

RAPPORT D'ÉTUDE //2009  
N°DRC-09-101897-15718A

**ANDRA – TACHE 3 OPTION  
SEUILS DE TOXICITE AIGUË  
BERYLLIUM**

**Be**

**Juin 2010**



# Seuils de Toxicité aiguë

## Béryllium

INERIS

Direction des Risques Chroniques

Pôle VIVA « Dangers et Impact sur le Vivant »

Unité ETSC « Expertise et Evaluations en Toxicologie »

Client: ANDRA

Liste des personnes ayant participé à l'étude : Jean-Martin VINCENT, Sylvie  
TISSOT

DRC-09-101897-15718A

## PREAMBULE

Le présent rapport a été établi sur la base des informations fournies à l'INERIS, des données (scientifiques ou techniques) disponibles et objectives et de la réglementation en vigueur.

La responsabilité de l'INERIS ne pourra être engagée si les informations qui lui ont été communiquées sont incomplètes ou erronées.

Les avis, recommandations, préconisations ou équivalent qui seraient portés par l'INERIS dans le cadre des prestations qui lui sont confiées, peuvent aider à la prise de décision. Etant donné la mission qui incombe à l'INERIS de par son décret de création, l'INERIS n'intervient pas dans la prise de décision proprement dite. La responsabilité de l'INERIS ne peut donc se substituer à celle du décideur.

Le destinataire utilisera les résultats inclus dans le présent rapport intégralement ou sinon de manière objective. Son utilisation sous forme d'extraits ou de notes de synthèse sera faite sous la seule et entière responsabilité du destinataire. Il en est de même pour toute modification qui y serait apportée.

L'INERIS dégage toute responsabilité pour chaque utilisation du rapport en dehors de la destination de la prestation.

	<b>Rédaction</b>	<b>Vérification</b>	<b>Approbation</b>
<b>NOM</b>	VINCENT Jean-Martin	TISSOT Sylvie	THYBAUD Eric
<b>Qualité</b>	Ingénieur à l'Unité « Expertise et Evaluations en Toxicologie »	Responsable de l'Unité « Expertise et Evaluations en Toxicologie »	Responsable du pôle « Dangers et Impact sur le Vivant »
<b>Visa</b>			

## TABLE DES MATIÈRES

<b>1. RESUME.....</b>	<b>6</b>
<b>2. GLOSSAIRE.....</b>	<b>8</b>
<b>3. INTRODUCTION .....</b>	<b>9</b>
<b>4. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES .....</b>	<b>11</b>
<b>5. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L’HOMME .....</b>	<b>12</b>
5.1 Données épidémiocliniques .....	12
5.2 Données expérimentales chez les Volontaires Sains.....	12
<b>6. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L’ANIMAL .....</b>	<b>13</b>
6.1 Etude des effets létaux.....	13
6.2 Etude des effets non létaux.....	13
<b>7. ANALYSE DES DONNEES DE TOXICITE .....</b>	<b>17</b>
7.1 Analyse des données de mortalité .....	17
7.2 Analyse des effets non létaux .....	17
<b>8. REVUE DES RESULTATS.....</b>	<b>19</b>
8.1 Extrapolation des données expérimentales de l'animal à l'homme .....	19
8.2 Seuils d'effets létaux chez l'homme.....	19
8.3 Seuils des effets irréversibles.....	19
8.4 Seuils des effets réversibles.....	19
8.5 Seuil de perception.....	20
<b>9. CONCLUSION.....</b>	<b>21</b>
<b>10. REFERENCES .....</b>	<b>22</b>
<b>11. LISTE DES ANNEXES .....</b>	<b>23</b>

## 1. RESUME

Dans le cadre de la prévention des risques liés à des émissions accidentelles dans l'atmosphère de substances chimiques dangereuses, les gestionnaires de risques souhaitent disposer de seuils de toxicité aiguë qui seront le plus souvent utilisés associés à des scénarios d'accidents pour des études de dangers et pour l'élaboration de plans d'urgence.

Les définitions de ces seuils de toxicité ont été actées le 20 août 2003, entre les représentants de l'Administration, de l'INERIS et de l'Industrie Chimique et sont reprises dans la méthodologie révisée de décembre 2007.

Dans ce contexte, l'ANDRA a demandé à l'INERIS de lui proposer des **seuils des effets létaux significatifs** (SELS), des "**seuils des premiers effets létaux**" (SPEL), des "**seuils des effets irréversibles**" (SEI), des "**seuils des effets réversibles**" (SER) et un "**seuil de perception**" (SP) pour le béryllium.

Ceci est l'objet du présent rapport élaboré par un groupe d'experts toxicologues qui, compte tenu des connaissances, a défini les seuils suivants :

### ◆ **Seuils d'effets létaux significatifs**

Les données de la littérature ne sont pas suffisantes pour déterminer des seuils des effets létaux significatifs pour le béryllium.

### ◆ **Seuils des premiers effets létaux**

Les données de la littérature ne sont pas suffisantes pour déterminer des seuils des premiers effets létaux pour le béryllium.

