

DONNÉES
TOXICOLOGIQUES
ET ENVIRONNEMENTALES
DES SUBSTANCES CHIMIQUES

(ID Modèle = 2077339)

Fluorène

Les fiches de données toxicologiques et environnementales présentent de manière synthétique les données physicochimiques, toxicologiques, écotoxicologiques, réglementaires et les méthodes d'analyse utilisables lors d'une évaluation des risques pour la santé et l'environnement. Les données disponibles dans ces fiches sont également utilisables dans les situations réelles qui font suite par exemple à un accident, ou d'absence de cadrage réglementaire.

Responsable du programme : Michèle BISSON

Expert ayant participé à la rédaction :

M. Bisson – E. Boulvert – C. Hulot – M. Marlière – D. Oberson-Geneste – N. Pucheux

Document vérifié par Sandrine ANDRES

Document approuvé le 28/01/2021 par MORIN ANNE

Afin d'avoir une meilleure compréhension de cette fiche, les lecteurs sont invités à se référer à la méthodologie de renseignements.

Veillez citer ce document de la manière suivante :

Institut national de l'environnement industriel et des risques, Fluorène, Verneuil-en-Halatte : Ineris - 200845 - v1.0, 28/01/2021.

Validation groupe d'experts : novembre 2018

Historique des révisions :

Version		Objet	Commentaires	Date
1	02DF50	Rédaction de la fiche		2005
2	Ineris - 200845 - 2255935 – v1.0	Révision complète		2020

Table des matières

Résumé	5
1 Généralités	8
1.1 Identification/caractérisation	8
1.2 Classification et autres identifications de dangers.....	8
1.3 Principes de production	8
1.4 Utilisations et restrictions d'usages.....	9
1.5 Principales sources d'exposition.....	9
2 Paramètres d'évaluation de l'exposition	10
2.1 Paramètres physico-chimiques.....	10
2.2 Comportement.....	12
2.2.1 Dans l'eau	12
2.2.2 Dans les sols	12
2.2.3 Dans l'air	12
2.3 Persistance	12
2.3.1 Dégradation abiotique.....	12
2.3.2 Biodégradation.....	12
2.4 Bio-accumulation et métabolisme.....	13
2.4.1 Organismes aquatiques.....	13
2.4.2 Organismes terrestres y compris les végétaux.....	14
3 Données toxicologiques	14
3.1 Devenir dans l'organisme	14
3.1.1 Études chez l'homme	14
3.1.2 Études chez l'animal.....	15
3.2 Toxicologie aiguë.....	15
3.2.1 Études chez l'homme	15
3.2.2 Études chez l'animal.....	16
3.3 Toxicologie chronique.....	16
3.3.1 Effets généraux (non cancérogènes – non reprotoxiques).....	16
3.3.2 Effets cancérigènes	17
3.3.3 Caractère génotoxique	18
3.3.4 Effets sur la reproduction et le développement	19
3.4 Valeurs toxicologiques de référence	19
3.4.1 Valeurs toxicologiques de référence pour des effets à seuil	20
3.4.2 Valeurs toxicologiques de référence pour des effets sans seuil.....	21
3.4.3 Synthèse des valeurs toxicologiques de référence retenues par l'Ineris.....	24
4 Données écotoxicologiques.....	24
4.1 Organismes aquatiques.....	24
4.1.1 Paramètres d'écotoxicité aiguë.....	25
4.1.2 Paramètres d'écotoxicité chronique.....	26
4.1.3 Valeurs seuil pour la protection des organismes aquatiques (colonne d'eau).....	27
4.1.4 Valeurs seuil pour la protection des organismes benthiques	28

4.2	Organismes terrestres	29
4.2.1	Paramètres d'écotoxicité aiguë.....	29
4.2.2	Paramètres d'écotoxicité chronique.....	29
4.2.3	Valeurs seuil pour la protection des organismes terrestres.....	30
4.3	Empoisonnement secondaire (prédateurs)	31
5	Valeurs sanitaires et environnementales.....	31
5.1	Valeurs utilisées en milieu de travail.....	31
5.2	Valeurs utilisées pour la population générale.....	33
5.2.1	Valeurs moyennes dans les milieux biologiques	33
5.3	Valeurs de référence pour la surveillance des écosystèmes	34
6	Méthodes de détection et de quantification dans l'environnement.....	34
7	Bibliographie	35

Résumé

Généralités – Principales Utilisations

Le fluorène est utilisé comme intermédiaire chimique dans divers procédés de fabrication (résines, teintures) et dans la production de médicaments antidiabétiques et antiarythmiques.

Il est présent dans les combustibles fossiles et est libéré lors de combustion (huile, essence, fioul, charbon de bois, cigarette), dans les émissions d'incinérateurs d'ordures ménagères, les émissions de raffineries de pétrole. Il est présent dans les goudrons des routes.

Règlement CLP (CE) n°1272 / 2008 : Il n'existe pas de classification harmonisée pour le fluorène.

Données toxicologiques

▪ Toxicocinétique

Aucune donnée n'est disponible sur la toxicocinétique du fluorène seul chez l'homme. En mélange, son élimination par voie urinaire sous forme de métabolite a été observée, de même que sa présence dans le lait maternel.

Chez l'animal, l'absorption par voie orale et par inhalation est importante, la voie cutanée n'a pas été étudiée. Plusieurs de ses métabolites, les 9-, 3- et 2-hydroxy-fluorènes ont pu être dosés dans le sang et le cerveau. C'est un très faible ligand de l'Ahr, récepteur spécifique des HAP (affinité non quantifiable) et des cytochromes P450.

