

NICKEL ET SES COMPOSES

AVERTISSEMENT AU LECTEUR

Du fait d'une toxicité différente des composés du nickel, il appartient à l'utilisateur de définir le contexte le plus adapté à sa situation et de juger de l'adéquation des valeurs rapportées en fonction de sa connaissance historique et géographique du site.

De nombreux composés du nickel existent et ils ne peuvent être tous cités de manière exhaustive. Seuls les principaux composés sont rapportés ci-dessous.

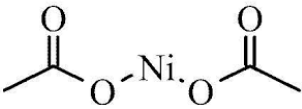
Ces derniers peuvent être regroupés en fonction de leur solubilité :

- les composés très solubles dans l'eau : le chlorure de nickel, le sulfate de nickel, le nitrate de nickel, l'acétate de nickel et,
- les composés peu solubles dans l'eau : l'oxyde de nickel et le sous sulfure de nickel.

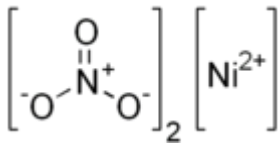
Les composés très solubles dans l'eau présentant une toxicité similaire, ces derniers sont considérés dans ce document sous l'appellation « nickel et composés ». En revanche, l'oxyde de nickel présentant une faible solubilité et le sous sulfure de nickel, des atomes de soufre, ces deux substances sont considérées de façon indépendante.

IDENTIFICATION DE LA SUBSTANCE : PRINCIPAUX COMPOSES DU NICKEL

Substance chimique	nickel
Autres dénominations/synonymes	
Numéro CAS	7440-02-0
Formule moléculaire	Ni
Structure moléculaire	

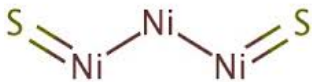
Substance chimique	acétate de nickel
Autres dénominations/synonymes	
Numéro CAS	373-02-4
Formule moléculaire	Ni(CH ₃ CO ₂) ₂
Structure moléculaire	

Substance chimique	chlorure de nickel
Autres dénominations/synonymes	
Numéro CAS	7718-54-9
Formule moléculaire	NiCl ₂
Structure moléculaire	

Substance chimique	nitrate de nickel
Autres dénominations/synonymes	
Numéro CAS	13138-45-9
Formule moléculaire	Ni(NO ₃) ₂
Structure moléculaire	

Substance chimique	sulfate de nickel
Autres dénominations/synonymes	
Numéro CAS	7786-81-4
Formule moléculaire	NiSO ₄
Structure moléculaire	

Substance chimique	oxyde de nickel
Autres dénominations/synonymes	
Numéro CAS	1313-99-1
Formule moléculaire	NiO
Structure moléculaire	

Substance chimique	sous sulfure de nickel
Autres dénominations/synonymes	
Numéro CAS	12035-72-2
Formule moléculaire	Ni ₃ S ₂
Structure moléculaire	

VTR RETENUES

Substances chimiques	Type d'effet	Voie d'exposition	Facteur d'incertitude	Valeur de référence	Source, Année de révision
Nickel et composés solubles Nickel métal	Effets à seuil	Inhalation (subchronique)	30	MRL = 0,2 µg.m ⁻³	ATSDR, 2005
		Inhalation (chronique)	30	MRL = 0,09 µg.m ⁻³	ATSDR, 2005
		Orale (chronique)	100	REL = 0,0028 mg Ni.kg ⁻¹ .j ⁻¹	EFSA, 2015
	Effets sans seuil	Inhalation (chronique)	-	ERU _i = 2,6.10 ⁻⁴ (µg.m ⁻³) ⁻¹	OEHHA, 2011
Oxyde de nickel (11099-02-8)	Effets à seuil	Inhalation (chronique)	100	REL = 0,02 µg Ni.m ⁻³	OEHHA, 2012
Sous sulfure de nickel (12035-72-2)	Effets à seuil	Inhalation (chronique)	1000	CA = 0,018 µg Ni.m ⁻³	Santé Canada, 2010
	Effets sans seuil	Inhalation (chronique)	-	ERU _i = 4,8.10 ⁻⁴ (µg.m ⁻³) ⁻¹	US EPA, 1991b

PRINCIPALES ÉTUDES

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

Effets à seuil

- **Inhalation**

Exposition aiguë

Graham et al. (1978)

Espèce étudiée : Souris.

Sexe et nombre d'animaux par lot : 16/sexe/groupe.

Voie d'exposition : inhalation.

Substance - forme chimique : dichlorure de nickel, aérosols (particules inférieures à 3 µm)

Temps et fréquence d'exposition : exposition unique de 2 heures.

Concentrations d'exposition : 0 - 100 - 250 - 375 - 490 µg Ni.m⁻³.

Protocole : une suspension d'érythrocytes de mouton est administrée par voie intrapéritonéale deux heures après l'exposition par inhalation. La production d'anticorps en réponse aux érythrocytes de mouton est observée jusqu'à 4 jours après l'exposition.

Lot témoin : oui.

Résultats / effets observés : une inhibition dose dépendante de la production d'anticorps anti-érythrocytes de mouton a été observée 24 heures après l'exposition à partir de la dose de 250 µg Ni.m⁻³.

Dose critique : une NOAEC de 100 µg Ni.m⁻³ est déterminée pour l'inhibition de la production d'anticorps anti-érythrocytes de mouton.

Qualité de l'étude : 2, les méthodes utilisées pour l'exposition des animaux ainsi que le dosage de la production d'anticorps anti-érythrocytes de mouton ne sont pas précisées et seuls les effets immunologiques ont été observés.

Exposition subchronique

NTP (1996a)

Espèce étudiée : Rats.

Sexe et nombre d'animaux par lot : 10 /sexe/groupe.

Voie d'exposition : inhalation.

Substance - forme chimique : sulfate de nickel hexahydraté, aérosols (particules de 2,5 µm)

Temps et fréquence d'exposition : 6 h/jour, 5 j/semaine, pendant 13 semaines.

Concentrations d'exposition : 0 - 0,12 - 0,25 - 0,5 - 1 et 2 mg.m⁻³ de sulfate de nickel hexahydraté soit 0 - 0,03 - 0,06 - 0,11 - 0,22 et 0,44 mg Ni.m⁻³.

Protocole : au cours de l'étude, l'évolution du poids corporel est suivie, des observations cliniques sont réalisées, de même que les éventuelles modifications hématologiques ou du poids des organes des animaux. Des examens microscopiques sont réalisés sur tous les organes. Le diamètre moyen aérodynamique des particules est de 2,5 µm pour la plus faible concentration testée, 2,24 µm pour l'intermédiaire et 2,25 µm pour la plus forte concentration.

Lot témoin : oui.

Résultats / effets observés : au cours de l'étude un des rats exposés à des concentrations de 0,44 mg Ni.m⁻³ est mort. Les poids corporels des animaux exposés n'ont pas été significativement différents de ceux du lot témoin et aucun effet clinique n'a été observé. Une augmentation dose dépendante significative de l'incidence et de la sévérité des lésions pulmonaires inflammatoires a été constatée pour toutes les concentrations à partir de 0,11 mg Ni.m⁻³ (infiltrats interstitiels, macrophages alvéolaires, inflammation chronique caractérisée par un léger épaissement des cloisons alvéolaires). Une hyperplasie lymphoïde des ganglions lymphatiques bronchiques et/ou médiastinaux est constatée chez les mâles exposés à 0,11 mg Ni.m⁻³ et plus. Une atrophie de l'épithélium olfactif et une hyperplasie de l'épithélium alvéolaire sont observées chez les mâles et les femelles exposés à 0,11 - 0,22 - 0,44 mg Ni.m⁻³, et chez les femelles exposées à 0,06 mg Ni.m⁻³.

Dose critique : en se basant sur les effets observés à la concentration de 0,06 mg Ni.m⁻³ (atrophie de l'épithélium olfactif et une hyperplasie de l'épithélium alvéolaire), une NOAEC de 0,03 mg Ni.m⁻³ est déterminée.

Qualité de l'étude : 1 (étude de bonne qualité suivant un protocole proche de celui des lignes directrices OCDE et réalisée selon les Bonnes Pratiques de Laboratoire).

Benson et al. (1990)

Espèce étudiée : Rats et souris.

Sexe et nombre d'animaux par lot : 10/groupe.

Voie d'exposition : inhalation.

Substance - forme chimique : sous sulfure de nickel, aérosols (particules de 2,4 µm).

Temps et fréquence d'exposition : 6 h/jour, 5 j/semaine, pendant 13 semaines.

Concentrations d'exposition : 0 - 0,11 - 0,22 - 0,44 - 0,88 et 1,8 mg Ni.m⁻³

Lot témoin : oui.

Protocole : Un examen clinique est réalisé quotidiennement ainsi qu'un examen macroscopique (poumons, foie, reins, testicules, cerveau, thymus) au sacrifice des animaux complété par un examen microscopique en cas de lésion. La morphologie, le nombre, la mobilité des spermatozoïdes sont analysés ainsi qu'une cytologie vaginale.

Résultats / effets observés : chez les rats, des modifications histologiques au niveau des poumons ont été observées pour toutes les concentrations telles qu'une inflammation chronique, une fibrose et une hyperplasie alvéolaire. Une augmentation du poids des poumons a également été constatée. Les mêmes effets sont observés chez les souris à partir de la concentration de 0,22 mg Ni.m⁻³.

Dose critique : Une LOEC (rats) et une NOEC (souris) de 0,1 mg Ni.m⁻³ de nickel ont été déterminées pour les effets pulmonaires.

Qualité de l'étude : 1 (étude de bonne qualité réalisée selon un protocole semblable à celui des lignes directrices de l'OCDE).

Dunnick et al., (1989)

Espèce étudiée : Rats et souris.

Sexe et nombre d'animaux par lot : 10/groupe.

Voie d'exposition : inhalation.

Substance - forme chimique : sulfate de nickel hexahydraté, aérosols (particules de 2,4 µm).

Temps et fréquence d'exposition : 6 h/jour, 5 j/semaine, pendant 13 semaines.

Concentrations d'exposition : 0 - 0,02 - 0,05 - 0,1 - 0,2 et 0,4 mg Ni.m⁻³

Lot témoin : oui.

Protocole : Un examen clinique est réalisé quotidiennement ainsi qu'un examen macroscopique (poumons, foie, reins, testicules, cerveau, thymus) au sacrifice des animaux complété par un examen microscopique en cas de lésion. La morphologie, le nombre, la mobilité des spermatozoïdes sont analysés ainsi qu'une cytologie vaginale.

Résultats / effets observés : chez les rats, des modifications histologiques nasales et pulmonaires ont été observées pour toutes les concentrations telles qu'une inflammation chronique, une hyperplasie alvéolaire et une atrophie de l'épithélium olfactif. Une augmentation du poids des poumons a également été constatée. Les mêmes effets sont observés chez les souris à partir de la concentration de 0,05 mg Ni.m⁻³.

Dose critique : Une LOEC (rats) et une NOEC (souris) de 0,02 mg Ni.m⁻³ de nickel ont été déterminées pour les effets pulmonaires.

Qualité de l'étude : 1 (étude de bonne qualité réalisée selon un protocole semblable à celui des lignes directrices de l'OCDE).

Exposition chronique

NTP (1996b)

Espèce étudiée : Rats.

Sexe et nombre d'animaux par lot : 53-55 /sexe/groupe.

Voie d'exposition : inhalation.

Substance - forme chimique : sulfate de nickel hexahydraté, aérosols (particules de 2,5 µm).

Temps et fréquence d'exposition : 6 h/jour, 5 j/semaine, pendant 2 ans.

Concentrations d'exposition : 0 - 0,12 - 0,25 et 0,5 mg.m⁻³ de sulfate de nickel hexahydraté soit 0 - 0,03 - 0,06 et 0,11 mg Ni.m⁻³.

Protocole : au cours de l'étude, des observations cliniques sont réalisées, l'évolution du poids corporel est suivie, de même que les éventuelles modifications hématologiques ou du poids des organes des animaux. Des examens microscopiques sont réalisés sur tous les organes. Le diamètre moyen aérodynamique des particules est de 2,5 µm pour la plus faible concentration testée, 2,24 µm pour l'intermédiaire et 2,25 µm pour la plus forte concentration.

Lot témoin : oui.

Résultats / effets observés : aucun effet n'est observé au niveau des poids corporels, du taux de survie ou de la survenue de signes cliniques. Le seul changement lié au traitement se situe au niveau du tractus respiratoire. Une inflammation chronique des poumons est observée, ainsi qu'une hyperplasie avec infiltration des macrophages alvéolaires, une protéinose alvéolaire et une fibrose, pour les deux plus fortes doses testées (respectivement 91 et 98 animaux atteints sur 106, contre seulement 28 chez les témoins et 24 à la plus faible dose). L'inflammation se caractérise par une accumulation, plus ou moins prononcée, de macrophages, neutrophiles et débris cellulaires à l'intérieur des espaces alvéolaires. Pour la plus forte dose, une augmentation significative de l'incidence des hyperplasies des ganglions lymphatiques bronchiques et une atrophie de l'épithélium olfactif apparaissent.