### ◆ **Seuils d'effets irréversibles**

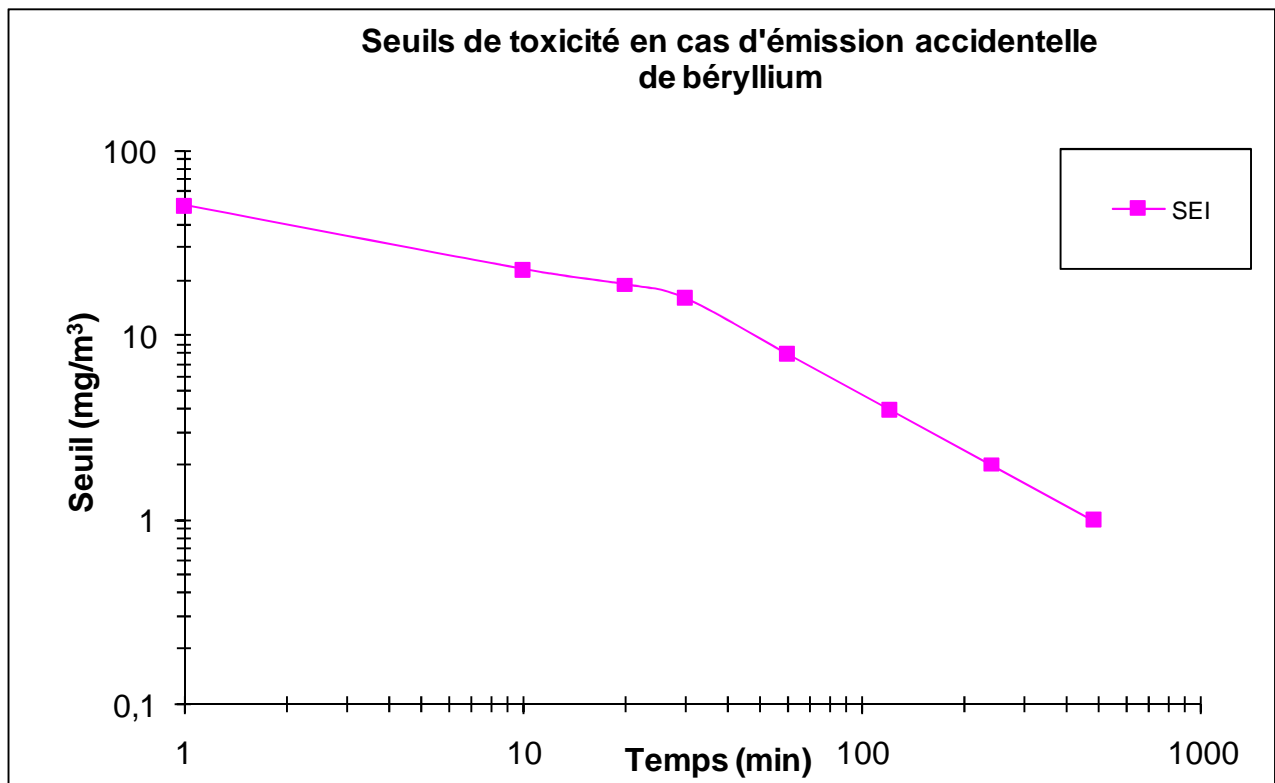
TEMPS (min)	SEI
	mg/m <sup>3</sup>
1	51
10	23
20	19
30	16
60	8
120	4
240	2
480	1

◆ **Seuils d'effets réversibles**

Les données de la littérature ne sont pas suffisantes pour déterminer des seuils des effets réversibles pour le béryllium.

◆ **Seuil de perception**

Aucun seuil de perception n'a été déterminé.



**Graphe récapitulatif des seuils de toxicité aiguë**

## **2. GLOSSAIRE**

ATP	: Adaptation au Progrès Technique
CLP	: Directive « Classification, Labelling and Packaging »
IDLH	: Immediately Dangerous to Life or Health
NOAEC	: No Observed Adverse Effect Concentration
POD	: Point of Departure



### 3. INTRODUCTION

Dans le cadre de la prévention des risques liés à des émissions accidentelles dans l'atmosphère de substances chimiques dangereuses, les gestionnaires de risques souhaitent disposer de seuils de toxicité aiguë qui seront le plus souvent utilisés associés à des scénarios d'accidents pour des études de dangers et pour l'élaboration de plans d'urgence.

Les définitions des seuils de toxicité ont été actées le 20 août 2003, au sein du groupe d'experts toxicologues composé de représentants et d'experts toxicologues du Ministère de l'Ecologie, du Développement et de l'Aménagement Durables et du Ministère de la Santé, de la Famille et des Personnes Handicapées, de l'INERIS, de l'INRS, de l'IRSN, de Centres Hospitalo-Universitaires et de l'Industrie et sont reprises dans la méthodologie révisée de décembre 2007.

Trois types d'effets toxiques ont été définis :

- ✓ les "*effets létaux*" qui correspondent à la survenue de décès,
- ✓ les "*effets irréversibles*" qui correspondent à la persistance dans le temps d'une atteinte lésionnelle ou fonctionnelle, directement consécutive à une exposition,
- ✓ les "*effets réversibles*" qui correspondent à un retour à l'état de santé antérieur à l'exposition.

