDS. In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS). U.S. Environmental Protection Agency. Washington. EPA/600/R-10/075C.

[http://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris\\_documents/documents/toxreviews/0010tr.pdf](http://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/toxreviews/0010tr.pdf)

**Vermeire T.G., van Apeldoorn M.E., de Fouw J.C. and Janssen P.J.C.M.** (1991) - Voorstel voor de "humaan-toxicologische onderbouwing van C-(toetsings)waarden" (In Dutch). RIVM report no. 725201005. p 57-58. National Institute of Public Health and the Environment. Bilthoven.

<http://www.rivm.nl/en/>