Dose critique : en se basant sur les effets respiratoires observés pour les deux plus fortes doses testées (inflammation chronique pulmonaire, fibrose, hyperplasie des ganglions lymphatiques et atrophie de l'épithélium olfactif), la NOAEC peut être fixée à 0,03 mg Ni/m³.

Qualité de l'étude : 1 (étude de bonne qualité suivant un protocole proche de celui des lignes directrices OCDE et réalisée selon les Bonnes Pratiques de Laboratoire).

NTP (1996c)

Espèce étudiée : Souris.

Sexe et nombre d'animaux par lot : 74 à 79/sexe/groupe.

Voie d'exposition : inhalation.

Substance - forme chimique : oxyde de nickel hexahydraté, aérosols (particules de 2,8 µm)

Temps et fréquence d'exposition : 6 h/jour, 5 j/semaine, pendant 2 ans.

Concentrations d'exposition : 0 - 1,25 - 2,5 et 5 mg.m⁻³ d'oxyde de nickel soit 0 - 1 - 2 et 4 mg Ni.m⁻³.

Lot témoin : oui.

Protocole : au cours de l'étude, l'évolution du poids corporel est suivie, de même que les éventuelles modifications hématologiques ou du poids des organes des animaux, et des observations cliniques sont réalisées. Des examens microscopiques sont de plus réalisés sur tous les organes. Le diamètre moyen aérodynamique des particules est de 2,8 µm.

Résultats / effets observés : en plus des effets cancérigènes de l'oxyde de nickel, des lésions non cancéreuses ont aussi été observées au niveau des poumons : bronchiolisation, protéinose alvéolaire, inflammation alvéolaire pour tous les groupes, dont la sévérité augmente avec la dose d'exposition, hyperplasie épithéliale alvéolaire. Une hyperplasie lymphoïde est observée chez les mâles exposés à 2 et 4 mg Ni.m⁻³ et chez tous les groupes de femelles. Les poids corporels moyens des femelles exposées à 4 mg Ni.m⁻³ étaient légèrement inférieurs à ceux des témoins au cours de la deuxième année de l'étude.

Dose critique : les effets étant observés pour toutes les doses testées, aucune NOAEC ne peut être déterminée. Une LOAEC est donc fixée à 0,5 mg Ni.m⁻³.

Qualité de l'étude : 1 (étude de bonne qualité suivant un protocole proche de celui des lignes directrices OCDE et réalisée selon les Bonnes Pratiques de Laboratoire).

Camner et Johansson (1992) ; Curstedt et al. (1983) ; Johansson et al. (1983) ; Lundborg et Camner (1981)

Espèce étudiée : Lapins.

Sexe et nombre d'animaux par lot : 4-8/groupe.

Voie d'exposition : inhalation.

Substance - forme chimique : nickel métal, aérosols (particules de 1 µm).

Temps et fréquence d'exposition : 6 h/jour, 5 j/semaine, pendant 1 à 8 mois.

Concentrations d'exposition : environ 0,1 mg Ni.m⁻³ sous forme de nickel métal.

Lot témoin : non.

Protocole : un examen microscopique pulmonaire est réalisé ainsi qu'une analyse lipidique du lavage bronchoalvéolaire.

Résultats / effets observés : l'exposition au nickel induit de légères modifications de la morphologie et de la fonction des cellules alvéolaires (augmentation de la densité et du nombre des cellules alvéolaires de type II), une augmentation des concentrations en phosphatidylcholines disaturées dans le poumon et de la production de surfactant.

Dose critique : une LOAEC de 0,1 mg Ni.m⁻³ est déterminée pour les effets pulmonaires.

Qualité de l'étude : 3, les concentrations d'exposition ne sont pas clairement détaillées, absence de lot témoin, méthodes analytiques non précisées, sexe non précisé, faible nombre d'animaux.

Spiegelberg et al. (1984)

Espèce étudiée : Rats.

Sexe et nombre d'animaux par lot : 12/groupe.

Voie d'exposition : inhalation.

Substance - forme chimique : oxyde de nickel, aérosols (particules de 0,4 µm).

Temps et fréquence d'exposition : exposition continue pendant 4 mois.

Concentrations d'exposition : 0 - 0,025 - 0,15 mg Ni.m⁻³.

Lot témoin : oui.

Protocole : La réponse du système immunitaire humoral est testée en injectant par voie intrapéritonéale une suspension d'érythrocytes de mouton à la fin de la période d'exposition. Les rats sont sacrifiés 5 jours après, le sang et la rate sont collectés. La production d'anticorps en réponse aux érythrocytes de mouton est également déterminée. A la fin de l'exposition, les macrophages alvéolaires sont isolés à partir de lavages bronchoalvéolaires. L'activité phagocytaire est ensuite mesurée et les cellules subissent un examen microscopique.

Résultats / effets observés : des effets sur le système immunitaire humoral sont observés notamment une inhibition de la production d'anticorps en réponse aux érythrocytes de mouton, une augmentation du nombre de granulocytes, de lymphocytes alvéolaires et de macrophages alvéolaires multinucléés.

Dose critique : une LOAEC de 0,025 mg Ni.m⁻³ est déterminée pour les effets immunitaires au niveau pulmonaire.

Qualité de l'étude : 1.

- **Voie orale**

Nielsen et al. (1999)

Type d'étude : étude sur des volontaires.

Lieu d'étude : Danemark.

Nombre de personnes étudiées : 20 femmes appariées sur l'âge (20 à 65 ans) sensibilisées au nickel, présentant de l'eczéma sur les mains lié à une exposition au nickel.

Voie d'exposition : eau de boisson.

Niveau d'exposition / formes chimiques : dose unique de 12 µg Ni.kg⁻¹.

Groupe témoin : oui, 20 femmes (19 à 69 ans) et présentant de l'eczéma sur les mains mais non lié au nickel.

Symptômes observés : aggravation d'eczéma existant.

Méthode développée dans l'étude : les femmes appartenant aux deux groupes ont bu la solution contenant 12 µg Ni.kg⁻¹ le matin (précédé de 12 heures de jeûne) et ont ensuite été maintenues à jeun pendant 4 heures. Des échantillons d'urine et de sang ont été prélevés à intervalles réguliers afin de suivre l'absorption et l'élimination du nickel. En parallèle, l'aggravation ou non de l'eczéma pré existant est observée.

Résultats de l'étude : la moitié des femmes sensibilisées au nickel présente une exacerbation de leur eczéma après l'ingestion de l'eau. Dans le groupe témoin, aucune modification n'est observée.

Qualité de l'étude : 2, les volontaires ont été exposées à une dose unique.

Ambrose et al. (1976)

Espèce étudiée : Rats.

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

Voie d'exposition : orale, via la nourriture.

Temps et fréquence d'exposition : tous les jours, pendant 2 ans.

Doses d'exposition : 0 - 100 - 1 000 - 2 500 ppm de nickel sous forme de sulfate de nickel soit 0 - 5 - 50 et 125 mg Ni.kg⁻¹.j⁻¹.

Lot témoin : oui.

Résultats / effet(s) observé(s) : les animaux exposés aux deux plus fortes doses (50 et 125 mg Ni.kg⁻¹.j⁻¹) présentent une diminution du poids corporel significative à partir de la 26^{ème} semaine pour les femelles et au bout d'un an pour les mâles. Cette diminution du poids s'accompagne d'une augmentation du poids du cœur et d'une diminution du poids du foie, par rapport au poids corporel. Aucun effet n'est mis en évidence pour la plus faible dose testée. La très grande majorité des examens histopathologiques réalisés sont négatifs et donc non retenus comme effet critique par les auteurs.

Dose critique : en se basant sur la diminution du poids des animaux exposés aux deux plus fortes doses, le NOAEL peut être fixé à 5 mg Ni.kg⁻¹.j⁻¹.

Qualité de l'étude : 2, au cours de cette étude, une forte mortalité des animaux a été observée et ce, même chez les témoins. L'interprétation de ces résultats pouvait donc être remise en cause mais d'autres auteurs (ABC, 1986) ont aussi déterminé un NOAEL de 5 mg.kg⁻¹.j⁻¹, confirmant les résultats d'Ambrose *et al.* (1976).

NiPERA (2000) ; SLI (2000b)

Espèce étudiée : rats Sprague Dawley.

Sexe et nombre d'animaux par lot : 28/sexe/groupe.

Voie d'exposition : orale, par gavage.

Temps et fréquence d'exposition : tous les jours, 10 semaines avant l'accouplement, pendant la gestation et jusqu'au 21^{ème} jour postnatal.

Doses d'exposition : 0 - 0,22 - 0,56 - 1,12 - 2,23 mg Ni.kg⁻¹.j⁻¹, sous forme de sulfate de nickel hexahydraté.

Protocole : étude de reprotoxicité sur deux générations. Les rats de la génération parent-F₀ ont été exposés 10 semaines avant l'accouplement, pendant la gestation et jusqu'au 21^{ème} jour postnatal. La génération descendance-F₁ a été exposée *in utero* et pendant la lactation par exposition de la mère puis par gavage du 22^{ème} jour postnatal jusqu'au 92^{ème} jour postnatal.

Lot témoin : oui.

Résultats / effet(s) observé(s) : Aucun effet sur la viabilité et la croissance de la descendance F₂ n'a été observé. Des différences statistiquement significatives ont été observées chez les animaux de la génération F₀ : diminution du poids du foie chez les mâles pour des doses élevées, diminution du poids du cerveau chez les femelles recevant des doses moyennes, et une augmentation du poids du foie chez les femelles pour des doses supérieures ou égales à 0,56 mg Ni.kg⁻¹.j⁻¹. Les auteurs n'ont pas considéré ces effets comme toxicologiquement significatifs. Chez les animaux exposés à la plus forte dose une mortalité précoce de la descendance F₁ a été observée. Les rapports entre le nombre de nouveau-nés morts sur le nombre total de nouveau-nés dans les groupes témoins et recevant une dose de 2,23 mg Ni.kg⁻¹.j⁻¹ sont respectivement de 2,2 (témoins) et 4,2.

Dose critique : en se basant sur la mortalité précoce de la descendance chez les animaux exposés à la plus forte dose, le LOAEL peut être fixé à 2,23 mg Ni.kg⁻¹.j⁻¹ et le NOAEL à 1,12 mg Ni.kg⁻¹.j⁻¹.

Qualité de l'étude : 2, aucune information n'est disponible sur les mesures analytiques des concentrations d'exposition.

SLI (2000a)

Espèce étudiée : rats Sprague Dawley.

Sexe et nombre d'animaux par lot : 8/sexe/groupe.

Voie d'exposition : orale, par gavage.

Temps et fréquence d'exposition : tous les jours, deux semaines avant l'accouplement jusqu'à la fin de la gestation.

Doses d'exposition : 0 - 2,2 - 4,4 - 6,6 - 11 - 17 mg Ni.kg⁻¹.j⁻¹, sous forme de sulfate de nickel hexahydraté.

Protocole : étude de reprotoxicité sur une génération. Les rats de la génération parent-F₀ ont été exposés 14 jours avant l'accouplement, pendant la gestation et jusqu'à la fin de la gestation.

Lot témoin : oui

Résultats / effet(s) observé(s) : Une augmentation significative du nombre de portées présentant des pertes post-implantations a été observée. Le nombre de portée présentant des pertes post-implantations pour les doses de 0 - 2,2 - 4,4 - 6,6 - 11 - 17 mg Ni.kg⁻¹.j⁻¹, est respectivement de 2/8, 5/8, 6/8, 6/7, 7/7 et 8/8. Le nombre de petits morts au jour 0 de lactation a été augmenté de façon significative dans toutes les concentrations d'exposition à l'exception de la dose de 11 mg Ni.kg⁻¹.j⁻¹ (1/128, 12/100, 10/106, 10/92, 4/89 et 23/80 pour des doses respectives de 0 - 2,2 - 4,4 - 6,6 - 11 - 17 mg Ni.kg⁻¹.j⁻¹). Aucun effet sur la survie des petits pendant la lactation et plusieurs semaines après le sevrage n'a été observé. Aucun effet sur les parents n'a été observé.

Dose critique : en se basant sur les pertes post-implantations, le LOAEL peut être fixé à 2,2 mg Ni.kg⁻¹.j⁻¹. Un NOAEL de 17 mg Ni.kg⁻¹.j⁻¹ est également déterminé pour la toxicité chez les parents.

Qualité de l'étude : 2, aucune information n'est disponible sur les mesures analytiques des concentrations d'exposition.

Smith et al. (1993)

Espèce étudiée : rats femelles Long Evans.

Sexe et nombre d'animaux par lot : 34/groupe.

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

Temps et fréquence d'exposition : tous les jours, 11 semaines avant l'accouplement puis pendant deux périodes successives d'accouplement, gestation et lactation.

Doses d'exposition : 0 - 1,3 - 6,8 - 31,6 mg Ni.kg⁻¹.j⁻¹, sous forme de chlorure de nickel.

Protocole : étude de reprotoxicité sur deux générations. Les rats ont été exposés pendant 11 semaines avant l'accouplement puis pendant deux périodes successives d'accouplement, gestation et lactation.

Lot témoin : oui.