Les couples concentration - durée d'exposition associés à ces effets permettent de déterminer les seuils de toxicité aiguë que sont les "**seuils des effets létaux significatifs**" (SELS), les "**seuils des premiers effets létaux**" (SPEL), les "**seuils des effets irréversibles**" (SEI), les "**seuils des effets réversibles**" (SER) et le "**seuil de perception**" (SP).

- ✓ le « **seuil des effets létaux significatifs** » (SELS) correspond à la concentration dans l'air, pour une durée d'exposition donnée, au dessus de laquelle on pourrait observer 5% de mortalité au sein de la population exposée.
- ✓ le « **seuil des premiers effets létaux** » (SPEL) correspond à la concentration dans l'air, pour une durée d'exposition donnée, au dessus de laquelle on pourrait observer 1% de mortalité au sein de la population exposée.
- ✓ le « **seuil des effets irréversibles** » (SEI) correspond à la concentration dans l'air, pour une durée d'exposition donnée, au dessus de laquelle des effets irréversibles pourraient apparaître au sein de la population exposée.
- ✓ le « **seuil des effets réversibles** » (SER) correspond à la concentration dans l'air, pour une durée d'exposition donnée, au dessus de laquelle la population exposée pourrait présenter des effets réversibles.
- ✓ le « **seuil de perception** » (SP) correspond à la concentration dans l'air entraînant la détection sensorielle de la substance chimique par la population exposée.

**NB** : *Au sein de la population exposée, les sujets "hypersensibles" ne sont pas considérés (par exemple, les insuffisants respiratoires).*

L'ANDRA a demandé à l'INERIS de lui proposer ces seuils de toxicité aiguë pour le béryllium.

Les seuils sont élaborés par un groupe d'experts toxicologues en suivant la "Méthodologie de détermination des seuils des effets létaux, des effets irréversibles, des effets réversibles et de perception lors d'émission accidentelle d'une substance chimique dans l'atmosphère qui a été adoptée le 20 novembre 2003, révisé en décembre 2007 et consultable sur le site Internet de l'INERIS ([www.ineris.fr](http://www.ineris.fr)).

Les principales caractéristiques physico-chimiques du béryllium sont rassemblées dans le tableau ci-dessous :

Paramètre	Valeur/description	Référence
Nom chimique	Béryllium	
Numéro CAS	7440-41-7	
Numéro CE	231-150-7	
Formule chimique	Be	
Etat physique (température ambiante)	Solide	
Poids moléculaire	9,01 g.mol <sup>-1</sup>	Akron University, 2009
Tension de vapeur	Négligeable à 20°C 0,00975 mmHg (1,3Pa) à 1285°C	CSST, 2005
Concentration de vapeur saturante à 20°C	Sans objet	CSST, 2005
Densité vapeur (air=1)	0,31	CSST, 2005
Solubilité (eau)	Nulle	NIOSH, 1999
Température d'ébullition	2970°C	NIOSH, 1999
Température de fusion	1287°C	NIOSH, 1999
Limite d'explosivité	Sans objet	
Conversion	Sans objet	

Le béryllium pur ne se trouve pas dans la nature. Il est présent sous forme de minerais dont principalement la bertrandite, un silicate, et le béryl, un aluminosilicate. Le béryllium est un élément à la fois dur et léger. Son utilisation sous forme de métal pur est limitée à des secteurs très spécialisés tels que l'aérospatial et le nucléaire qui ont tiré profit de ses propriétés. Ses principales utilisations sont aujourd'hui sous forme d'alliages, dont principalement des alliages de cuivre, d'aluminium et de nickel. Même à de faibles teneurs en béryllium, ces alliages ont des propriétés mécaniques, électriques et thermiques améliorées. Le béryllium est aussi un additif des alliages de magnésium, où une très faible quantité (environ 0,001 %) permet d'en réduire l'inflammabilité.

Le béryllium métallique a d'abord été utilisé comme matériau de structure des fusées et satellites, pour la fabrication de miroirs de satellites, comme modérateur de neutrons et réflecteur dans les réacteurs nucléaires, pour la fabrication de fenêtres de tubes à rayons-X et de moniteurs de radiation, pour la fabrication de supports d'optique. Le béryllium, principalement sous forme métallique et sous forme d'oxyde, est associé aux déchets radioactifs.

## **4. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES**

Aux **Etats-Unis**, l'**A.I.H.A.** (American Industrial Hygienist Association) publie des valeurs **ERPG** (Emergency Response Planning Guidelines) en cas d'émission de substances toxiques pour une exposition d'une heure.

L'**A.I.H.A.** définit trois seuils d'effets correspondant à trois niveaux : ERPG-1, ERPG-2, ERPG-3. Les définitions (en anglais) sont les suivantes :

- ✓ The **ERPG-1** is the maximum airborne concentration below which it is believed nearly all individuals could be exposed for up to 1 hour without experiencing other than mild transient adverse health effects or perceiving a clearly defined objectionable odor.
- ✓ The **ERPG-2** is the maximum airborne concentration below which it is believed nearly all individuals could be exposed for up to 1 hour without experiencing or developing irreversible or other serious health effects or symptoms that could impair their abilities to take protective actions.
- ✓ The **ERPG-3** is the maximum airborne concentration below which it is believed nearly all individuals could be exposed for up to 1 hour without experiencing or developing life-threatening health effects.

