

BERYLLIUM ET DERIVES

IDENTIFICATION DE LA SUBSTANCE

Substance chimique	Béryllium
Autres dénominations/synonymes	
Numéro CAS	béryllium (7440-41-7) oxyde de béryllium (1304-56-9)
Formule moléculaire	Be
Structure moléculaire	

VTR RETENUES

Type d'effet	Voie d'exposition	Facteur d'incertitude	Valeur de référence	Source, Année de révision
Effets à seuil	Inhalation (chronique)	30	REL = $7 \cdot 10^{-3} \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$	OEHHA, 2008
Effets à seuil	Orale (chronique)	300	RfD = MRL = DJA = $2 \cdot 10^{-3} \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{J}^{-1}$	(US EPA (IRIS), 1998) ATSDR, 2002 OMS, 2009
Effets sans seuil	Inhalation (chronique)	-	ERUi = $2,4 \cdot 10^{-3} (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$	(US EPA (IRIS), 1998) OEHHA, 2011

PRINCIPALES ÉTUDES

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

Effets à seuil

- **Inhalation**

La même étude a été retenue par l'US EPA et l'OEHHA pour la construction de leur VTR pour des expositions chroniques par inhalation pour des effets à seuil.

(*Kreiss et al., 1996*)

Type d'étude : étude épidémiologique transversale.

Lieu : usine de fabrication de céramiques au béryllium à partir de poudre d'oxyde de béryllium.

Nombre de personnes étudiées : 136 ouvriers.

Voie d'exposition : exposition professionnelle par inhalation et par voie cutanée.

Niveaux d'exposition / formes chimiques : au niveau de la zone de travail, les moyennes des mesures réalisées à la fin de 1985 sont de $0,6 \mu\text{g.m}^{-3}$ et de $0,3 \mu\text{g.m}^{-3}$ au niveau des autres procédés. Des pics pouvant atteindre $5 \mu\text{g.m}^{-3}$ peuvent survenir de temps à autre. Les individus ont été exposés en moyenne pendant 6 ans (5 mois à 10 ans).

Groupe témoin : ouvriers aux autres postes de travail.

Symptômes observés : anomalies du test de transformation lymphocytaire au béryllium, associées à la béryllose pulmonaire chronique (BPC) recherchée par divers examens dont la radiographie pulmonaire et la bronchoscopie.

Méthode développée dans l'étude : étude des cas exposés par comparaison aux ouvriers (non exposés au béryllium) à d'autres postes de travail.

Résultat de l'étude : 8/136 ouvriers présentent des anomalies du test de transformation lymphocytaire au béryllium, dont 5 positifs dans deux laboratoires indépendants, associé à une béryllose pulmonaire chronique, dont le diagnostic est basé sur l'observation de granulome lors de la biopsie pulmonaire. Deux autres ouvriers présentent des anomalies de la formule sanguine, lors d'examens ultérieurs, qui se sont révélées être associées à une béryllose pulmonaire chronique pour l'un d'entre eux. Un cas supplémentaire a été détecté plus tardivement en lien avec une granulomatose non cicatricielle, suite à une exposition cutanée. En prenant en compte l'ensemble des ouvriers du site, d'autres cas de béryllose pulmonaire chronique sont également rapportés portant à un total de 19 cas sur 709 ouvriers.

Le taux de sensibilisation est estimé à 14 % chez les ouvriers aux postes les plus exposés et à 1,2 % pour l'ensemble de tous les autres ouvriers. La concentration d'exposition moyenne en béryllium, pour les ouvriers les plus exposés, est estimée à $0,9 \mu\text{g.m}^{-3}$.

Qualité de l'étude : 1.

- **Voie orale**

Une seule étude a été utilisée pour l'élaboration des différentes VTR chronique par voie orale identifiées.

(Morgareidge et al., 1976)

Espèce étudiée : chien Beagle.