Résultats / effet(s) observé(s) : une diminution statistiquement significative du poids corporel a été observée chez les rats exposés aux concentrations de 6,8 et 31,6 mg Ni.kg⁻¹.j⁻¹. Le poids à la naissance et le gain de poids n'ont pas été altérés chez la descendance (excepté chez les mâles pour la plus forte dose). Les rapports entre le nombre de nouveau-nés morts sur le nombre total de nouveau-nés, dans les groupes témoin et exposés, montrent une augmentation significative de la mortalité précoce par rapport au lot témoin quelle que soit la dose. Aucun effet significatif sur la consommation alimentaire et les signes cliniques n'a été observé.

Dose critique : en se basant sur la mortalité précoce de la descendance chez les animaux exposés, un LOAEL de 1,3 mg Ni.kg⁻¹.j⁻¹ a été déterminé.

Qualité de l'étude : 2, aucune information n'est disponible sur les mesures analytiques des concentrations d'exposition.

Effets sans seuil

L'OMS, l'US EPA, l'OEHHA et Santé Canada ont établi des VTR pour les effets cancérigènes sans seuil suite à une exposition par inhalation au nickel et ses composés, aux poussières de raffinerie de nickel et au sous sulfure de nickel. Ces organismes se basent sur plusieurs études épidémiologiques de cancérogenèse, réalisées sur des travailleurs (raffinerie de nickel, usine d'agglomérés, fabrique d'alliages,...) (Anderson *et al.*, 1996 ; Andersen *et al.*, 1992 ; Chovil *et al.*, 1981 ; Enterline et Marsh, 1982 ; Magnus *et al.*, 1982 ; Peto *et al.*, 1984 ; Roberts *et al.*, 1983 ; Muir *et al.*, 1984 ; Doll *et al.*, 1990). Ces études sont résumées ci-après.

• Inhalation

Andersen (1992) ; Andersen *et al.* (1996)

Type d'étude : étude de cohorte rétrospective.

Lieu d'étude : Norvège.

Nombre de personnes étudiées : 379 travailleurs de raffinerie de nickel ayant travaillé au moins pendant 3 ans entre 1916 et 1940 et 4 385 travailleurs de raffinerie de nickel ayant travaillé au moins un an entre 1946 et 1983. Les données concernant le tabagisme des travailleurs sont disponibles pour 95 % de la cohorte.

Voie d'exposition : air ambiant.

Niveaux d'exposition / forme chimiques : faible de 0,1 à 0,4 mg.m⁻³ par an ; moyen de 0,5 à 1,9 mg.m⁻³ par an ; élevé de 2 à 8 mg.m⁻³ par an et très élevé > 8 mg.m⁻³ par an. Les analyses ont uniquement été réalisées pour le nickel total, les formes chimiques ne sont donc pas connues.

Durée d'exposition : de 1953 à 1993.

Groupe témoin : oui.

Symptômes observés : décès suite à un cancer des poumons ou un cancer nasal.

Méthode développée dans l'étude : détermination de ratio d'incidence standardisé ou SIR, de risque relatif RR par standardisation indirecte et régression de Poisson.

Résultats de l'étude : durant l'étude, 203 nouveaux cas de cancer des poumons ont été recensés, contre les 68 attendus, correspondant à un SIR de 3 (95 % IC : 2,6-3,4). De même, 32 cas de cancer nasal ont été répertoriés contre 1,6 attendus en conditions normales, soit un SIR de 18 (95 % IC : 12-25). La régression de Poisson réalisée a permis de déterminer un excès de risque pour le cancer des poumons, en association à l'exposition à des formes solubles de nickel, de 3, de même qu'un effet multiplicatif du tabagisme. En effet, le RR pour les travailleurs exposés n'ayant jamais fumé est de 1,1 (95 % IC : 0,2-5,1) contre 5,1 (95 % IC : 1,3-20,5) pour les travailleurs ayant fumé.

Qualité de l'étude : 1.

Chovil *et al.* (1981) ; Doll *et al.* (1990) ; Muir *et al.* (1984) ; Roberts *et al.* (1983)

Type d'étude : étude de cohorte rétrospective.

Lieu d'étude : Ontario (Etats-Unis).

Nombre de personnes étudiées : 495 travailleurs exposés à de fortes concentrations en nickel, travaillant dans une usine d'agglomérés de l'INCO (International Nickel Company). Les données concernant le tabagisme des travailleurs ne sont pas disponibles.

Voie d'exposition : air ambiant.

Niveaux d'exposition / forme chimiques : 400 mg.m⁻³ en 1950, 100 mg.m⁻³ jusqu'en 1958 soit une moyenne de 158 mg.m⁻³ avant 1952 et 73 mg.m⁻³ après 1952. Les formes chimiques majoritairement représentées sont l'oxyde de nickel, le sous sulfure de nickel et le nickel métallique.

Durée d'exposition : au moins cinq ans d'exposition entre 1948 et 1963, travailleurs ensuite suivis de 1963 à 1978.

Groupe témoin : oui.

Symptômes observés : décès suite à un cancer des poumons.

Méthode développée dans l'étude : détermination de ratio de mortalité standardisé ou SMR.

Résultats de l'étude : sur les 495 travailleurs de l'usine concernée, 85 décès ont été recensés dont 37 à la suite d'un cancer des poumons. Le SMR correspondant est de 8,71 (90 % IC : 6,49 – 11,45) soit un excès de risque relatif de 1,4.

Qualité de l'étude : 2, seule étude avec des données d'exposition mesurées pendant la période de l'étude mais les données concernant le tabagisme des travailleurs ne sont pas disponibles.

Enterline et Marsh (1982)

Type d'étude : étude de cohorte rétrospective.

Lieu d'étude : Virginie (Etats-Unis).

Nombre de personnes étudiées : 1 855 employés par INCO dans une raffinerie de nickel ou une fabrique d'alliages à Huntington. 266 travailleurs de la raffinerie ont été retenus.

Voie d'exposition : air ambiant.

Niveaux d'exposition / forme chimiques : 0,01 à 5 mg.m⁻³, principalement sous forme d'oxyde de nickel.

Durée d'exposition : au moins un an d'exposition avant 1948 et jusqu'en 1977.

Groupe témoin : oui.

Symptômes observés : décès suite à un cancer des poumons.

Méthode développée dans l'étude : détermination de ratio de mortalité standardisé ou SMR.

Résultats de l'étude : sur les 266 travailleurs de la raffinerie de nickel, 113 décès ont été recensés dont 8 à la suite d'un cancer des poumons. Le SMR correspondant est de 1,12 (90 % IC : 0,56 – 2,02), pour les travailleurs exposés pendant au moins vingt années, soit un excès de risque relatif de 8,5.

Qualité de l'étude : 3, facteurs confondants non pris en compte.

Magnus et al. (1982)

Type d'étude : étude de cohorte rétrospective.

Lieu d'étude : Norvège.

Nombre de personnes étudiées : 2 247 salariés d'une raffinerie de nickel. Les données concernant le tabagisme des travailleurs sont disponibles pour 97 % de la cohorte.

Voie d'exposition : air ambiant.

Niveaux d'exposition / forme chimiques : 3 à 35 mg Ni.m⁻³ (estimé à partir de l'étude de Peto *et al.*, 1984). Aucune donnée disponible sur les formes physiques de nickel.

Durée d'exposition : au moins trois années d'exposition avant 1969 puis suivi jusqu'en 1979 (10 années minimum requises).

Groupe témoin : oui.

Symptômes observés : décès suite à un cancer des poumons.

Méthode développée dans l'étude : détermination de ratio de mortalité standardisé ou SMR.

Résultats de l'étude : 82 salariés sont décédés des suites d'un cancer des poumons, correspondant à un SMR de 3,73 (90 % IC : 3,08-4,48), soit un excès de risque relatif de 1,3.

ICNCM a ensuite réalisé un suivi de cette cohorte jusqu'en 1984 : 77 cas de décès suite à un cancer des poumons ont alors été recensés, correspondant à un SMR de 2,62 (90 % IC : 2,15-3,16) et 3 morts suite à un cancer nasal (contre 0,66 attendus) ont été répertoriés (Doll *et al.*, 1990).

Qualité de l'étude : 3, pas de données d'exposition au nickel provenant de cette usine.

Peto et al. (1984)

Type d'étude : étude de cohorte rétrospective.

Lieu d'étude : Pays de Galle.

Nombre de personnes étudiées : 967 travailleurs d'une raffinerie de nickel ont été retenus. Les données concernant le tabagisme des travailleurs ne sont pas disponibles.

Voie d'exposition : air ambiant.

Niveaux d'exposition / forme chimiques : 3 à 35 mg Ni.m⁻³. Aucune donnée disponible sur les formes physiques de nickel.

Durée d'exposition : depuis 1910.

Groupe témoin : oui.

Symptômes observés : décès suite à un cancer des poumons ou un cancer nasal.

Méthode développée dans l'étude : les employés ont été répartis en deux groupes (faible et forte exposition) en fonction du nombre d'années passées aux fours ou aux aires de travail.

Résultats de l'étude : 145 salariés sont morts des suites d'un cancer des poumons. Le SMR du groupe regroupant les travailleurs faiblement exposés est 3,7 alors que celui des travailleurs fortement exposés est de 14.

ICNCM a ensuite réalisé un suivi de cette cohorte jusqu'en 1984 : 172 personnes sont décédées d'un cancer des poumons (SMR = 3,93 ; 90 % IC : 3,45-6,60) et 74 d'un cancer nasal. Cette cohorte est la seule dans laquelle un excès de risque significatif pour les décès par cancer nasal est observé, en même temps qu'un excès de risque de mortalité par cancer des poumons.

Qualité de l'étude : 3, niveaux d'exposition estimés *a posteriori*, aucune mesure disponible pour la période concernée par l'étude de la cohorte, absence de données concernant le tabagisme des travailleurs.

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.

Pour le nickel et ses composés, la classification harmonisée de l'Union européenne (CE, 2008) concernant la cancérogénicité, la mutagénicité et la reproduction est rapportée ci-après :

- nickel (7440-02-0) : Carc. 2, H351
- nickel tétracarbonyle (13463-39-3) : Carc. 2, H351 ; Repr. 1B, H360D
- acétate de nickel (373-02-4) : Muta. 2, H341 ; Carc. 1A, H350 ; Repr. 1B, H360D
- chlorure de nickel (7718-54-9) : Muta. 2, H341 ; Carc. 1A, H350 ; Repr. 1B, H360D
- nitrate de nickel (13138-45-9) : Muta. 2, H341 ; Carc. 1A, H350 ; Repr. 1B, H360D
- oxyde de nickel (1313-99-1) : Carc. 1A, H350
- sulfate de nickel (7786-81-4) : Muta. 2, H341 ; Carc. 1A, H350 ; Repr. 1B, H360D
- sous sulfure de nickel (12035-72-2) : Muta. 2, H341 ; Carc. 1A, H350

Les composés du nickel sont classés par l'IARC dans le groupe 1 et le nickel métallique est classé dans le groupe 2B (CIRC, 2012).

Le sous sulfure de nickel et les poussières de raffinerie de nickel sont classés par l'US EPA dans la classe A (substances cancérogènes pour l'homme) (US EPA (IRIS), 1991a, 1991b) et le nickel tétracarbonyle dans la classe B2 (substances probablement cancérogènes pour l'homme) (US EPA (IRIS), 1996).

D'après la classification harmonisée de l'Union Européenne des composés du nickel, il apparaît clairement que les substances suivantes sont cancérogènes et mutagènes et doivent donc être considérées comme à effet sans seuil : acétate de nickel, chlorure de nickel, nitrate de nickel, sulfate de nickel et sous sulfure de nickel.

En ce qui concerne le nickel et ses autres composés, bien que l'Union Européenne ne les a pas classé comme mutagène, l'OMS considère que le nickel et ses composés doivent être considérés comme des substances à effet sans seuil (OMS, 2000).