Pour le béryllium, les valeurs des ERPG (1998) sont :

- ✓ **ERPG-1** : non approprié
- ✓ **ERPG-2** : 25  $\mu\text{g.m}^{-3}$  (0,07 ppm)
- ✓ **ERPG-3** : 100  $\mu\text{g.m}^{-3}$  (0,27 ppm)

Rappel : Il existe également une valeur seuil IDLH (1987) correspondant à un niveau d'exposition maximale en milieu professionnel pour une durée de 30 minutes n'entravant pas l'évacuation des individus, ni n'induisant d'effets nocifs irréversibles. Pour le béryllium, cette valeur était initialement de 10  $\text{mg.m}^{-3}$  mais a été révisée à 4  $\text{mg.m}^{-3}$  en 1995.

### **Classement du béryllium (tableaux 3.1 et 3.2 de l'annexe III du règlement CLP)**

T+

Carc. Cat. 2, R49

T+; R26

T; R25-48/23

Xi; R36/37/38

R43

### **Classement du béryllium (annexe I du règlement (CE) No 790/2009 de la Commission Européenne du 10 août 2009 1<sup>ère</sup> ATP**

Carc. 1B	H350i
Acute Tox. 2	H330
Acute Tox. 3	H301
STOT RE 1	H372
Eye Irrit. 2	H319
STOT SE 3	H335
Skin Irrit. 2	H315
Skin Sens. 1	H317

DRC-09-101897-15718A

## 5. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'HOMME

### 5.1 DONNEES EPIDEMIOCLINIQUES

#### ✓ **Sterner et Eisenbud, 1951**

Ces auteurs citent une étude plus ancienne (Eisenbud *et al.*, 1948) au cours de laquelle il a été montré l'incidence d'une exposition aiguë à du béryllium. En effet, trois individus ont présenté une béryllose aiguë suite à l'exposition pendant 20 minutes à des concentrations de l'ordre de 400 à 650  $\mu\text{g Be.m}^{-3}$  d'après une analyse ponctuelle. Les premiers symptômes de pneumopathie aiguë sont survenus après 72 h. La quantité totale de béryllium inhalée au cours de ce bref épisode est d'approximativement 45  $\mu\text{g}$ .

### 5.2 DONNEES EXPERIMENTALES CHEZ LES VOLONTAIRES SAINS

Il n'existe pas de donnée de toxicité aiguë létale publiée dans les bases de données bibliographiques et/ou toxicologiques (OMS, IARC, US EPA, etc.).

## **6. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL**

La cotation des études selon les critères de classification de Klimisch est reportée à la suite de la présentation de l'étude (cotation "x") associée à une brève justification de la valeur de l'indice retenue.

### **6.1 ETUDE DES EFFETS LETAUX**

#### **6.1.1 CHEZ LES RONGEURS : RAT, SOURIS ET COBAYES**

Il n'existe pas de donnée de toxicité aiguë létale publiée dans les bases de données bibliographiques et/ou toxicologiques (OMS, IARC, US EPA, etc.).

#### **6.1.2 CHEZ LE LAPIN**

Il n'existe pas de donnée de toxicité aiguë létale publiée dans les bases de données bibliographiques et/ou toxicologiques (OMS, IARC, US EPA, etc.).

#### **6.1.3 CHEZ LE CHIEN**

Il n'existe pas de donnée de toxicité aiguë létale publiée dans les bases de données bibliographiques et/ou toxicologiques (OMS, IARC, US EPA, etc.).

#### **6.1.4 CHEZ LES PRIMATES NON HUMAINS**

Il n'existe pas de donnée de toxicité aiguë létale publiée dans les bases de données bibliographiques et/ou toxicologiques (OMS, IARC, US EPA, etc.).

### **6.2 ETUDE DES EFFETS NON LETAUX**

#### **6.2.1 CHEZ LES RONGEURS : RAT, SOURIS ET COBAYES**

- ✓ **Finch et al., 1994 - Cotation 2** (Etude bien documentée et en accord avec les principes scientifiques, acceptable pour l'évaluation)
  - ✓ **Espèce étudiée** : rat F344/N
  - ✓ **Conditions expérimentales**: Les rats sont exposés en nose-only à du béryllium métal, sous forme de poussières. La génération d'aérosol s'effectue en 3 étapes avec l'utilisation d'un appareil approprié (« aérosol cyclone »). Les lots de rats sont exposés à des aérosols de béryllium, de manière à obtenir une charge pulmonaire déterminée (0,4 – 2 – 10 ou 50 µg Be). 5 ou 6 rats sont euthanasiés à intervalles de temps réguliers (8, 16, 40, 90, 210 et 365 jours post-exposition), par injection intrapéritonéale de pentobarbital suivi d'une exsanguination. Les poumons et le cœur sont prélevés et pesés. Un lavage broncho-alvéolaire (LBA) est effectué. Des coupes histologiques du lobe droit du poumon sont effectuées. Les rats sont co-exposés (y compris les contrôles) avec du <sup>85</sup>Sr couplé à des particules d'aluminosilicate, et ce, afin d'étudier la clearance du béryllium.
  - ✓ **Concentrations d'exposition** : 0 – 8,6 – 4,7 – 42 – 150 mg.m<sup>-3</sup> (analytiques)