Sexe et nombre d'animaux par lot : 5 animaux/sexe/lot.

Voie d'exposition : via l'alimentation.

Substance - forme chimique : sulfate de béryllium tétrahydraté

Temps et fréquence d'exposition : 1 h¹ par jour pendant 172 semaines.

Doses d'exposition / formes chimiques : 1, 5, 50 ou 500 ppm de béryllium sous la forme de sulfate tétrahydraté de béryllium. Les doses d'exposition journalière en mg.kg⁻¹.j⁻¹ ont été estimées à partir du poids corporel moyen (13 - 12,7 - 13,8 - 12,3 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pour les chiens mâles et 10,2 - 10,3 - 11,2 - 8,6 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pour les femelles respectivement exposés à 1 - 5 - 50 - 500 ppm) et de la ration alimentaire journalière (300 g.j⁻¹).

Les chiens mâles ont donc été exposés à des doses de 0,023 - 0,12 - 1,1 et 12,2 mg.kg⁻¹.j⁻¹ et les femelles à des doses de 0,029 - 0,15 - 1,3 et 17,4 mg.kg⁻¹.j⁻¹, pendant 172 semaines. Un autre lot de chiens a été exposé à partir de la semaine 33 à 1 ppm (0,02 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pour les mâles et 0,03 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pour les femelles), pendant 143 semaines.

Lot témoin : oui.

Protocole : du fait des signes de toxicité trop importants, le lot exposé à la dose de 500 ppm n'a été exposé que 33 semaines. A cette date, un nouveau lot de 5 mâles et 5 femelles a été ajouté pour une exposition à 1 ppm. De nombreux paramètres ont permis d'estimer la toxicité du béryllium : observations quotidiennes des animaux, consommation de la nourriture, poids corporel, hématologie, mesure des paramètres sériques, analyse urinaire, poids des organes (cœur, foie, reins, cerveau, rate, glande pituitaire, glandes surrénales et gonades) ainsi que des examens histologiques.

Résultats / effets observés : aucun effet lié au béryllium n'est observé au niveau hématologique, sérique ou urinaire pour des expositions aux doses de 1, 5 ou 50 ppm. Une perte de poids, une anorexie, la présence de sang dans les fèces et légère anémie sont rapportée à 500 ppm. Des ulcérations de taille moyenne et une inflammation du tractus gastro-intestinal sont observées chez les animaux exposés à 500 ppm. Elles sont localisées au niveau de l'intestin grêle et, dans une moindre mesure, au niveau de l'estomac et du gros intestin. Les données de lésions ulcéreuses de l'intestin grêle sont les suivantes : respectivement 0/10, 0/10, 0/10, 1/10 et 9/10 pour les doses de 0, 1, 5, 50 et 500 ppm.

Dose critique : une NOAEL à 5 ppm et un LOAEL à 50 ppm sont déterminés pour des lésions ulcéreuses de l'intestin grêle.

Qualité de l'étude : 2, faible nombre d'animaux et effets critiques uniquement observés pour les deux plus fortes doses.

Effets sans seuil

• **Inhalation**

La même étude a été retenue par l'US EPA et l'OEHHA pour la construction de leur VTR pour des expositions chroniques par inhalation pour des effets sans seuil.

¹ Les chiens ont accès à la nourriture pendant 1 h par jour

(Wagoner et al., 1980)

Type d'étude : étude de cohorte.

Lieu : usine d'extraction, de transformation et de fabrication, utilisant du béryllium à Reading, Pennsylvanie.

Nombre de personnes étudiées : 3 055 hommes caucasiens.

Voie d'exposition : exposition professionnelle (inhalation principalement).

Niveaux d'exposition / formes chimiques : exposition à l'oxyde de béryllium à des niveaux non précisés.

Groupe témoin : registre de mortalité.

Symptômes observés : mortalité et pathologies pulmonaire et cardiaque.