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE RÉFÉRENCE ET CHOIX DE VTR

Substances chimiques (n°CAS)	Valeur de référence	Source, Année de révision
EFFETS A SEUIL		
<i>Inhalation (aiguë)</i>		
Nickel et composés	REL (1 h) = $2.10^{-1} \mu\text{g.m}^{-3}$	OEHHA (2012)
	REL (8 h) = $6.10^{-2} \mu\text{g.m}^{-3}$	OEHHA (2012)
<i>Inhalation (subchronique)</i>		
Nickel et composés	MRL = $2.10^{-1} \mu\text{g.m}^{-3}$	ATSDR (2005)
<i>Inhalation (chronique)</i>		
Nickel et composés	MRL = $9.10^{-2} \mu\text{g.m}^{-3}$	ATSDR (2005)
	REL = $1,4.10^{-2} \mu\text{g.m}^{-3}$	OEHHA (2012)
	CTA = $5.10^{-2} \mu\text{g.m}^{-3}$	RIVM (2001)
Sulfate de nickel	CA = $3,5.10^{-3} \mu\text{g.m}^{-3}$	Santé Canada (1996)
Nickel métal	CA = $1,8.10^{-2} \mu\text{g.m}^{-3}$	Santé Canada (1996)
Oxyde de nickel	CA = $2.10^{-2} \mu\text{g.m}^{-3}$	Santé Canada (1996)
	REL = $2.10^{-2} \mu\text{g.m}^{-3}$	OEHHA (2012)
Sous sulfure de nickel	CA = $1,8.10^{-2} \mu\text{g.m}^{-3}$	Santé Canada (1996)
Orale (chronique)		
Nickel et composés	REL = $1,1.10^{-2} \text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$	OEHHA (2012)
	RfD = $2.10^{-2} \text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$	US EPA (IRIS) (1996)
	TDI = $5.10^{-2} \text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$	RIVM (2001)
	TDI = $1,2.10^{-2} \text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$	OMS (2007)
	DJA = $1,1.10^{-2} \text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$	Santé Canada (2010)
	TDI = $2,8.10^{-3} \text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$	EFSA (2015)
EFFETS SANS SEUIL		
<i>Inhalation (chronique)</i>		
Nickel et composés	ERU _i = $2,6.10^{-4} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$	OEHHA (2011)
Nickel	ERU _i = $3,8.10^{-4} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$	OMS (2000)
Nickel soluble	ERU _i = $0,71.10^{-3} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$	Santé Canada (1996)
Nickel oxyde/sulfure/soluble	ERU _i = $1,3.10^{-3} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$	Santé Canada (1996)
Poussières de raffinerie de nickel	ERU _i = $2,4.10^{-4} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$	US EPA (IRIS) (1991a)
Sous sulfure de nickel	ERU _i = $4,8.10^{-4} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$	US EPA (IRIS) (1991b)

Justification scientifique des valeurs toxicologiques de référence

VTR à seuil

Les composés du nickel peuvent être regroupés en fonction de leur solubilité :

- les composés très solubles dans l'eau : le chlorure de nickel, le sulfate de nickel, le nitrate de nickel, l'acétate de nickel et,
- les composés peu solubles dans l'eau : l'oxyde de nickel et le sous sulfure de nickel.

Les composés très solubles dans l'eau présentant une toxicité similaire, ces derniers sont regroupés sous l'appellation « nickel et composés » et une VTR unique peut être proposée pour ces composés. En revanche, l'oxyde de nickel présentant une faible solubilité et le sous sulfure de nickel, des atomes de soufre, ces deux substances sont considérées de façon indépendante.

- **Inhalation**

Exposition aiguë

- **Nickel et composés**

- **OEHHA**

L'OEHHA (2012) propose un REL de 0,2 µg Ni.m⁻³ pour une exposition aiguë de 1 heure par inhalation au nickel et ses composés (excepté le nickel carbonyle).

Cette valeur a été établie à partir d'une étude chez des souris exposées à 0 - 100 - 250 - 375 - 490 µg.m⁻³ de nickel sous forme dichlorure de nickel (aérosols, particules inférieures à 3 µm) pendant 2 heures (Graham *et al.*, 1978). Une inhibition de la production d'anticorps en réponse à des érythrocytes de mouton a été observée 24 heures après l'exposition. Une relation dose-réponse est constatée et une BMCL de 165 µg Ni.m⁻³ a été déterminée. Un ajustement temporel pour une durée d'exposition de 1 heure a été réalisé en utilisant la loi de Haber : $C^n \times T = K$ avec $n = 2$, d'où une BMCL de 233 µg Ni.m⁻³.

Facteur d'incertitude : un facteur total de 1 000 a été appliqué correspondant à un facteur de 3 pour l'incertitude associée au niveau de réponse de la BMCL, un facteur de 10 pour l'extrapolation de données animales à l'homme, un facteur de 30 pour la variabilité au sein de la population humaine afin de prendre en compte la sensibilité accrue des enfants (3 pour les différences pharmacodynamiques et 10 pour les différences pharmacocinétiques).

Calcul : $233 \mu\text{g Ni.m}^{-3} \times 1/1\ 000 = 0,233 \mu\text{g Ni.m}^{-3}$ (arrondi à 0,2 µg Ni.m⁻³)

L'OEHHA (2012) propose un REL de 6.10⁻² µg Ni.m⁻³ pour une exposition aiguë de 8 heures par inhalation au nickel et ses composés.

Cette valeur a été établie à partir d'études chez des rats mâles et femelles exposés à des concentrations de 0,12 à 2 mg.m⁻³ de nickel sous forme de sulfate de nickel hexahydraté (soit de 0,03 à 0,44 mg Ni.m⁻³), 6,2 heures par jour, 5 jours par semaine, pendant 13 semaines (NTP, 1996a). Une NOAEC de 30 µg Ni.m⁻³ pour une exposition de 13 semaines a été déterminée pour les effets pulmonaires (hyperplasie de l'épithélium alvéolaire). Afin de prendre en compte les différences de dépôt pulmonaire entre le rat et l'homme, un facteur d'ajustement dosimétrique (DAF) de 0,264 a été utilisé. Ce DAF a été déterminé à l'aide du modèle *Multiple Path Particle Dosimetry* (MPPD2) en intégrant les paramètres suivants : diamètre moyen des particules de 2,5 µm, écart type géométrique de 2,38 µm, densité 2,07 g.cm⁻³. Un ajustement a également été réalisé pour tenir compte d'une exposition continue. Une NOAEC équivalente pour l'homme de 5,65 µg Ni.m⁻³ a donc été déterminée ($30 \mu\text{g Ni/m}^3 \times 0,264 \times 5/7$ jours/semaine).

Facteur d'incertitude : un facteur total de 100 a été appliqué correspondant à un facteur de 3 pour l'extrapolation de données animales à l'homme et un facteur de 30 pour la variabilité au sein de la population humaine afin de prendre en compte la sensibilité accrue des enfants (10 pour les différences pharmacodynamiques et 3 pour les différences pharmacocinétiques).

Calcul : $5,65 \mu\text{g Ni}\cdot\text{m}^{-3} \times 1/100 = 0,0565 \mu\text{g Ni}\cdot\text{m}^{-3}$ (arrondi à $0,06 \mu\text{g Ni}\cdot\text{m}^{-3}$)

➤ **CHOIX DE L'INERIS**

- Exposition aiguë par inhalation (1 heure)

L'INERIS propose de ne pas retenir la valeur de $0,2 \mu\text{g Ni}\cdot\text{m}^{-3}$ pour une exposition aiguë de 1 heure par inhalation au nickel et ses composés (excepté le nickel carbonyle).

L'OEHHA (2012) propose une valeur pour une exposition aiguë de 1 heure par inhalation basée sur la réponse immunitaire à des érythrocytes de mouton. Dans l'étude de Graham *et. al* (1978) seuls les effets immunologiques ont été observés. Aucune autre analyse, telle que celle de l'appareil respiratoire, n'a été réalisée. Il n'est donc pas possible d'assurer que l'effet critique retenu permette également de couvrir les effets pulmonaires. Ainsi, sur la base de ces éléments, l'INERIS propose de ne pas retenir cette valeur.

- Exposition aiguë par inhalation (8 heure)

La valeur déterminée pour une exposition de 8 heures n'est pas retenue par l'INERIS.

L'OEHHA (2012) propose une valeur pour une exposition aiguë de 8 heures par inhalation basée sur les effets pulmonaires. Cette valeur est basée sur une étude subchronique de 13 semaines. Les effets observés au bout d'une exposition de 13 semaines (hyperplasie alvéolaire) ne semblent pas pertinents pour une exposition de 8 heures. Ainsi, sur la base de ces éléments, l'INERIS propose de ne pas retenir cette valeur.

Exposition sub-chronique

❖ **Nickel et composés**

➤ **ATSDR**

L'ATSDR propose un MRL de $0,2 \mu\text{g Ni}\cdot\text{m}^{-3}$ pour une exposition sub-chronique par inhalation au nickel et ses composés (2005).

Cette valeur a été établie à partir d'une étude réalisée chez des rats F344 mâles et femelles (10 animaux par sexe et par concentration), exposés à 0 - 0,03 - 0,06 - 0,11 - 0,22 et 0,44 mg Ni.m⁻³ sous forme de sulfate de nickel hexahydraté (diamètre aérodynamique médian en masse = 1,81 - 3,08 μm), 6 heures par jour, 5 jours par semaine, pendant 13 semaines (NTP, 1996a). Une hyperplasie de l'épithélium alvéolaire associée à une légère accumulation de macrophages observée entre 0,06 et 0,11 mg Ni.m⁻³ n'a pas été considérée par les auteurs comme un effet néfaste. En revanche, des infiltrats interstitiels ont été observés chez les mâles exposés à 0,11 mg Ni.m⁻³, ainsi qu'une inflammation chronique caractérisée par un léger épaissement des cloisons alvéolaires. Une NOAEC de 0,06 mg Ni.m⁻³ a donc été déterminée pour les effets inflammatoires. Pour tenir compte d'une exposition continue, cette valeur a été ajustée à $0,011 \text{ mg Ni}\cdot\text{m}^{-3}$ ($0,06 \text{ mg Ni}\cdot\text{m}^{-3} \times 6\text{h}/24\text{h} \times 5\text{j}/7\text{j}$). Pour tenir compte des différences de dépôt pulmonaire entre le rat et l'homme, un facteur « *regional deposited dose ratio* (RDDR) » de 0,474 a été utilisé, ce qui conduit à une NOAEC_{HEC} (*human equivalent concentration*) de $0,0052 \text{ mg Ni}\cdot\text{m}^{-3}$. Ce RDDR a été déterminé à partir d'un logiciel de l'US EPA intégrant les paramètres suivants : diamètre moyen des particules 2,11 μm (déviation standard sigma g de 2,7), poids des rates par défaut 0,124 kg, volume minute 101,3 mL et surface pulmonaire 0,34 m².

Facteur d'incertitude : un facteur total de 30 a été appliqué correspondant à un facteur de 10 pour la variabilité au sein de la population humaine et un facteur de 3 pour les différences pharmacodynamiques entre l'animal et l'homme (les différences pharmacocinétiques ayant été prises en compte par le facteur RDDR).

Calcul : $0,0052 \text{ mg Ni.m}^{-3} \times 1/30 = 0,000173 \text{ mg Ni.m}^{-3}$ (arrondi à $0,2 \text{ } \mu\text{g Ni.m}^{-3}$)

➤ **CHOIX DE L'INERIS**

L'INERIS propose de retenir la valeur de $0,2 \text{ } \mu\text{g Ni.m}^{-3}$ pour une exposition sub-chronique par inhalation au nickel et ses composés.

L'ATSDR (2005) est le seul organisme à proposer une valeur pour une exposition sub-chronique par inhalation. Cette valeur est établie à partir d'une étude de qualité satisfaisante réalisée chez les rats exposés au sulfate de nickel hexahydraté pendant 13 semaines (NTP, 1996a). Un facteur d'incertitude global de 30 a été utilisé correspondant à un facteur intra-espèces de 10 et un facteur inter-espèces de 3 pour prendre en compte les différences pharmacodynamiques entre l'animal et l'homme (les différences pharmacocinétiques étant déjà prises en compte par l'application du facteur RDDR). Les facteurs d'incertitude appliqués sont donc adaptés. Cette valeur est la seule disponible pour une exposition subchronique et sa construction est satisfaisante, elle est donc retenue.

Cette valeur est retenue par l'INERIS

L'étude source est de qualité satisfaisante et les facteurs d'incertitude appliqués sont adaptés.

Indice de confiance : élevé

Exposition chronique

❖ **Nickel et ses composés solubles**

➤ **ATSDR**

L'ATSDR propose un MRL de $9.10^{-2} \text{ } \mu\text{g Ni.m}^{-3}$ pour une exposition chronique par inhalation au nickel (2005).

Cette valeur a été établie à partir d'une étude chez des rats F344 mâles et femelles exposés à 0 - 0,03 - 0,06 et 0,11 mg Ni.m^{-3} sous forme de sulfate de nickel hexahydraté (diamètre aérodynamique médian en masse = 2,24 - 2,50 μm), 6 heures par jour, 5 jours par semaine, pendant 2 ans (NTP, 1996b). Des lésions pulmonaires caractérisées par une inflammation chronique, une hyperplasie avec infiltration des macrophages alvéolaires, une protéinose alvéolaire et une fibrose ont été constatées aux concentrations de 0,06 et 0,11 mg Ni.m^{-3} . Une NOAEC de 0,03 mg Ni.m^{-3} a été définie pour les effets pulmonaires (inflammation chronique, fibrose pulmonaire). Pour tenir compte d'une exposition continue, cette valeur a été ajustée à 0,0054 mg Ni.m^{-3} ($0,03 \text{ mg Ni.m}^{-3} \times 6\text{h}/24\text{h} \times 5\text{j}/7\text{j}$). Pour tenir compte des différences de dépôt pulmonaire entre le rat et l'homme, un facteur « *regional deposited dose ratio* (RDDR) » de 0,506 a été utilisé, ce qui conduit à un NOAEC_{HEC} (*human equivalent concentration*) de 0,0027 mg Ni.m^{-3} . Ce RDDR a été déterminé à partir d'un logiciel de l'US EPA intégrant les paramètres suivants : diamètre moyen des particules 2,5 μm (déviatoin standard sigma g de 2,38), poids des rates par défaut 0,229 kg, volume minute 167,3 mL, surface pulmonaire 0,34 m^2 .

Facteur d'incertitude : un facteur total de 30 a été appliqué correspondant à un facteur de 10 pour la variabilité au sein de la population humaine, et un facteur de 3 pour les différences pharmacodynamiques entre l'animal et l'homme (les différences pharmacocinétiques ayant été prises en compte par le facteur RDDR).