Tableau récapitulatif des concentrations d'exposition

Charge pulmonaire cible ( $\mu\text{g}$ )	Nombre de rats	Concentration massique ( $\text{mg.m}^{-3}$ )	Charge pulmonaire finale totale * ( $\mu\text{g}$ )	Temps d'exposition (min)
0 (contrôles)	34	0	0	30
0,4	34	8,6	0,32 (-0,19 ; 0,83)	14
2	34	4,7	1,8 (1,5 ; 2,1)	30
10	34	42	10 (9 ; 12)	18
50	34	150	100 (90 ; 110)	28

\* : les nombres entre parenthèses indiquent les intervalles de confiance inférieur et supérieur à 95%.

- ✓ **Temps d'exposition** : de 14 à 30 minutes
- ✓ **Temps d'observation**: 365 jours au total (sacrifices à J8, J16, J40, J90, J210 et J365)
- ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 4 à 6 mâles par concentration et par temps de sacrifice.
- ✓ **Lot témoin** : oui
- ✓ **Résultats** :

La taille des particules est en moyenne de 1,4  $\mu\text{m}$  de diamètre aérodynamique. L'exposition des rats, jusqu'à 150  $\text{mg.m}^{-3}$ , correspondant à une charge pulmonaire en particules de béryllium métallique de 100  $\mu\text{g}$ , n'a pas induit de mortalité, ni de signes cliniques observables reliés à l'exposition. Les prises de poids corporels ne sont pas affectées par l'exposition, par contre les ratios poids des poumons par rapport aux poids corporels sont augmentés à tous les temps d'observation pour des expositions correspondant à 100  $\mu\text{g}$  de charge pulmonaire.

Aucune lésion macroscopique n'a pu être observée chez tous les rats 8 et 16 jours post-exposition. Au terme de 40 jours post-exposition, 2 rats sur 6 du lot exposé à 150  $\text{mg.mg}^{-3}$  (100  $\mu\text{g}$  charge pulmonaire) présentaient des marbrures rouge sombre des poumons. A 90 jours, l'examen macroscopique révèle des lésions (multiples zones claires, disséminées sur toute la surface pleurale) chez la plupart des rats ayant une charge pulmonaire de 100  $\mu\text{g}$ , et chez certains rats dont la charge pulmonaire est de 10  $\mu\text{g}$  (exposition à 42  $\text{mg.m}^{-3}$ ). Ces zones, dont la taille et l'étendue augmentent à 210 jours et 365 jours post-exposition, sont présentes chez presque tous les rats, excepté ceux exposés à 8,6  $\text{mg.m}^{-3}$  (charge pulmonaire de 0,32  $\mu\text{g}$ ). Les rats témoins n'ont présenté aucune lésion (hormis deux rats, présentant des poumons rouges et des zones claires sur la plèvre à 365 jours post-exposition). Les autres tissus, y compris les ganglions lymphatiques associés aux poumons, sont normaux.

De la fibrose interstitielle n'a été observée que chez les rats exposés à 150  $\text{mg.m}^{-3}$ . Il a également été observé de l'inflammation chronique pulmonaire et une hyperplasie des cellules pulmonaires de type II chez les rats exposés à des concentrations supérieures à 4,7  $\text{mg.m}^{-3}$ .

Un seul rat, exposé à 4,7  $\text{mg.m}^{-3}$  a présenté au terme des 365 jours post-exposition, des cellules squameuses de carcinome.

- ✓ **Finch et al., 1998 - Cotation 2** (Etude bien documentée et en accord avec les principes scientifiques, acceptable pour l'évaluation)
  - ✓ **Espèce étudiée** : Souris C3H/HeJ
  - ✓ **Conditions expérimentales**: Les expositions ont été réalisées chez des souris âgées de  $9 \pm 1$  semaine, en condition nose-only. Chaque souris est soumise à une exposition à du  $^{85}\text{Sr}$ -particules d'aluminosilicates (pour étudier la clearance du béryllium) et à du béryllium métal sous forme d'aérosols.
  - ✓ **Concentrations d'exposition** : 0 - 18 - 73 - 138 - 998  $\text{mg.m}^{-3}$  (analytiques)
  - ✓ **Temps d'exposition** : 10,5 - 23 - 62 - 90 minutes
  - ✓ **Temps d'observation**: de 7 à 196 jours
  - ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 34 souris par lot, 170 femelles au total
  - ✓ **Lot témoin** : oui
  - ✓ **Résultats** : Il a été observé chez les souris exposées à  $73 \text{ mg.m}^{-3}$  une pneumonie granulomateuse à partir de 15 jours post-exposition. Aucune lésion macroscopique n'a été observée chez les souris contrôles et celles exposées à  $18 \text{ mg.m}^{-3}$ . Pour les autres lots, ces altérations ont été quantifiées de minimales à moyennes et sont caractérisées par des zones grises, au niveau de la plèvre. De la fibrose ainsi que de l'hyperplasie bronchiolaire ont été observées chez les souris exposées à  $73 \text{ mg.m}^{-3}$ , au terme de 210 jours d'observation et au terme de 40 jours chez les souris exposées à 138 et  $998 \text{ mg.m}^{-3}$ .
  