Méthode développée dans l'étude : comparaison par rapport aux données issues de la population générale.

Résultat de l'étude : une augmentation statistiquement significative ($p < 0,05$) du nombre de morts par tumeurs malignes de la trachée, des bronches et des poumons (47 morts observés versus 34,29 attendus, $SMR^2 = 1,37$; 1,01-1,81), pathologies cardiaques ($SMR = 1,13$) et pathologies du tractus respiratoire non tumorigènes (à l'exclusion de la grippe et des pneumonies) ($SMR = 1,65$) est observée. Il apparaît une augmentation statistiquement significative du nombre de mort par cancer du poumon chez les individus exposés professionnellement plus de 25 ans (20 cas observés pour 10,79 attendus).

Qualité de l'étude : 2, certaines limitations sont constatées (données historiques de cancer du poumon sous-estimées, co-expositions potentielles, durées moyennes d'exposition faibles, niveaux d'exposition très élevés et dans une fourchette très large, la métrologie d'exposition a été faites dans des usines autres que celles étudiées...).

- **Voie orale**

Sans objet

² Ratio Standardisé de Mortalité : correspond au rapport du nombre de décès observés dans une cohorte d'individus au nombre de décès attendus.

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
Cancérogenèse	CLP : oxyde de béryllium (1304-56-9) : Carc. 1B, H350i. - composés de béryllium à l'exception des silicates doubles d'aluminium et de béryllium : Carc. 1B, H350i. IARC : le béryllium et ses composés sont classés cancérigènes de catégorie 1 US EPA : béryllium et ses composés sont classés cancérigènes de catégorie B1	2013
Mutagenèse	Non classé	2013
Toxicité pour la reproduction	Non classé	2013

Une lecture rapide des résultats des études de génotoxicité semble montrer que les différents composés du béryllium ne sont pas mutagènes sur bactéries mais que certains d'entre eux seraient mutagènes et clastogènes sur cellules de mammifères *in vitro*. Ces résultats ne seraient pas confirmés par deux études réalisées *in vivo*. Toutefois, en l'absence d'études complémentaires, le mécanisme de l'effet cancérigène pour le béryllium et ses composés est considéré comme **étant sans seuil**.

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE ET CHOIX DE VTR

Substances chimiques (n°CAS)	Valeur de référence	Source, Année de révision
EFFETS A SEUIL		
<i>Inhalation (chronique)</i>		
Béryllium (7440-41-7)	RfC = $2.10^{-2} \mu\text{g.m}^{-3}$	(US EPA (IRIS), 1998)
	REL = $7.10^{-3} \mu\text{g.m}^{-3}$	(OEHHA, 2008)
<i>Orale (chronique)</i>		
Béryllium (7440-41-7)	MRL = $2.10^{-3} \text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$	(ATSDR, 2002)
	RfD = $2.10^{-3} \text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$	(US EPA (IRIS), 1998)
	TDI = $2.10^{-3} \text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$	(OMS, 2009)
	REL = $2.10^{-3} \text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$	(OEHHA, 2008)
EFFETS SANS SEUIL		
<i>Inhalation (chronique)</i>		
Béryllium (7440-41-7)	ERU _i = $2,4.10^{-3} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$	(US EPA (IRIS), 1998)
	ERU _i = $2,4.10^{-3} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$	(OEHHA, 2011)

Justification scientifique des valeurs toxicologiques de référence

VTR à seuil

- **Inhalation**

- Exposition chronique*

- **US EPA**

L'US EPA a établi une RfC de $2.10^{-2} \mu\text{g.m}^{-3}$ pour une exposition chronique par inhalation au béryllium et ses composés (US EPA (IRIS), 1998).