Calcul : $0,0027 \text{ mg Ni.m}^{-3} \times 1/30 = 9.10^{-5} \text{ mg Ni.m}^{-3}$

➤ **OEHHA**

L'OEHHA (2012) propose un REL de $1,4 \cdot 10^{-2} \mu\text{g Ni}\cdot\text{m}^{-3}$ pour une exposition chronique par inhalation au nickel et ses composés (excepté l'oxyde de nickel).

Cette valeur a été établie à partir de la même étude réalisée chez des rats F344/N exposés à du sulfate de nickel hexahydraté par inhalation 6 heures par jour, 5 jours par semaine, pendant 104 semaines (NTP, 1996b). L'OEHHA a conclu que les résultats de cette étude réalisée avec du nickel hexahydraté et la VTR qui en dérive étaient applicables au nickel et ses composés (solubles) à l'exception de l'oxyde de nickel.

Pour les effets sur les poumons (protéinoase alvéolaire), une BMCL_{05} de $30,5 \mu\text{g Ni}\cdot\text{m}^{-3}$ a été déterminée, soit une valeur de $5,4 \mu\text{g Ni}\cdot\text{m}^{-3}$ pour tenir compte d'une exposition continue ($30,5 \mu\text{g Ni}\cdot\text{m}^{-3} \times 5\text{j}/7\text{j} \times 6\text{h}/24\text{h}$).

Afin de prendre en compte les différences de dépôt pulmonaire entre le rat et l'homme, un facteur d'ajustement dosimétrique (DAF) de 0,26 a été utilisé par l'OEHHA, ce qui conduit à une BMCL_{05} équivalente chez l'homme de $1,4 \mu\text{g Ni}\cdot\text{m}^{-3}$. Ce DAF a été déterminé à l'aide du modèle *Multiple Path Particle Dosimetry* (MPPD2) en intégrant les paramètres suivants : diamètre moyen des particules de $2,5 \mu\text{m}$, écart type géométrique de $2,38 \mu\text{m}$, densité $2,07 \text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$.

Facteur d'incertitude : un facteur total de 90 (arrondi à 100) a été appliqué correspondant à un facteur de 3 pour l'extrapolation de données animales à l'homme et un facteur de 30 pour la variabilité au sein de la population humaine afin de prendre en compte la sensibilité accrue des enfants (10 pour les différences pharmacodynamiques et 3 pour les différences pharmacocinétiques).

Calcul : $1,4 \mu\text{g Ni}\cdot\text{m}^{-3} \times 1/100 = 0,014 \mu\text{g Ni}\cdot\text{m}^{-3}$

➤ **RIVM**

Le RIVM (Baars et al., 2001) propose une CTA de $5 \cdot 10^{-2} \mu\text{g Ni}\cdot\text{m}^{-3}$ pour une exposition chronique par inhalation au nickel et ses composés (excepté l'oxyde de nickel).

Cette valeur a été établie à partir de la même étude réalisée chez des rats F344/N exposés à du sulfate de nickel hexahydraté par inhalation, 6 heures par jour, 5 jours par semaine, pendant 104 semaines (NTP, 1996b). Pour les effets sur les poumons, l'épithélium nasal et les ganglions lymphatiques, une NOAEC de $30 \mu\text{g Ni}\cdot\text{m}^{-3}$ a été déterminée, soit une valeur de $5,4 \mu\text{g Ni}\cdot\text{m}^{-3}$ pour tenir compte d'une exposition continue ($30 \mu\text{g Ni}\cdot\text{m}^{-3} \times 5\text{j}/7\text{j} \times 6\text{h}/24\text{h}$).

Facteur d'incertitude : Le RIVM a appliqué un facteur total de 100 correspondant à un facteur d'incertitude de 10 pour la variabilité au sein de la population humaine et un facteur de 10 pour l'extrapolation de données animales à l'homme.

Calcul : $5,4 \mu\text{g Ni}\cdot\text{m}^{-3} \times 1/100 = 0,054 \mu\text{g Ni}\cdot\text{m}^{-3}$ (arrondi à $0,05 \mu\text{g Ni}\cdot\text{m}^{-3}$)

Indice de confiance : élevé pour la VTR élaborée

➤ **CHOIX DE L'INERIS**

L'INERIS propose de retenir la valeur de $9.10^{-2} \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ pour une exposition chronique par inhalation au nickel et ses composés (hors oxyde de nickel).

Trois organismes proposent une VTR pour une exposition chronique par inhalation au nickel et ses composés (ATSDR, 2005 ; OEHHA, 2012 ; RIVM, 2001). L'OEHHA et le RIVM excluent l'oxyde de nickel des composés concernés par la VTR et l'OEHHA est le seul organisme à proposer en sus une VTR pour l'oxyde de nickel. La VTR retenue pour l'oxyde de nickel est donc préconisée dans le cas où cette forme de nickel est considérée. La qualité de cette valeur est discutée ci-après.

Les valeurs pour le nickel et ses composés sont établies à partir d'une étude chronique de bonne qualité réalisée chez des rats exposés par inhalation pendant 2 ans (NTP, 1996b) et pour le même effet critique (effets pulmonaires). L'ATSDR et le RIVM considèrent la même NOAEC de $30 \mu\text{g Ni}\cdot\text{m}^{-3}$ et l'OEHHA détermine une BMDL₀₅ de $30,5 \mu\text{g Ni}\cdot\text{m}^{-3}$, les résultats des deux approches sont donc comparables.

La valeur du RIVM n'est pas retenue car contrairement à celle de l'ATSDR et de l'OEHHA, elle ne prend pas en compte les paramètres aérodynamiques et morphologiques permettant une extrapolation à l'homme et utilise par défaut un facteur de 10, moins abouti.

En ce qui concerne la prise en compte des différences de dépôt pulmonaire entre le rat et l'homme, l'OEHHA et l'ATSDR utilisent une approche différente. L'ATSDR détermine un facteur « regional deposited dose ratio (RDDR) » de 0,506 à partir du diamètre moyen des particules, de l'écart type, du poids des rats, du volume minute et de la surface pulmonaire. L'OEHHA détermine un facteur d'ajustement dosimétrique (DAF) de 0,26 à partir du diamètre moyen des particules, de l'écart type et de la densité des particules. Selon l'ATSDR, l'approche de l'OEHHA ne permet pas de prendre en compte le dépôt pulmonaire chez les enfants.

L'OEHHA applique un facteur d'incertitude de 10 pour les différences pharmacodynamiques intra-espèces afin de prendre en compte la sensibilité accrue des enfants quand l'ATSDR ne prend qu'un facteur 3. Le facteur d'incertitude intra-espèces prenant en compte les différences pharmacocinétiques de 3 est le même que celui de l'ATSDR.

Ainsi l'ATSDR prennent en compte les enfants de façon différente : l'ATSDR par un calcul spécifique du dépôt pulmonaire, l'OEHHA par l'ajout d'un facteur pharmacodynamique. Les données toxicologiques disponibles chez les enfants ne montrent pas de sensibilité accrue des enfants suite à l'inhalation de nickel et ses composés. Par conséquent, l'INERIS propose de retenir la valeur de l'ATSDR qui semble plus appropriée pour la prise en compte des enfants, compte-tenu des données actuellement disponibles.

Indice de confiance : élevé

❖ **Sulfate de Nickel**

➤ **Santé Canada**

Santé Canada propose une CA de $3,5.10^{-3} \mu\text{g Ni}\cdot\text{m}^{-3}$ pour l'exposition chronique par inhalation au sulfate de nickel (2010).

Cette valeur a été obtenue à partir d'une étude réalisée chez des rats F344/N exposés à du sulfate de nickel hexahydraté par inhalation 6 heures par jour, 5 jours par semaine, pendant 13 semaines, à des doses de 0 - 0,02 - 0,05 - 0,1 - 0,2 - 0,4 mg Ni·m⁻³ de nickel (Dunnick *et al.*, 1989). Des lésions nasales et pulmonaires ont été observées à chaque dose. Une LOEC de 0,02 mg Ni·m⁻³ a été déterminée, soit une valeur de 0,00357 mg Ni·m⁻³ pour tenir compte d'une exposition continue (0,02 mg Ni·m⁻³ x 5j/7j x 6h/24h).

Facteur d'incertitude : un facteur total de 1 000 a été appliqué correspondant à un facteur de 10 pour la variabilité au sein de la population humaine, un facteur de 10 pour l'extrapolation de données animales à l'homme et un facteur de 10 pour l'extrapolation à une exposition chronique.

Calcul : $0,00357 \text{ mg Ni}\cdot\text{m}^{-3} \times 1/1\ 000 = 0,00000357 \text{ mg Ni}\cdot\text{m}^{-3}$ (arrondi à $3,5.10^{-6} \text{ mg Ni}\cdot\text{m}^{-3}$)

➤ **CHOIX DE L'INERIS**

L'INERIS propose de retenir pour une exposition chronique par inhalation au sulfate de nickel, la valeur de l'ATSDR retenue pour une exposition chronique par inhalation au nickel et ses composés, soit la valeur de $9.10^{-2} \mu\text{g.m}^{-3}$.

Santé Canada (2010) propose une valeur pour une exposition chronique par inhalation à partir d'une étude réalisée chez les rats et souris exposés au sulfate de nickel pendant 12 semaines (Dunnick et al., 1989). Cette valeur est déterminée sur la base des lésions nasales et pulmonaires. Un facteur d'incertitude globale de 1 000 a été appliqué correspondant à un facteur de 10 pour la variabilité au sein de la population humaine, un facteur de 10 pour l'extrapolation de données animales à l'homme et un facteur de 10 pour l'extrapolation à une exposition chronique.

Comme décrit ci-dessus, l'ATSDR, le RIVM et l'OEHA ont établi une valeur pour une exposition chronique par inhalation au nickel et ses composés à partir de la même étude (NTP, 1996b) réalisée chez des rats exposés pendant 104 semaines au sulfate de nickel hexahydraté.

La valeur de Santé Canada étant établie à partir d'une étude subchronique et ne prenant pas en compte les différences de dépôt pulmonaire entre le rat et l'homme, l'INERIS propose de retenir pour une exposition chronique par inhalation au sulfate de nickel, la valeur de l'ATSDR de $0,09 \mu\text{g Ni.m}^{-3}$ déterminée pour une exposition chronique par inhalation au nickel et ses composés, selon le choix de l'INERIS détaillé précédemment.

❖ **Nickel Métal**

➤ **Santé Canada**

Santé Canada propose une CA de $1,8.10^{-2} \mu\text{g Ni.m}^{-3}$ pour l'exposition chronique par inhalation au nickel métal (2010).

Cette valeur a été obtenue à partir d'une étude réalisée chez des lapins exposés à du nickel métal, 6 heures par jour, 5 jours par semaine, jusqu'à huit mois, à la concentration de $0,1 \text{ mg Ni.m}^{-3}$ (Camner et Johansson, 1992 ; Curstedt *et al.*, 1983 ; Johansson *et al.*, 1983 ; Lundborg et Camner, 1981). De légères modifications de la morphologie et de la fonction des cellules alvéolaires ont été observées : augmentation de la densité des cellules alvéolaires de type II et augmentation des concentrations en phosphatidylcholines disaturées dans le poumon. Une LOEC de $0,1 \text{ mg Ni.m}^{-3}$ a été déterminée (Johansson *et al.*, 1983), soit une valeur de $0,0178 \text{ mg Ni.m}^{-3}$ pour tenir compte de l'ajustement à une exposition continue ($0,1 \text{ mg Ni.m}^{-3} \times 5\text{j}/7\text{j} \times 6\text{h}/24\text{h}$).

Facteur d'incertitude : un facteur total de 1 000 a été appliqué correspondant à un facteur de 10 pour la variabilité au sein de la population humaine, un facteur de 10 pour l'extrapolation de données animales à l'homme, et un facteur de 10 pour tenir compte de l'insuffisance des données de cancérogénicité, de l'extrapolation à une exposition chronique et pour les limites de l'étude.

Calcul : $0,0178 \text{ mg Ni.m}^{-3} \times 1/1000 = 0,000178 \text{ mg Ni.m}^{-3}$ (arrondi à $1,8.10^{-5} \text{ mg Ni.m}^{-3}$)

➤ **CHOIX DE L'INERIS**

L'INERIS propose de retenir pour une exposition chronique par inhalation au nickel métal, la valeur de l'ATSDR retenue pour une exposition chronique par inhalation au nickel et ses composés, soit la valeur de $9.10^{-2} \mu\text{g.m}^{-3}$.

Santé Canada (2010) propose une valeur pour une exposition chronique par inhalation à partir d'une étude réalisée chez les lapins exposés au nickel métal pendant huit mois (Camner et Johansson, 1992 ; Curstedt et al., 1983 ; Johansson et al., 1983 ; Lundborg et Camner, 1981). Les effets critiques correspondent à de légères modifications de la morphologie et de la fonction des cellules alvéolaires et une LOEC a été établie pour ces effets. Un facteur d'incertitude de 1 000 a été appliqué correspondant à un facteur de 10 pour la variabilité au sein de la population humaine, un facteur de 10 pour l'extrapolation de données animales à l'homme, et un facteur de 10 pour tenir compte de l'insuffisance des données de cancérogénicité, de l'extrapolation à une exposition chronique et pour les limites de l'étude. Aucun facteur d'incertitude prenant en compte l'utilisation d'une LOEC n'a été jugé nécessaire car les effets critiques observés ont été considérés comme mineurs.