- ✓ **Haley et al., 1990 - Cotation 2** (Etude bien documentée et en accord avec les principes scientifiques, acceptable pour l'évaluation)
  - ✓ **Espèce étudiée** : Rat F344/N
  - ✓ **Conditions expérimentales**: Les rats sont exposés à des aérosols de béryllium, en nose-only. Les concentrations sont en permanence enregistrées et mesurées par un analyseur en continu.
  - ✓ **Concentrations d'exposition** :  $800 \text{ mg.m}^{-3}$  (concentration moyenne)
  - ✓ **Temps d'exposition** : 50 minutes
  - ✓ **Temps d'observation**: de 3 à 171 jours
  - ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 74 mâles et 54 mâles contrôles, 12 par lot (6 exposés et 6 contrôles)
  - ✓ **Lot témoin** : oui

- ✓ **Résultats** : l'exposition à  $800 \text{ mg.m}^{-3}$  de béryllium a induit une charge pulmonaire de  $625 \mu\text{g}$ , (valeur très élevée). Cette valeur a été choisie afin de simuler une inhalation accidentelle lors d'un accident industriel. Tous les rats exposés au béryllium ont été léthargiques, et la fréquence respiratoire a été augmentée jusqu'au 14<sup>ème</sup> jour post-exposition. Après 31 jours, les rats ne présentaient plus de signes cliniques. L'examen macroscopique a révélé au 3<sup>ème</sup> jour, des poumons foncés et gris. Au 7<sup>ème</sup>, 10<sup>ème</sup> et 14<sup>ème</sup> jour, les poumons sont bruns foncés et tachetés avec de multiples, coalescentes et irrégulières zones rouges. A partir du 59<sup>ème</sup> jour, des zones multiples et claires sont observées sur le parenchyme et sur la surface de la plèvre. 20 rats sont spontanément morts entre le 12<sup>ème</sup> et le 15<sup>ème</sup> jour post-exposition. Les poumons étaient rouges sombres et du sang était présent au niveau de la trachée et des bronches. Des fibroses interstitielle et intra-alvéolaire sont observées à partir des 7<sup>ème</sup> et 10<sup>ème</sup> jours respectivement. La fibrose est observée jusqu'au terme de la période d'observation.

### **6.2.2 CHEZ LE LAPIN**

Il n'existe pas de données de toxicité aiguë non létales publiées dans les bases de données bibliographiques et/ou toxicologiques (OMS, IARC, US EPA, etc.).

### **6.2.3 CHEZ LE CHIEN**

Il n'existe pas de données de toxicité aiguë non létales publiées dans les bases de données bibliographiques et/ou toxicologiques (OMS, IARC, US EPA, etc.).

### **6.2.4 CHEZ LES PRIMATES NON HUMAINS**

Il n'existe pas de données de toxicité aiguë non létales publiées dans les bases de données bibliographiques et/ou toxicologiques (OMS, IARC, US EPA, etc.).



## 7. ANALYSE DES DONNEES DE TOXICITE

### 7.1 ANALYSE DES DONNEES DE MORTALITE

#### 7.1.1 ETUDES QUALITATIVES

Aucune étude répondant à des critères de qualité pertinents correspondant aux conditions d'exposition accidentelle (espèces, conditions expérimentales) et de résultats n'est disponible dans la littérature.

### 7.2 ANALYSE DES EFFETS NON LETAUX

#### 7.2.1 SYNTHÈSE DES EFFETS NON LETAUX CHEZ L'HOMME

Concentration (ppm)	Temps (min)	Effets	Référence
1,1 à 1,8	20	Pneumopathie	Sterner et Eisenbud, 1951

#### 7.2.2 SYNTHÈSE DES EFFETS NON LETAUX CHEZ L'ANIMAL

Espèce	Concentration		Temps (min)	Effets	Référence
	mg.m <sup>-3</sup>	Charge pulmonaire totale (µg)			
Rat	42	10	18 et 28	Lésions pulmonaires (zones claires, disséminées au niveau de la plèvre).	Finch <i>et al.</i> , 1994
	150	100	28	Marbrures rouge sombre au niveau des poumons (apparues à 40 jours) Lésions pulmonaires (zones claires, disséminées au niveau de la plèvre) apparues à 90 jours. Fibrose interstitielle.	
	4,7	1,8	30	Cellules squameuse de carcinome pulmonaire (1 rat).	
	800	625	50	Léthargie, poumons brun foncé, Fibrose interstitielle et intra-alvéolaire	Haley <i>et al.</i> , 1990
Souris	73 à 998	2,6 à 34	23 à 90	Fibrose et hyperplasie	Finch <i>et al.</i> ,

				épithéliale alvéolaire	1998
	73	2,6	23	Pneumonie granulomateuse	

## **8. REVUE DES RESULTATS**

### **8.1 EXTRAPOLATION DES DONNEES EXPERIMENTALES DE L'ANIMAL A L'HOMME**

Le béryllium est un composé chimique qui agit de manière locale (atteintes pulmonaires) ; il semble d'après les études disponibles, que l'homme soit plus sensible que l'animal, ce qui implique l'emploi d'un facteur d'incertitude inter-espèce de 3.