Cette valeur est établie à partir d'une étude transversale réalisée chez 139 travailleurs d'une usine de fabrication de céramiques à partir de l'oxyde de béryllium exposés en moyenne pendant 6 ans (de 5 mois à 10 ans) (Kreiss *et al.*, 1996). L'effet critique retenu pour la construction de cette RfC est l'apparition de sensibilisation au béryllium et de la béryllose pulmonaire chronique chez 8 travailleurs exposés à des concentrations de 0,2 à $1,1 \mu\text{g.m}^{-3}$. La concentration moyenne estimée chez les travailleurs sensibilisés est de $0,55 \mu\text{g.m}^{-3}$. Une LOAEC de $0,55 \mu\text{g.m}^{-3}$ est déterminée. Un ajustement au temps pour une exposition continue a été réalisé :

$$0,55 \mu\text{g.m}^{-3} \times (10 \text{ m}^3.\text{j}^{-1}/20 \text{ m}^3.\text{j}^{-1}) \times (5 \text{ j}/7 \text{ j}) = 0,2 \mu\text{g.m}^{-3}$$

Facteurs d'incertitude : un facteur de 10 est utilisé (3 pour tenir compte de l'utilisation d'une LOAEC au lieu d'une NOAEC, 3 pour tenir compte des déficiences dans le suivi de l'exposition au cours de l'étude, arrondi à 10).

Calcul : $0,2 \mu\text{g.m}^{-3} \times 1/10 = 0,02 \mu\text{g.m}^{-3}$

Indice de confiance: L'US EPA attribue un indice moyen tant pour la qualité de l'étude source, pour la complétude de la base de données que pour la VTR élaborée.

- **OEHHA**

L'OEHHA a établi une REL de $7.10^{-3} \mu\text{g.m}^{-3}$ pour une exposition chronique par inhalation au béryllium et ses composés (OEHHA, 2008).

Cette valeur est établie à partir de la même étude chez les travailleurs que celle retenue par l'US EPA (Kreiss *et al.*, 1996). L'OEHHA a retenu le même effet critique, la même LOAEC et a réalisé le même ajustement au temps que l'US EPA.

Facteurs d'incertitude : un facteur de 30 est utilisé (10 pour tenir compte de l'utilisation d'une LOAEC au lieu d'une NOAEC, 3 pour tenir compte des différences de sensibilité de la population).

Calcul : $0,2 \mu\text{g.m}^{-3} \times 1/30 = 0,0067 \mu\text{g.m}^{-3}$ (arrondi à $0,007 \mu\text{g.m}^{-3}$)

➤ CHOIX DE L'INERIS

L'INERIS propose de retenir la valeur proposée par l'OEHHA de $7.10^{-3} \mu\text{g.m}^{-3}$ pour une exposition chronique par inhalation au béryllium et ses composés.

Deux organismes proposent une valeur : l'OEHHA (2008) et l'US EPA (1998).

L'OEHHA et l'US EPA retiennent la même étude source réalisée en milieu professionnel (Kreiss *et al.*, 1996), le même effet critique et la même LOAEC mais ne prennent pas les mêmes valeurs pour les facteurs d'incertitude. **L'US EPA retient un facteur d'incertitude de 10, il comprend un facteur de 3 pour tenir compte des déficiences dans le suivi de l'exposition au cours de l'étude et un facteur de 3 pour tenir compte de l'utilisation d'une LOAEC à la place d'une NOAEC.** L'OEHHA retient un facteur d'incertitude de 30, **il comprend un facteur de 3 pour prendre en compte les différences de sensibilité au sein de la population humaine et un facteur de 10 pour tenir compte de l'utilisation d'une LOAEC à la place d'une NOAEC.**

Les raisons qui motivent l'OEHHA à prendre un facteur d'incertitude plus élevé semblent recevables. En effet, les effets observés (maladie chronique du béryllium) étant invalidants, généralement irréversibles et potentiellement mortels, un facteur d'incertitude de 10 pour tenir compte de l'utilisation d'une LOAEC est justifié. Par ailleurs, ce facteur permet également de couvrir l'incertitude liée à la déficience de suivi des concentrations durant l'étude. D'autre part, l'utilisation d'un facteur intra-espèce de 3 est motivé afin de tenir compte des susceptibilités individuelles et du fait que les individus étudiés étaient uniquement des travailleurs en bonne santé. L'INERIS propose donc de retenir la valeur de l'OEHHA.