Santé Canada ajoute un facteur d'incertitude supplémentaire afin de prendre en compte la cancérogénicité des poussières de nickel métal. Cependant, l'ajout de ce facteur est jugé inadapté car il prend en compte les effets cancérogènes alors qu'il s'agit d'une VTR à seuil. D'autre part, le choix des effets critiques est discutable.

Par conséquent l'INERIS propose de ne pas retenir cette valeur.

L'INERIS propose de retenir pour une exposition chronique par inhalation au nickel métal, la valeur de l'ATSDR de $0,09 \mu\text{g Ni.m}^{-3}$ déterminée pour une exposition chronique par inhalation au nickel et ses composés, selon le choix de l'INERIS détaillé précédemment.

❖ **Sous sulfure de Nickel**

➤ **Santé Canada**

Santé Canada propose une CA de $1,8.10^{-2} \mu\text{g Ni.m}^{-3}$ pour l'exposition chronique par inhalation au sous sulfure de nickel (2010).

Cette valeur a été établie à partir d'une étude chez des rats et des souris exposés à du sous sulfure de nickel par inhalation 6 heures par jour, 5 jours par semaine, pendant 90 jours à des concentrations de $0,11$ à $1,8 \text{ mg Ni.m}^{-3}$ de nickel (Benson *et al.*, 1990 ; Dunnick *et al.*, 1989). Une LOEC (rats) et une NOEC (souris) de $0,1 \text{ mg Ni.m}^{-3}$ de nickel ont été déterminées pour les effets pulmonaires, soit une valeur de $0,0178 \text{ mg Ni.m}^{-3}$ de nickel pour tenir compte d'une exposition continue ($0,1 \times 6\text{h}/24\text{h} \times 5\text{j}/7\text{j}$).

Facteur d'incertitude : un facteur total de 1 000 a été appliqué correspondant à un facteur de 10 pour la variabilité au sein de la population humaine, un facteur de 10 pour l'extrapolation de données animales à l'homme, et un facteur de 10 pour l'extrapolation à une exposition chronique.

Calcul : $0,0178 \text{ mg Ni.m}^{-3} \times 1/1000 = 0,0000178 \text{ mg Ni.m}^{-3}$ (arrondi à $1,8.10^{-5} \text{ mg Ni.m}^{-3}$)

➤ **CHOIX DE L'INERIS**

L'INERIS propose de retenir la valeur de $1,8 \cdot 10^{-2} \mu\text{g Ni.m}^{-3}$ pour une exposition chronique par inhalation au sous sulfure de nickel.

Santé Canada (2010) propose une valeur pour une exposition chronique par inhalation à partir d'une étude de qualité satisfaisante réalisée chez les rats et souris exposés au sous sulfure de nickel pendant 90 jours (Benson et al., 1990 ; Dunnick et al., 1989). L'effet critique est la survenue d'effets pulmonaires. Un facteur d'incertitude de 1 000 a été appliqué correspondant à un facteur de 10 pour la variabilité au sein de la population humaine, un facteur de 10 pour l'extrapolation de données animales à l'homme, et un facteur de 10 pour l'extrapolation à une exposition chronique.

Bien que la durée d'exposition de 90 jours soit courte pour rendre compte d'effets chroniques et que le facteur d'incertitude global soit élevé, cette valeur est retenue mais est considérée comme de faible qualité.

Indice de confiance : faible

❖ **Oxyde de Nickel**

➤ **Santé Canada**

Santé Canada propose une CA de $2 \cdot 10^{-2} \mu\text{g Ni.m}^{-3}$ pour l'exposition chronique par inhalation à l'oxyde de nickel (2010).

Cette valeur a été établie à partir d'une étude réalisée chez des rats exposés de façon continue à 0,025 et 0,150 mg Ni.m⁻³ de nickel sous forme d'oxyde de nickel (produit par décomposition d'acétate de nickel) pendant 4 mois (Spiegelberg *et al.*, 1984). Une LOEC de 0,025 mg Ni.m⁻³ a été déterminée pour les effets pulmonaires (augmentation du nombre de granulocytes et de lymphocytes alvéolaires, augmentation du nombre de macrophages alvéolaires multinucléés).

Facteur d'incertitude : un facteur total de 1 000 a été appliqué correspondant à un facteur de 10 pour la variabilité au sein de la population humaine, un facteur de 10 pour l'extrapolation de données animales à l'homme et un facteur de 10 pour tenir compte de l'extrapolation à une exposition chronique et de l'utilisation d'une LOEC.

Calcul : $0,025 \text{ mg Ni.m}^{-3} \times 1/1\ 000 = 2,5 \cdot 10^{-5} \text{ mg Ni.m}^{-3}$ (arrondi à $2 \cdot 10^{-5} \text{ mg Ni.m}^{-3}$)

➤ **OEHA**

L'OEHA propose un REL de $2 \cdot 10^{-2} \mu\text{g Ni.m}^{-3}$ pour l'exposition chronique par inhalation à l'oxyde de nickel (2012).

Cette valeur a été établie à partir d'une étude chez des souris B6CF₁ mâles et femelles exposées à de l'oxyde de nickel par inhalation 6 heures par jour, 5 jours par semaine, pendant 104 semaines (NTP, 1996c). Pour les effets pulmonaires (protéinose alvéolaire), une BMCL₀₅ de 117 $\mu\text{g Ni.m}^{-3}$ a été déterminée, soit une valeur de 20,9 $\mu\text{g.m}^{-3}$ pour tenir compte d'une exposition continue ($117 \mu\text{g Ni.m}^{-3} \times 5\text{j}/7\text{j} \times 6\text{h}/24\text{h}$). Afin de prendre en compte les différences de dépôt pulmonaire entre la souris et l'homme, un facteur d'ajustement dosimétrique (DAF) de 0,096 a été utilisé, ce qui conduit à une BMCL₀₅ équivalente pour l'homme de 2 $\mu\text{g Ni.m}^{-3}$. Ce DAF a été déterminé à l'aide du modèle *Multiple Path Particle Dosimetry* (MPPD2) en intégrant les paramètres suivants : diamètre moyen des particules de 2,8 μm , écart type géométrique de 1,87 μm , densité 7,45 g.cm⁻³.

Facteur d'incertitude : un facteur total arrondi à 100 a été appliqué correspondant à un facteur de 3 pour l'extrapolation de données animales à l'homme et un facteur de 30 pour la variabilité au sein de la population humaine (10 pour les différences pharmacodynamiques et 3 pour les différences pharmacocinétiques).

Calcul : $2 \mu\text{g Ni.m}^{-3} \times 1/100 = 0,02 \mu\text{g Ni.m}^{-3}$

➤ **CHOIX DE L'INERIS**

L'INERIS propose de retenir la valeur de $2.10^{-2} \mu\text{g Ni.m}^{-3}$ pour une exposition chronique par inhalation à l'oxyde de nickel.

Deux organismes proposent une VTR identique pour une exposition chronique par inhalation à l'oxyde de nickel (OEHHA, 2012 ; Santé Canada, 2010). La valeur déterminée par Santé Canada est construite à partir d'une étude expérimentale subchronique de 4 mois de 1984 et celle de l'OEHHA à partir d'une étude chronique de 104 semaines de 1996 très bien documentée. D'autre part, l'OEHHA établit une BMCL_{05} pour les effets pulmonaires (protéinose alvéolaire) alors que Santé Canada détermine une LOAEC pour une augmentation du nombre de granulocytes et de lymphocytes alvéolaires ainsi qu'une augmentation du nombre de macrophages alvéolaires multinucléés.

Santé Canada applique un facteur d'incertitude global de 1 000 correspondant à un facteur de 10 pour la variabilité inter-espèces, 10 pour la variabilité intra-espèce et 10 pour tenir compte de l'extrapolation à une exposition chronique et de l'utilisation d'une LOEC.

L'OEHHA applique un facteur d'ajustement dosimétrique (DAF) afin de prendre en compte les différences de dépôt pulmonaire entre la souris et l'homme ainsi qu'un facteur d'incertitude global de 100. Ce facteur correspond à un facteur de 3 pour la variabilité inter-espèces et un facteur de 30 pour la variabilité intra-espèce (10 pour les différences pharmacodynamiques et 3 pour les différences pharmacocinétiques). Le facteur d'incertitude intra-espèce a été établi afin de prendre en compte la sensibilité accrue des enfants, toutefois à notre connaissance aucune donnée toxicologique disponible ne montre une sensibilité accrue des enfants suite à l'inhalation d'oxyde de nickel.

Les VTR proposées par Santé Canada et l'OEHHA sont discutables. Santé Canada se base sur une étude subchronique de 4 mois dont la durée n'est pas pertinente. L'OEHHA se base sur une étude de 104 semaines et un effet critique pertinent d'une exposition chronique à l'oxyde de nickel, en revanche la prise en compte de la potentielle sensibilité des enfants suite à une exposition par inhalation ne semble pas justifiée.

Malgré cela, l'INERIS propose de retenir la valeur de l'OEHHA, puisqu'elle est basée sur l'étude clé la plus pertinente.

Indice de confiance : moyen

- **Voie orale**

Exposition chronique

- ❖ **Nickel et ses composés**

- **OEHHA**

L'OEHHA propose une REL de $1,1.10^{-2} \text{ mg Ni.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour une exposition chronique par voie orale au nickel et ses composés (2012).

Cette valeur a été établie à partir d'une étude de reprotoxicité sur deux générations réalisée chez des rats Sprague-Dawley exposés à 0 - 0,22 - 0,56 - 1,12 - 2,23 $\text{mg Ni.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ sous forme de sulfate de nickel hexahydraté par gavage (NiPERA, 2000). Les rats de la génération parent- F_0 ont été exposés 10 semaines avant l'accouplement, pendant la gestation et jusqu'au 21^{ème} jour postnatal. La génération descendance- F_1 a été exposée *in utero* et pendant la lactation via la mère puis par gavage du 22^{ème} jour postnatal jusqu'au 92^{ème} jour postnatal. Pour la plus forte dose, une mortalité précoce de la descendance est observée. Un LOAEL de 2,23 $\text{mg Ni.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ et un NOAEL de 1,12 $\text{mg Ni.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ ont été déterminés.

Facteur d'incertitude : un facteur total de 100 a été appliqué correspondant à un facteur de 10 pour l'extrapolation de données animales à l'homme et un facteur de 10 pour la variabilité au sein de la population humaine.

Calcul : $1,12 \text{ mg Ni.kg}^{-1}.\text{j}^{-1} \times 1/100 = 0,0112 \text{ mg Ni.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (arrondi à 0,011 $\text{mg Ni.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$)

➤ **US EPA**

L'US EPA (IRIS) propose une RfD de 2.10^{-2} mg Ni.kg⁻¹.j⁻¹ pour le nickel et ses composés (1996).

Cette valeur a été établie à partir d'une étude réalisée chez des rats exposés à 0 - 100 - 1 000 - 2 500 ppm de nickel sous forme de sulfate de nickel (soit 0 - 5 - 50 - 125 mg Ni.kg⁻¹.j⁻¹) dans la nourriture, pendant 2 ans (Ambrose *et al.*, 1976). Une réduction significative du poids corporel a été observée à la plus forte concentration chez les mâles et les femelles. Pour les deux plus fortes concentrations, une augmentation du ratio du poids du cœur par rapport au poids corporel, et une diminution du ratio du poids du foie par rapport au poids corporel ont été observées chez les femelles. Un LOAEL de 50 mg Ni.kg⁻¹.j⁻¹ et un NOAEL de 5 mg Ni.kg⁻¹.j⁻¹ ont été déterminés.

Facteur d'incertitude : un facteur total de 300 a été appliqué correspondant à un facteur de 10 pour la variabilité au sein de la population humaine, un facteur de 10 pour l'extrapolation de données animales à l'homme, et un facteur de 3 pour tenir compte de certaines limitations dans les études de reproduction (notamment concernant l'analyse statistique et des températures trop élevées lors de l'étude qui rendent délicate l'utilisation de certains résultats).

Calcul : $5 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1} \times 1/300 = 0,0166 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (arrondi à 0,02 mg.kg⁻¹.j⁻¹)

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

➤ **RIVM**

Le RIVM propose un TDI de 5.10^{-2} mg Ni.kg⁻¹.j⁻¹ pour une exposition chronique par voie orale au nickel et ses composés (Baars *et al.*, 2001).

Cette valeur a été établie à partir de la même étude (Ambrose *et al.*, 1976) que celle décrite précédemment et utilisée par l'US EPA (1996) pour le calcul de la RfD (0,02 mg Ni.kg⁻¹.j⁻¹). Un LOAEL de 50 mg Ni.kg⁻¹.j⁻¹ et un NOAEL de 5 mg Ni.kg⁻¹.j⁻¹ ont été déterminés.

Facteur d'incertitude : un facteur total de 100 a été appliqué correspondant à un facteur de 10 pour la variabilité au sein de la population humaine et un facteur de 10 pour l'extrapolation de données animales à l'homme.