De plus, sachant que le béryllium est un aérosol solide, les particules de béryllium présentent une persistance pulmonaire impliquant l'apparition potentielle d'effets à long terme. Cette biopersistance peut être à l'origine d'une inflammation chronique plus ou moins sévère. Les phénomènes inflammatoires chroniques au niveau pulmonaire peuvent à leur tour engendrer l'obstruction des voies respiratoires voire le développement de tumeurs. A cet effet, il convient de proposer l'application d'un facteur d'incertitude global de 9 pour tenir compte de cette biopersistance.

### **8.2 SEUILS D'EFFETS LETAUX CHEZ L'HOMME**

La détermination des seuils d'effets létaux (SELS & SPEL) n'a pas été possible à la vue des études disponibles.

### **8.3 SEUILS DES EFFETS IRREVERSIBLES**

Les seuils d'effets irréversibles sont calculés à partir des résultats de l'étude de Finch *et al.*, 1994. Le POD retenu est l'apparition d'hyperplasie cellulaire qui persiste et apparaît précocement chez des rats exposés à 150 mg.m<sup>-3</sup> (charge pulmonaire : 100 µg) pendant 28 minutes. De plus de la fibrose apparaît dès 8 jours après exposition chez des rats exposés à 150 mg.m<sup>-3</sup> (la fibrose n'apparaît qu'à cette concentration, ce qui justifie l'utilisation de ce POD pour le calcul des seuils d'effets irréversibles). Les rats présentent également une inflammation chronique persistante. Un facteur d'incertitude de 9 a été utilisé pour prendre en compte la variabilité inter-espèce et la biopersistance (potentiel d'effets à plus long terme) (*cf* paragraphe §8.1).

<b>TEMPS (min)</b>	<b>SEI</b>
	<b>mg/m<sup>3</sup></b>
1	51
10	23
20	19
30	16
60	8
120	4
240	2
480	1

### **8.4 SEUILS DES EFFETS REVERSIBLES**

DRC-09-101897-15718A

Les données de la littérature ne sont pas suffisantes pour déterminer des seuils des effets réversibles pour le béryllium.

## **8.5 SEUIL DE PERCEPTION**

Aucun seuil olfactif n'est disponible dans la littérature.

## 9. CONCLUSION

### ◆ **Seuils d'effets létaux significatifs**

Les données de la littérature ne sont pas suffisantes pour déterminer des seuils des effets létaux significatifs pour le béryllium.

### ◆ **Seuils des premiers effets létaux**

Les données de la littérature ne sont pas suffisantes pour déterminer des seuils des premiers effets létaux pour le béryllium.

### ◆ **Seuils d'effets irréversibles**

TEMPS (min)	SEI
	mg/m <sup>3</sup>
1	51
10	23
20	19
30	16
60	8
120	4
240	2
480	1

### ◆ **Seuils d'effets réversibles**

Les données de la littérature ne sont pas suffisantes pour déterminer des seuils des effets réversibles pour le béryllium.

### ◆ **Seuil de perception**

Aucun seuil olfactif n'est disponible dans la littérature.

## 10. REFERENCES

**Eisenbud M., Berghout C.F. and Steadman L.T.** (1948) - Environmental studies in plants and laboratories using beryllium; the acute disease. *J Ind Hyg Toxicol*, **30**, 5, 281-285.

**Finch G.L., Haley P.J., Hoover M.D., Snipes M.B. and Cuddihy R.G.** (1994) - Responses of Rat Lungs to Low Lung Burdens of Inhaled Beryllium Metal. *Inhal Toxicol*, **6**, 3, 205-224.

**Finch G.L., Nikula K.J. and Hoover M.D.** (1998) - Dose-response relationships between inhaled beryllium metal and lung toxicity in C3H mice. *Toxicol Sci*, **42**, 1, 36-48.

**Haley P.J., Finch G.L., Hoover M.D. and Cuddihy R.G.** (1990) - The Acute Toxicity of Inhaled Beryllium Metal in Rats. *Fundam Appl Toxicol*, **15**, 4, 767-778.

**Sterner J.H. and Eisenbud M.** (1951) - Epidemiology of beryllium intoxication. *A M A Arch Ind Hyg Occup Med*, **4**, 2, 123-151.