Cette valeur est retenue par l'INERIS.

Cette valeur est construite à partir d'une étude épidémiologique relativement récente de bonne qualité. Sa construction est satisfaisante en revanche aucune NOAEC n'a pu être déterminée.

Indice de confiance : moyen

- **Voie orale**

Exposition chronique

ATSDR

L'ATSDR a établi un MRL de $2.10^{-3} \text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour une exposition chronique par voie orale au béryllium et ses composés (ATSDR, 2002).

Cette valeur est établie à partir d'une étude expérimentale chez le chien exposé via l'alimentation à 0 - 1 - 5 - 50 - 500 ppm de sulfate de béryllium tétrahydraté (Morgareidge *et al.*, 1976).

L'effet critique retenu dans cette étude est l'augmentation de l'incidence des lésions ulcéreuses de l'intestin grêle chez les chiens mâles et femelles par rapport aux témoins. Les lésions observées ne semblent pas liées au sexe, par conséquent, la moyenne des doses chez les mâles et les femelles a été réalisée. Les données de lésions ulcéreuses de l'intestin grêle sont les suivantes : respectivement 0/10, 0/10, 0/10, 1/10 et 9/10 pour les doses de 0, 1, 5, 50 et 500 ppm.

A partir de ces données, une « benchmark dose limite (BMDL₁₀⁽³⁾) » de $0,56 \text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ a été déterminée à l'aide du modèle Probit.

³ Limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la BMD pour un effet associé à une variation de 10 % par rapport à la moyenne des témoins

Facteurs d'incertitude : un facteur de 300 est utilisé (10 pour tenir compte des différences de sensibilité de la population, 10 pour l'extrapolation de l'animal à l'homme et 3 pour tenir compte du manque de données dans la littérature sur l'effet critique retenu ainsi que l'incertitude liée au niveau de réponse de la BDML déterminée).

Calcul : $560 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1} \times 1/300 = 1,87 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (arrondi à $2 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$)

US EPA

L'US EPA a établi une RfD de $2.10^{-3} \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour une exposition chronique par voie orale au béryllium et ses composés (US EPA (IRIS), 1998).

Cette valeur est établie à partir de la même étude expérimentale que celle retenue par l'ATSDR chez des chiens exposés par voie orale dans l'alimentation à du sulfate de béryllium tétrahydraté (Morgareidge *et al.*, 1976).

L'US EPA a retenu le même effet critique que l'ATSDR et a déterminé une BMDL₁₀ de $0,46 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ à l'aide d'un modèle polynomial exponentiel.

Facteurs d'incertitude : un facteur de 300 est utilisé (10 pour tenir compte des différences de sensibilité de la population, 10 pour l'extrapolation de l'animal à l'homme et 3 pour tenir compte de l'insuffisance de données dans la littérature).

Calcul : $460 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1} \times 1/300 = 1,53 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (arrondi à $2 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$)

Indice de confiance : L'US EPA attribue un indice moyen pour la qualité de l'étude source, faible à moyen pour la complétude de la base de données et la VTR élaborée.

OMS

L'OMS a établi une DJA de $2.10^{-3} \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour une exposition chronique par voie orale au béryllium et ses composés (OMS, 2009).

Cette valeur est basée sur la même étude que l'US EPA (Morgareidge *et al.*, 1976) et sa construction est identique à celle établie par l'US EPA.

OEHHA

L'OEHHA a établi un REL de $2.10^{-3} \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour une exposition chronique par voie orale au béryllium et ses composés (OEHHA, 2008).