Calcul : $5 \text{ mg Ni.kg}^{-1}.\text{j}^{-1} \times 1/100 = 0,05 \text{ mg Ni.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$

Indice de confiance : le RIVM attribue un indice de confiance élevé pour sa VTR.

➤ **OMS**

L'OMS propose une TDI de $1,2 \cdot 10^{-2}$ mg Ni.kg⁻¹.j⁻¹ pour une exposition chronique par voie orale au nickel (2007).

Cette valeur est établie à partir d'une étude chez des volontaires présentant un eczéma des mains de type dyshidrose¹, exposés à 12 µg Ni.kg⁻¹ de nickel via l'eau de boisson (Nielsen et al., 1999). Le nickel a été administré en une seule dose, précédée d'un jeûne de 12 heures. Les volontaires ont présenté une aggravation de l'eczéma des mains et certains d'entre eux ont développé un exanthème maculopapuleux. Un LOAEL de 12 µg Ni.kg⁻¹ a été déterminé.

Facteur d'incertitude : aucun facteur d'incertitude n'a été appliqué car le LOAEL étant basé sur une population très sensible chez l'homme, l'ajout d'un facteur d'incertitude n'a pas été jugé nécessaire par l'OMS.

➤ **EFSA**

L'EFSA propose une TDI de $2,8 \cdot 10^{-3}$ mg Ni.kg⁻¹.j⁻¹ pour une exposition chronique par voie orale au nickel et ses composés (2015).

Cette valeur est établie à partir de deux études de reproduction. La première étude est une étude sur une génération dans laquelle des rats femelles ont été exposées à des doses de 0 - 2,2 - 4,4 - 6,6 - 11 - 17 mg Ni.kg⁻¹.j⁻¹ sous forme de sulfate de nickel hexahydraté par gavage deux semaines avant l'accouplement jusqu'à la fin de la gestation (SLI, 2000a). La deuxième étude est une étude sur deux générations où les rats femelles ont été exposées à des doses de 0 - 0,2 - 0,6 - 1,1 - 2,2 mg Ni.kg⁻¹.j⁻¹ sous forme de nickel hexahydraté par gavage 10 semaines avant accouplement jusqu'à la fin de la lactation (SLI, 2000b). L'analyse de l'incidence des portées avec trois ou plus de pertes post-implantation dans ces deux études a permis de déterminer une BMDL₁₀ de 0,28 mg Ni.kg⁻¹.j⁻¹.

Facteur d'incertitude : un facteur total de 100 a été appliqué correspondant à un facteur de 10 pour la variabilité au sein de la population humaine et un facteur de 10 pour l'extrapolation des données animales à l'homme.

Calcul : $0,28 \text{ mg Ni.kg}^{-1}.\text{j}^{-1} \times 1/100 = 0,028 \text{ mg Ni.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$

➤ **Santé Canada**

Santé Canada propose une DJA de $1,1 \cdot 10^{-2}$ mg Ni.kg⁻¹.j⁻¹ pour l'exposition chronique par voie orale au nickel et ses composés (2010).

Cette valeur a été établie à partir d'une étude de reprotoxicité sur deux générations. Les rats femelles ont été exposées à des doses de 0 - 0,22 - 0,56 - 1,12 - 2,23 mg Ni.kg⁻¹.j⁻¹ sous forme de sulfate de nickel hexahydraté par gavage 10 semaines avant accouplement jusqu'à la fin de la lactation (SLI, 2000b). Un NOAEL de 1,12 mg Ni.kg⁻¹.j⁻¹ a été déterminé pour une augmentation de l'incidence de la létalité périnatale après implantation.

Facteur d'incertitude : un facteur total de 100 a été appliqué correspondant à un facteur de 10 pour l'extrapolation de données animales à l'homme et un facteur de 10 pour la variabilité au sein de la population humaine.

Calcul : $1,12 \text{ mg Ni.kg}^{-1}.\text{j}^{-1} \times 1/100 = 0,0112 \text{ mg Ni.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$

¹ Affection très fréquente, voisine de l'eczéma et caractérisée par l'éruption prurigineuse de vésicules sur la face latérale des doigts, sur les paumes des mains et sur les pieds, parfois aiguë et explosive, le plus souvent chronique et récidivante.

➤ **CHOIX DE L'INERIS**

L'INERIS propose de retenir la valeur de 0,0028 mg Ni.kg⁻¹.j⁻¹ pour une exposition chronique par voie orale au nickel et ses composés.

Six organismes proposent une VTR pour une exposition chronique par voie orale au nickel et ses composés (US EPA, 1996 ; OMS, 2011 ; OEHHA, 2012 ; RIVM, 2001 ; EFSA, 2015 ; Santé Canada, 2010).

La valeur déterminée par l'OMS est basée sur une étude chez des volontaires n'ayant reçu qu'une seule administration, ce qui n'est pas adapté pour l'élaboration d'une VTR chronique (Nielsen et al., 1999). De plus, cette valeur est basée sur une LOAEL et aucun facteur d'incertitude n'est ajouté. Elle n'est donc pas retenue.

Les valeurs établies par l'US EPA et le RIVM sont basées sur la même étude expérimentale chronique chez le rat exposé via la nourriture (Ambrose et al., 1976), le même NOAEL de 5 mg.kg⁻¹.j⁻¹ et les mêmes effets critiques (augmentation du ratio du poids du cœur par rapport au poids corporel, et une diminution du ratio du poids du foie par rapport au poids corporel) ont été retenus. Cette étude est de qualité satisfaisante.

Les valeurs de l'OEHHA et de Santé Canada sont basées sur la même étude de reprotoxicité sur deux générations chez le rat exposé par gavage (NiPERA, 2000 ou SLI, 2000b) et sur une NOAEL de 1,12 mg Ni.kg⁻¹.j⁻¹ déterminée pour les effets sur la descendance (mortalité précoce). Cette étude est de bonne qualité.

La valeur de l'EFSA est également basée sur cette étude de reprotoxicité sur deux générations mais s'appuie également sur les résultats d'une étude de reprotoxicité sur une génération (SLI, 2000a) afin de déterminer une BMDL₁₀.

L'effet critique retenu par l'OEHHA, Santé Canada et l'EFSA est plus pertinent que celui retenu par l'US EPA et le RIVM. Les études de reprotoxicité sont de bonne qualité, et les facteurs d'incertitudes appliqués par l'OEHHA, Santé Canada et l'EFSA sont identiques et adaptés pour la construction des valeurs.

La valeur de l'EFSA utilisant une combinaison de deux études de reprotoxicité et déterminant une BMDL₁₀ permettant de prendre en compte l'intégralité de la relation dose réponse semble plus pertinent.

Par conséquent, l'INERIS propose de retenir la valeur de l'EFSA.

Indice de confiance : élevé

VTR sans seuil

- **Inhalation**

- ❖ **Nickel et ses composés**

- **OEHHA**

L'OEHHA propose un ERU_i de $2,6 \cdot 10^{-4}$ ($\mu\text{g Ni} \cdot \text{m}^{-3}$)⁻¹ pour le nickel et ses composés (2011).

Cette valeur a été déterminée à partir des études épidémiologiques de cancérogénèse menées chez des travailleurs de raffinerie de nickel de l'Ontario (Chovil *et al.*, 1981 ; Roberts *et al.*, 1983 ; Muir *et al.*, 1984) qui présentaient une augmentation de l'incidence des cancers du poumon. L'exposition a été ajustée pour une exposition à une durée de vie entière puis les données ont été traitées par un modèle d'extrapolation linéaire.

La concentration associée à un risque de 10^{-5} est de $0,038 \mu\text{g Ni} \cdot \text{m}^{-3}$ ($10^{-5} / 2,6 \cdot 10^{-4}$ ($\mu\text{g Ni} \cdot \text{m}^{-3}$)⁻¹).

La concentration associée à un risque de 10^{-6} est de $0,0038 \mu\text{g Ni} \cdot \text{m}^{-3}$ ($10^{-6} / 2,6 \cdot 10^{-4}$ ($\mu\text{g Ni} \cdot \text{m}^{-3}$)⁻¹).

- **OMS**

L'OMS propose un ERU_i de $3,8 \cdot 10^{-4}$ ($\mu\text{g Ni} \cdot \text{m}^{-3}$)⁻¹ pour le nickel (2000).

Cette valeur a été déterminée à partir d'études épidémiologiques de cancérogénèse effectuées chez des travailleurs de raffinerie de nickel de Norvège (Andersen, 1992 ; Andersen *et al.*, 1996) dans lesquelles une augmentation de l'incidence des cancers du poumon a été constatée. En utilisant un risque estimé de 1,9 et une exposition de $2,5 \text{ mg Ni} \cdot \text{m}^{-3}$, une exposition vie entière de $155 \mu\text{g Ni} \cdot \text{m}^{-3}$, un excès de risque unitaire de $3,8 \cdot 10^{-4}$ a été calculé.

La concentration associée à un risque de 10^{-5} est de $0,026 \mu\text{g Ni} \cdot \text{m}^{-3}$ ($10^{-5} / 3,8 \cdot 10^{-4}$ ($\mu\text{g Ni} \cdot \text{m}^{-3}$)⁻¹).

La concentration associée à un risque de 10^{-6} est de $0,0026 \mu\text{g Ni} \cdot \text{m}^{-3}$ ($10^{-6} / 3,8 \cdot 10^{-4}$ ($\mu\text{g Ni} \cdot \text{m}^{-3}$)⁻¹).

- **CHOIX DE L'INERIS**

L'INERIS propose de retenir la valeur de $2,6 \cdot 10^{-4}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$)⁻¹ pour une exposition chronique par inhalation au nickel et ses composés.

Deux organismes proposent un excès de risque unitaire pour une exposition chronique par inhalation au nickel et ses composés (OMS, 2000 ; OEHHA, 2011). Ces valeurs sont construites à partir d'études épidémiologiques chez des travailleurs de raffineries de nickel présentant une augmentation de l'incidence des cancers du poumon et sont quantitativement très proches. Les études retenues par l'OMS (Andersen, 1992 ; Anderssen *et al.*, 1996) et par l'OEHHA (Chovil *et al.*, 1981 ; Roberts *et al.*, 1983 ; Muir *et al.*, 1984) sont de bonne qualité et réalisées sur des cohortes de taille semblable (de 1 850 à 2 250 individus). L'OEHHA utilise un modèle d'extrapolation linéaire et la construction de cette valeur est relativement bien détaillée. En revanche, l'OMS ne fournit aucun détail quant au calcul de sa valeur. Par conséquent, l'INERIS propose de retenir la valeur de l'OEHHA pour une exposition chronique par inhalation au nickel et ses composés.

Cette valeur est basée sur plusieurs études épidémiologiques de qualité satisfaisante.

Indice de confiance : élevé

❖ Composés solubles du nickel

➤ Santé Canada

Santé Canada propose un ERU_i de $0,71 \cdot 10^{-3}$ ($\mu\text{g Ni} \cdot \text{m}^{-3}$)⁻¹ pour les composés solubles du nickel (principalement sulfate et chlorure) (1996).

Cette valeur a été déterminée à partir des études épidémiologiques de cancérogénèse menées chez des travailleurs de raffinerie de nickel de Norvège (Doll *et al.*, 1990). Elle est établie en considérant la mortalité par cancer du poumon. Une valeur de $0,71$ ($\text{mg Ni} \cdot \text{m}^{-3}$)⁻¹ a été établie, soit une valeur de $0,71 \cdot 10^{-3}$ ($\mu\text{g Ni} \cdot \text{m}^{-3}$)⁻¹. Aucune information complémentaire n'est disponible sur la construction de cette valeur.

La concentration associée à un risque de 10^{-5} est de $0,014 \mu\text{g Ni} \cdot \text{m}^{-3}$ ($10^{-5} / 0,71 \cdot 10^{-3}$ ($\mu\text{g Ni} \cdot \text{m}^{-3}$)⁻¹).

La concentration associée à un risque de 10^{-6} est de $0,0014 \mu\text{g Ni} \cdot \text{m}^{-3}$ ($10^{-6} / 0,71 \cdot 10^{-3}$ ($\mu\text{g Ni} \cdot \text{m}^{-3}$)⁻¹).

➤ Santé Canada

Santé Canada propose un ERU_i de $1,3 \cdot 10^{-3}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$)⁻¹ pour les oxydes de nickel, les sulfures de nickel et les composés solubles du nickel (principalement les sulfates et chlorures) (1996).

Cette valeur a été déterminée à partir des études épidémiologiques de cancérogénèse menées chez des travailleurs de raffinerie et d'extraction de nickel de l'Ontario et de Norvège (Doll *et al.*, 1990). Elle est établie en considérant la mortalité par cancer du poumon. Une valeur de $1,3$ ($\text{mg} \cdot \text{m}^{-3}$)⁻¹ a été établie, soit une valeur de $1,3 \cdot 10^{-3}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$)⁻¹. Aucune information complémentaire n'est disponible sur la construction de cette valeur.

La concentration associée à un risque de 10^{-5} est de $0,0077 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$ ($10^{-5} / 1,3 \cdot 10^{-3}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$)⁻¹).