## 11. LISTE DES ANNEXES

Repère	Désignation	Nombre de pages
Annexe 1	Critères pour la cotation de Klimisch (1997)	1
Annexe 2	Tableau récapitulatif de l'incidence et de la sévérité des altérations histologiques chez des rats exposés à du béryllium (Finch <i>et al.</i> , 1994)	1

**Annexe 1**  
**Critères pour la cotation de Klimisch (1997)**

<b>Cotation</b>	<b>Catégorie de validité</b>
<b>1</b>	<b>Valide sans restriction</b>
- 1a	- Etude BPL respectant les tests standardisés (OCDE, EC, EPA, FDA, etc.)
- 1b	- Comparable à des tests standardisés ("guidelines")
- 1c	- Protocole en accord avec méthode standardisée nationale (AFNOR, DIN, etc.)
- 1d	- Protocole en accord avec d'autres méthodes standardisées scientifiquement acceptées, et suffisamment détaillé.
<b>2</b>	<b>Valide avec restriction</b>
- 2a	- Etude standardisée sans documentation détaillée
- 2b	- Etude standardisée avec restrictions acceptables
- 2c	- Comparable à une étude standardisée avec restrictions acceptables
- 2d	- Protocole en accord avec les méthodes standardisées nationales, avec restrictions acceptables
- 2e	- Etude bien documentée et en accord avec les principes scientifiques, acceptable pour l'évaluation
- 2f	- Méthode de calcul acceptée
- 2g	- Données provenant d'ouvrages de références et de collecte de données
<b>3</b>	<b>Non valide</b>
- 3a	- Document insuffisant pour l'évaluation
- 3b	- Déficiences méthodologiques significatives
- 3c	- Protocole inconcevable
<b>4</b>	<b>Non évaluable</b>
- 4a	- Résumé
- 4b	- Littérature secondaire
- 4c	- Référence originale non disponible
- 4d	- Référence originale dans un autre langage que la langage international
- 4e	- Documentation insuffisante pour l'évaluation



## Annexe 2

**Tableau récapitulatif de l'incidence et de la sévérité des altérations histologiques chez des rats exposés à du béryllium (Finch *et al.*, 1994)**

Lésion pulmonaire	Charge pulmonaire totale (µg)	Concentrations (mg.m <sup>-3</sup> )	Jours après exposition					
			8	16	40	90	210	365
Fibrose	0	0	- (0/6)	- (0/6)	- (0/6)	- (0/6)	- (0/4)	- (0/4)
	0,32	8,6	- (0/6)	- (0/6)	- (0/6)	- (0/6)	- (0/5)	- (0/5)
	1,8	4,7	- (0/6)	- (0/6)	- (0/6)	- (0/6)	- (0/5)	- (0/5)
	10	42	- (0/6)	- (0/6)	- (0/6)	- (0/6)	- (0/5)	- (0/5)
	100	150	<b>1,0 (4/6)</b>	<b>1,5 (5/6)</b>	<b>1,0 (1/6)</b>	- (0/6)	- (0/5)	<b>2,0 (1/5)</b>
Inflammation chronique	0	0	- (0/6)	- (0/6)	- (0/6)	- (0/6)	- (0/4)	- (0/4)
	0,32	8,6	- (0/6)	- (0/6)	- (0/6)	- (0/6)	- (0/5)	- (0/5)
	1,8	4,7	- (0/6)	- (0/6)	- (0/6)	- (0/6)	<b>1,0 (4/5)</b>	<b>1,0 (5/5)</b>
	10	42	<b>1,0 (1/6)</b>	- (0/6)	<b>1,5 (3/6)</b>	<b>1,5 (4/6)</b>	<b>2,0 (5/5)</b>	<b>2,0 (5/5)</b>
	100	150	<b>2,0 (6/6)</b>	<b>1,5 (3/6)</b>	<b>1,0 (3/6)</b>	<b>2,0 (6/6)</b>	<b>2,0 (5/5)</b>	<b>2,0 (5/5)</b>
Hyperplasie des cellules de type II	0	0	- (0/6)	- (0/6)	- (0/6)	- (0/6)	- (0/4)	- (0/4)
	0,32	8,6	- (0/6)	- (0/6)	- (0/6)	- (0/6)	- (0/5)	- (0/5)
	1,8	4,7	- (0/6)	- (0/6)	- (0/6)	- (0/6)	<b>1,0 (4/5)</b>	<b>1,0 (5/5)</b>
	10	42	- (0/6)	- (0/6)	<b>1,0 (1/6)</b>	<b>1,0 (4/6)</b>	<b>2,0 (5/5)</b>	<b>2,0 (5/5)</b>
	100	150	<b>1,0 (2/6)</b>	<b>1,0 (1/6)</b>	<b>1,0 (1/6)</b>	<b>1,0 (5/6)</b>	<b>2,0 (5/5)</b>	<b>2,0 (5/5)</b>

Pour chaque rat, la sévérité des lésions est évaluée sur une échelle de 0 à 4 (0 = non observé ; 1 = minimum ; 2 = faible ; 3 = modéré ; 4 = fort). Pour chaque lot, le score moyen pour tous les rats ayant présenté les lésions est calculé et arrondi à 0,5 le plus proche. L'incidence est indiquée entre parenthèses.