Cette valeur est établie à partir de la même étude expérimentale que celle retenue par l'ATSDR et l'US EPA (Morgareidge *et al.*, 1976). Les doses d'exposition journalière estimées par l'OEHHA sont identiques à celles de l'US EPA.

L'OEHHA a retenu le même effet critique que l'ATSDR et l'US EPA et a déterminé une BMDL₀₅⁴ de $0,244 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ à l'aide du modèle de Weibull.

Facteurs d'incertitude : un facteur de 100 est utilisé (10 pour tenir compte des différences de sensibilité de la population, 10 pour l'extrapolation de l'animal à l'homme).

Calcul : $244 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1} \times 1/100 = 2,44 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (arrondi à $2 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$)

⁴ Limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la BMD pour un effet associé à une variation de 5 % par rapport à la moyenne des témoins

CHOIX DE L'INERIS

L'INERIS propose de retenir la valeur proposée par l'US EPA, l'OMS et l'ATSDR de $2.10^{-3} \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour une exposition chronique par voie orale au béryllium et ses composés.

Quatre organismes proposent une valeur : l'US EPA (1998), l'ATSDR (2002), l'OMS (2009) et l'OEHHA (2008).

L'US EPA, l'ATSDR, l'OMS et l'OEHHA retiennent la même étude chronique expérimentale chez le chien (Morgareidge *et al.*, 1976) et aboutissent à la même valeur arrondie. La construction de la valeur de l'OMS est identique à celle de l'US EPA.

Pour l'US EPA/OMS et l'ATSDR, la seule différence entre les valeurs proposées réside dans le modèle utilisé pour le calcul de la benchmark dose (BMDL_{10}). Un même facteur d'incertitude de 300 est retenu, correspondant à un facteur de 10 pour prendre en compte l'extrapolation des données de l'animal à l'homme, un facteur de 10 pour prendre en compte les différences de sensibilité au sein de l'espèce humaine et un facteur de 3 pour tenir compte du manque de données.

L'OEHHA détermine une BMDL_{05} et non pas une BMDL_{10} et le modèle utilisé est également différent de ceux utilisés par l'US EPA/OMS et l'ATSDR. L'OEHHA utilise les mêmes facteurs d'incertitude que l'US EPA/OMS et l'ATSDR excepté celui prenant en compte le manque de données car il estime que cette incertitude est couverte par l'utilisation d'une BMDL_{05} . L'utilisation de la BMD dans le cas présent est difficilement justifiable du fait du nombre de valeurs utilisables pour la modélisation cependant l'utilisation du LOAEL de 50 ppm ($1,1 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$) aurait donné un résultat du même ordre de grandeur.

Généralement, dans le calcul de la benchmark dose, la détermination d'une BMDL_{10} est préférée et l'application d'un facteur de 3 par l'US EPA et l'ATSDR pour tenir compte du manque de données semble justifiée. Par conséquent, la construction de la valeur déterminée par l'OEHHA n'est pas retenue. La construction des valeurs de l'US EPA/OMS et de l'ATSDR étant très proche et satisfaisante, l'INERIS propose de retenir ces deux valeurs.

La faible relation dose réponse (effet critique observé uniquement pour les deux plus fortes doses) conduit à attribuer un indice de confiance modéré à cette valeur.

Indice de confiance : moyen

VTR sans seuil

- **Inhalation**

US EPA

L'US EPA a établi un ERU, de $2,4.10^{-3} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$ pour une exposition par inhalation au béryllium et ses composés (US EPA (IRIS), 1998).