La concentration associée à un risque de 10^{-6} est de $0,00077 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$ ($10^{-6} / 1,3 \cdot 10^{-3}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$)⁻¹).

➤ **CHOIX DE L'INERIS**

La construction des deux valeurs établies par Santé Canada pour une exposition chronique par inhalation au nickel et ses composés solubles, ainsi que pour les oxydes de nickel, sulfures de nickel n'est pas assez détaillée et sur la base des informations disponibles, ces deux valeurs ne sont pas retenues.

❖ Poussières de raffinerie de nickel

➤ US EPA

L'US EPA (IRIS) propose un ERU_i de $2,4 \cdot 10^{-4}$ ($\mu\text{g Ni} \cdot \text{m}^{-3}$)⁻¹ pour les poussières de raffinerie de nickel (1991a).

Cette valeur a été calculée à partir des études épidémiologiques de cancérogénèse effectuées sur des travailleurs de raffinerie de nickel (Chovil *et al.*, 1981 ; Enterline et Marsh, 1982 ; Magnus *et al.*, 1982 ; Peto *et al.*, 1984) présentant une augmentation de l'incidence des cancers du poumon. Les données ont été traitées par un modèle d'extrapolation additif et multiplicatif. Selon les recommandations de l'US EPA, ce risque unitaire ne devrait pas être utilisé si la concentration de nickel dans l'air dépasse $40 \mu\text{g Ni} \cdot \text{m}^{-3}$.

La concentration associée à un risque de 10^{-5} est de $0,042 \mu\text{g Ni} \cdot \text{m}^{-3}$ ($10^{-5} / 2,4 \cdot 10^{-4}$ ($\mu\text{g Ni} \cdot \text{m}^{-3}$)⁻¹).

La concentration associée à un risque de 10^{-6} est de $0,0042 \mu\text{g Ni} \cdot \text{m}^{-3}$ ($10^{-6} / 2,4 \cdot 10^{-4}$ ($\mu\text{g Ni} \cdot \text{m}^{-3}$)⁻¹).

➤ **CHOIX DE L'INERIS**

L'INERIS propose de retenir pour une exposition chronique par inhalation aux poussières de raffinerie de nickel, la valeur de l'OEHHA retenue pour une exposition chronique par inhalation au nickel et ses composés.

Un seul organisme (US EPA, 1991) propose une valeur pour une exposition aux poussières de nickel. Cette valeur a été établie à partir d'études épidémiologiques chez des travailleurs de raffineries de nickel présentant une augmentation de l'incidence des cancers du poumon (Chovil *et al.*, 1981 ; Enterline et Marsh, 1982 ; Magnus *et al.*, 1982 ; Peto *et al.*, 1984). L'étude de Chovil *et al.* (1981) est de bonne qualité, mais en revanche, les trois autres études sont de faible qualité. La construction de cette valeur est transparente.

Les composés de nickel retrouvés dans les raffineries sont semblables à ceux des poussières de nickel (principalement de l'oxyde, du sous sulfure et du nickel métallique) et les valeurs déterminées pour le nickel et ses composés ainsi que pour les poussières de nickel sont très proches.

Ainsi, l'INERIS propose de retenir pour une exposition chronique par inhalation aux poussières de raffinerie de nickel, la valeur de l'OEHHA de $2,6 \cdot 10^{-4} (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$ déterminée pour une exposition chronique par inhalation au nickel et ses composés, selon le choix de l'INERIS détaillé précédemment.

❖ **Sous sulfure de nickel**

➤ **US EPA**

L'US EPA (IRIS) propose un ERU_i de $4,8 \cdot 10^{-4} (\mu\text{g Ni} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$ pour le sous sulfure de nickel (1991b).

Les poussières de raffinerie de nickel sont constituées d'environ 50 % de sous sulfure de nickel. Ainsi, la valeur de l'ERU_i du sous sulfure de nickel a été obtenue en multipliant par deux la valeur de l'ERU_i calculée pour les poussières de raffinerie de nickel.

La concentration associée à un risque de 10^{-5} est de $0,021 \mu\text{g Ni} \cdot \text{m}^{-3}$ ($10^{-5} / 4,8 \cdot 10^{-4} (\mu\text{g Ni} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$).

La concentration associée à un risque de 10^{-6} est de $0,0021 \mu\text{g Ni} \cdot \text{m}^{-3}$ ($10^{-6} / 4,8 \cdot 10^{-4} (\mu\text{g Ni} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$).

Selon les recommandations de l'US EPA, ce risque unitaire ne devrait pas être utilisé si la concentration de nickel dans l'air dépasse $20 \mu\text{g Ni} \cdot \text{m}^{-3}$.

➤ **CHOIX DE L'INERIS**

L'INERIS propose de retenir la valeur de $4,8 \cdot 10^{-4} (\mu\text{g Ni} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$ pour une exposition chronique par inhalation au sous sulfure de nickel.

Un seul organisme (US EPA, 1991) propose une valeur pour une exposition au sous sulfure de nickel. Cette valeur est déterminée par extrapolation à partir de celle des poussières de raffinerie de nickel qui a été retenue par l'INERIS selon le choix décrit ci-dessus. Par conséquent, l'INERIS propose de retenir cette valeur par défaut dans le cas spécifique d'une exposition chronique par inhalation au sous sulfure de nickel.

Indice de confiance : faible

BIBLIOGRAPHIE

Ambrose A.M., Larson D.S., Borzelleca J.R. and Hennigar G.R.J. (1976) - Long-term toxicologic assessment of nickel in rats and dogs. *J Food Sci Technol*, **13**, 181-187.

Andersen A. (1992) - Recent follow-up of nickel refinery workers in Norway and respiratory cancer. In : Nieboer, E., Nriagu, J.O. *Nickel and human health*, 621-628.

Andersen A., Berge S.R., Engeland A. and Norseth T. (1996) - Exposure to nickel compounds and smoking in relation to incidence of lung and nasal cancer among nickel refinery workers. *Occup Environ Med*, **53**, 10, 708-713.

ATSDR (2005) - Toxicological Profiles for Nickel. 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/tp15.pdf>.

Benson J.M., Burt D.G., Cheng Y.S., Eidson A.F., Gulati D.K., Hahn F.F., Hobbs C.H. and Pickrell J.A. (1990) - Subchronic Inhalation Toxicity of Nickel Subsulfide to Rats and Mice. *Inhal Toxicol*, **2**, 1-19.

Camner P. and Johansson A. (1992) - Reaction of alveolar macrophages to inhaled metal aerosols. *Environ Health Perspect*, **97**, 185-188.

CE (2008) - Règlement n° 1272/2008 du 16/12/08 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) n° 1907/2006.

Chovil A., Sutherland R.B. and Halliday M. (1981) - Respiratory cancer in a cohort of nickel sinter plant workers. *Br J Ind Med*, **38**, 4, 327-333.

CIRC (2012) - Agents Classified by the IARC Monographs, Volumes 1–120. *Centre international de recherche sur le cancer*.

Curstedt T., Hagman M., Robertson B. and Camner P. (1983) - Rabbit lungs after long-term exposure to low nickel dust concentration. I. Effects on phospholipid concentration and surfactant activity. *Environ Res*, **30**, 1, 89-94.

Doll R., Andersen A., Cooper W.C., Cosmatos I., Cragle D.L., Easton D., Enterline P., Golberg M., Metcalfe L., Norseth T., Peto J., Rigaut J.P., Roberts R.S., Seilkop S.K., Shannon H.S., Speizer F., Sunderman F.W., Thornhill P.G., Warner J.S., Weglo J.K. and Wright M. (1990) - Report of the International committee on Nickel Carcinogenesis in man. *Scand J Work Environ Health*, **16**, 1-82.

EFSA (2015) - Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of nickel in food and drinking water. EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM). *European Food Safety Authority (EFSA)*.

Enterline P.E. and Marsh G.M. (1982) - Mortality among workers in a nickel refinery and alloy manufacturing plant in West Virginia. *J Natl Cancer Inst*, **68**, 6, 925-933.

Graham J.A., Miller F.J., Daniels M.J., Payne E.A. and Gardner D.E. (1978) - Influence of cadmium, nickel, and chromium on primary immunity in mice. *Environ Res*, **16**, 1-3, 77-87.

Johansson A., Camner P., Jarstrand C. and Wiernik A. (1983) - Rabbit lungs after long-term exposure to low nickel dust concentration. II. Effects on morphology and function. *Environ Res*, **30**, 1, 142-151.

Lundborg M. and Camner P. (1981) - Decreased level of lysozyme in rabbit lung lavage fluid after inhalation of low nickel concentrations. *Toxicology*, **22**, 4, 353-358.

Magnus K., Andersen A. and Hogetveit A.C. (1982) - Cancer of respiratory organs among workers at a nickel refinery in Norway. *Int J Cancer*, **30**, 6, 681-685.

Muir D.C.F., Julian J.A. and Roberts R.S. (1984) Mortality analysis in a Canadian sinter plant: a comparison of two cohorts based on year of first hiring. vol, *In: Progress in nickel toxicology: proceedings of the third international conference on nickel metabolism and toxicology, 4-7 september 1984, Paris, France*, S. S. Brown and F. W. Sunderman Eds, pp 207-210.

Nielsen G.D., Soderberg U., Jorgensen P.J., Templeton D.M., Rasmussen S.N., Andersen K.E. and Grandjean P. (1999) - Absorption and retention of nickel from drinking water in relation to food intake and nickel sensitivity. *Toxicol Appl Pharmacol*, **154**, 1, 67-75.

NiPERA (2000) - An Oral (Gavage) Two-Generation Reproduction Toxicity Study in Sprague-Dawley Rats with Nickel Sulfate Hexahydrate. Final Report. 12/22/00.

Springborn Laboratories. Nickel Producers Environmental Research Association.

NTP (1996a) - NTP technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of nickel sulfate (CAS No. 10101-97-0) in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies), 13 weeks study. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institute of Health. Research Triangle Park, NC. NTP-TRS No. 454.

NTP (1996b) - NTP technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of nickel sulfate (CAS No. 10101-97-0) in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies), 2 year study. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institute of Health. Research Triangle Park, NC. NTP-TRS No. 454.

NTP (1996c) - Technical Report on the Toxicology and Carcinogenesis Studies of Nickel Oxide in F344/N Rats and B6C3F1 Mice. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institute of Health. Research Triangle Park, NC. NTP TR 451, NIH Publication No. 94-3363.

OEHHA (2011) - Nickel and Nickel compounds - Cancer Potency Information. Office of Environmental Health Hazard Assessment. <http://www.oehha.ca.gov/risk/ChemicalDB/start.asp>.

OEHHA (2012) - Nickel Reference Exposure Levels. Office of Environmental Health Hazard Assessment.

OMS (2000) - Air Quality Guidelines for Europe. Copenhagen. 2nd, pp. 162-165.

OMS (2007) - Nickel in Drinking-water *World Health Organization*.

Peto J., Cuckle H., Doll R., Hermon C. and Morgan L.G. (1984) - Respiratory cancer mortality of Welsh nickel refinery workers. Lyon, France, IARC Scientific Publication, pp. 37-46.

RIVM (2001) - Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels. National Institute of Public Health and the Environment. 711701 025. 58-62

Roberts R.S., Julian J.A., Muir D.C.F. and Shannon H.S. (1983) Cancer mortality associated with the high-temperature oxidation of nickel subsulfide. vol, *In: Nickel in the human environment: proceedings of a joint symposium held at IARC, 8-11 March 1983*, F. W. Sunderman Eds, pp 22-35.

Santé Canada (1996) - Nickel. http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/alt_formats/hecs-sesc/pdf/pubs/contamsite/part-partie_ii/part-partie_ii-fra.pdf.

Santé Canada (2010) - Valeurs toxicologiques de référence (VTR) de Santé Canada et paramètres de substances chimiques sélectionnées, version 2.0.

SLI (2000a) - A one-generation reproduction range-finding study in rats with nickel sulfate hexahydrate. Springborn Laboratories for Nickel Producers Environmental Research Association, Durham, NC (Study No. 3472.3). Spencerville, OH.

SLI (2000b) - An oral (gavage) two-generation reproduction toxicity study in Sprague-Dawley rats with nickel sulphate hexahydrate. Springborn Laboratories for Nickel Producers Environmental Research Association, Durham, NC (Study No. 3472.2). Spencerville, OH.

Smith M.K., George E.L., Stober J.A., Feng H.L.A. and Kimmel G.L. (1993) - Perinatal Toxicity Associated with Nickel Chloride Exposure. *Environ Res*, **61**, 2, 200-211.

Spiegelberg T., Kordel W. and Hochrainer D. (1984) - Effects of NiO inhalation on alveolar macrophages and the humoral immune systems of rats. *Ecotoxicol Environ Saf*, **8**, 6, 516-525.

US EPA (IRIS) (1991a) - Nickel refinery dust - Carcinogenicity Assessment. <http://www.epa.gov/ngispgm3/iris/>.

US EPA (IRIS) (1991b) - Nickel subsulfide - Carcinogenicity Assessment. <http://www.epa.gov/ngispgm3/iris/>.

US EPA (IRIS) (1996) - Nickel, soluble salts - Reference dose for chronic oral exposure (RfD). <http://www.epa.gov/ngispgm3/iris/>.