Cette valeur est établie à partir d'une étude épidémiologique chez une cohorte de 3 055 hommes employés dans une usine de traitement du béryllium pendant une durée moyenne de 7,2 mois (entre les années 1942 et 1967) (Wagoner *et al.*, 1980). Les travailleurs étaient exposés à de l'oxyde de béryllium à des concentrations estimées par le NIOSH de 100 à 1 000 $\mu\text{g.m}^{-3}$. L'effet critique retenu dans cette étude est l'augmentation de l'incidence des cancers des poumons. La dose critique est déterminée après ajustement à la durée d'exposition (8 h/24 h et 240 j/365 j) et en tenant compte des taux de cancers du poumon aux Etats-Unis ainsi que des expositions au tabac.

L'US EPA indique que cette valeur ne doit pas être utilisée si la concentration en béryllium dans l'air excède 4 $\mu\text{g.m}^{-3}$.

OEHHA

L'OEHHA a établi un ERU_i de $2,4 \cdot 10^{-3} (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$ pour une exposition par inhalation au béryllium et ses composés ((OEHHA, 2011)).

Cette valeur est basée à partir de la même étude épidémiologique que celle retenue par l'US EPA (Wagoner et al., 1980). La construction de cette valeur est identique à celle de l'US EPA.

CHOIX DE L'INERIS

L'INERIS propose de retenir la valeur proposée par l'US EPA et l'OEHHA de $2,4 \cdot 10^{-3} (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$ pour une exposition chronique par inhalation au béryllium et ses composés.

Pour les expositions chroniques par inhalation, les VTR sans seuil existantes proposées par l'US EPA et l'OEHHA sont identiques. Elles sont établies à partir de l'étude épidémiologique de Wagoner *et al.* (1980) réalisée sur une population de travailleurs dans laquelle une augmentation de l'incidence des cancers du poumon est observée. La dose est déterminée par un ajustement à la durée d'exposition. Après prise en compte des expositions au tabac, le risque de mort par cancer est estimé. La construction de ces valeurs étant satisfaisante, l'INERIS propose de retenir ces deux valeurs.

L'étude source présente certaines limitations (données historiques de cancer du poumon sous-estimées, co-expositions potentielles, durées moyennes d'exposition faibles, niveaux d'exposition très élevés et dans une fourchette très large, la métrologie d'exposition a été faite dans des usines autres que celles étudiées...), il est ainsi attribué un indice de confiance faible à cette valeur.

Indice de confiance : faible

BIBLIOGRAPHIE

ATSDR (2002) - Toxicological Profiles for Beryllium - MRL. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, GA: U.S department of Health and Human Services, Public Health Services. <http://www.atsdr.cdc.gov/toxpro2.html>.

Kreiss K., Mroz M.M., Newman L.S., Martyny J. and Zhen B. (1996) - Machining risk of beryllium disease and sensitization with median exposures below 2 micrograms/m³. *Am J Ind Med*, **30**, 1, 16-25.

Morgareidge K., Cox G.E. and Gallo M.A. (1976) - Chronic feeding studies with beryllium in dogs. Food and Drug Research Laboratories, Inc. Submitted to the Aluminium Compagny of America, Alcan Research and Development, Ltd., Kawecki-Berylco Industries, Inc., and Brush-Wellman, Inc.

OEHHA (2008) - Determination of Noncancer Chronic Reference Exposure Levels - Beryllium and beryllium compounds. Office of Environmental Health Hazard Assessment. http://oehha.ca.gov/air/hot_spots/2008/AppendixD3_final.pdf#page=35.

OEHHA (2011) - Chemical-specific summaries of the information used to derive unit risk and cancer potency values - Beryllium and beryllium compounds. Office of Environmental Health Hazard Assessment. http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/AppendixB.pdf.

OMS (2009) - Beryllium in drinking-water. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality. World Health Organization.

US EPA (IRIS) (1998) - Beryllium and compounds. <http://www.epa.gov/iris/subst/0012.htm>.

Wagoner J.K., Infante P.F. and Bayliss D.L. (1980) - Beryllium: an etiologic agent in the induction of lung cancer, nonneoplastic respiratory disease, and heart disease among industrially exposed workers. *Environ Res*, **21**, 1, 15-34.