▪ Toxicité aiguë

Aucune donnée n'est disponible sur la toxicité aiguë du fluorène seul chez l'homme. Chez l'animal, l'exposition aiguë au fluorène induit une toxicité hépatique et des troubles du comportement.

▪ Toxicité chronique

- Effets systémiques

Aucune donnée sur les effets de l'exposition chronique au fluorène seul n'est disponible chez l'homme. Chez l'animal, le fluorène administré par voie orale entraîne une toxicité hépatique et hématologique, ainsi qu'une sensible diminution de l'état anxigène chez le rat.

- Effets cancérogènes

Aucune étude épidémiologique n'a recherché les éventuels effets cancérogènes de l'exposition au fluorène seul. Les seules études disponibles par voie orale et cutanée chez l'animal ne sont pas en faveur d'un effet cancérogène. Le fluorène n'est pas classé par l'Union Européenne ; il est classé dans le groupe 3 de l'IARC et dans la classe D par l'US EPA (1990).

La plupart des tests réalisés *in vitro* n'ont pas mis en évidence de potentiel génotoxique du fluorène. Le fluorène n'a pas fait l'objet d'un examen par l'Union Européenne pour son caractère génotoxique.

- Effets sur la reproduction et le développement

Chez l'homme, il n'existe pas de donnée disponible pour les effets sur la reproduction et le développement.

Le fluorène ne semble pas altérer les organes de la reproduction (mâle et femelle) chez la souris, mais la capacité de reproduction n'a pas été examinée. Aucune étude spécifique du fluorène seul sur le développement n'a été identifiée chez l'animal. Le fluorène n'a pas été étudié par l'Union Européenne pour ses effets sur la reproduction et le développement.

- Choix de VTR

Type d'effet	Substances chimiques (n°CAS)	Voie d'exposition (durée)	Facteur d'incertitude	Valeur de référence	Source, année de révision de VTR	Date de choix
A seuil	Fluorène (86-73-7)	Orale (sub-chronique)	300	MRL = 0,4 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	ATSDR, 1995	2018
		Orale (chronique)	3000	RfD = 4.10 ⁻² mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	US EPA, 1990	2018
Sans seuil	Fluorène (86-73-7)	Inhalation (chronique)	-	ERU _i = 6 .10 ⁻⁷ (µg.m ⁻³) ⁻¹	Ineris, 2018	2018
		Orale (chronique)	-	ERU ₀ = 10 ⁻³ (mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹) ⁻¹	Ineris, 2018	2018

Devenir environnemental et données écotoxicologiques

- Devenir environnemental

- Comportement

Dans l'eau, le fluorène a fortement tendance à s'adsorber sur les sédiments. La volatilisation du fluorène non adsorbé n'est pas rapide mais s'avère également importante. Le fluorène est extrêmement peu mobile dans les sols. Sa volatilisation à partir du sol n'est pas un phénomène significatif. Le fluorène est principalement sous forme de vapeur dans l'atmosphère.

- Persistance

L'hydrolyse du fluorène n'est pas un phénomène significatif. Dans l'atmosphère, le fluorène est dégradé en réagissant avec des radicaux hydroxyles formés par réactions photochimiques (demi-vie de 29 h). La biodégradation du fluorène semble inexistante dans les eaux de surface (0 % de dégradation après 28 jours, MITI II OCDE 301C), et peu efficace dans les sols (demi-vies allant de 32 j à 60 j). Dans les eaux souterraines considérées comme anoxiques, le fluorène est relativement persistant (demi-vies de 128 à 240 j).

- Bioaccumulation

Des études de bioaccumulation sur invertébrés et poissons montrent que le fluorène est susceptible de se bioaccumuler chez ces organismes. Ainsi, chez la daphnie, un BCF de 505 a été estimé et des BCF de 396-830 chez *Oryzias latipes* et 2 230 chez *Poecilia reticulata* sont rapportés. En revanche, la bioamplification des HAP est peu probable dans les écosystèmes.

- Écotoxicité aquatique

La toxicité des HAP, et notamment du fluorène, envers les organismes aquatiques (pélagiques et benthiques) peut être accrue en présence de rayonnement UV et plus particulièrement les UV-A.

Le jeu de données à court terme valides comprend des valeurs sur deux des trois groupes taxonomiques principaux : les invertébrés et les poissons. Des groupes supplémentaires sont également documentés (insecte + annélide). Les organismes marins sont représentés dans le jeu de données puisqu'il comprend des résultats d'essais réalisés sur invertébrés marins. L'espèce la plus sensible à une exposition à court terme est *Daphnia magna*, la moyenne géométrique des résultats d'essais valides est de 339 µg.L⁻¹.

Le jeu de données à long terme valides comprend des valeurs sur les trois groupes taxonomiques principaux (algues/invertébrés/poissons). Des groupes supplémentaires sont également documentés (insecte + échinoderme). Les organismes marins sont représentés dans le jeu de données puisqu'il comprend un résultat d'essai réalisé sur un échinoderme marin. L'espèce la plus sensible à une exposition de longue durée est l'invertébré *Daphnia magna*. Exposées au fluorène 21 jours avec un cycle d'éclairement de 16/8 h, elles présentent une NOEC de 15 µg.L⁻¹ sur le critère du succès de la reproduction.

Il n'a pas été rapporté de données valides sur le sédiment d'eau douce ou marin.

- **Écotoxicité pour les organismes terrestres, y compris les prédateurs**

Il a été remarqué que le fluorène disparaît rapidement des systèmes d'essai. En conséquence, les valeurs moyennes de concentration pondérées par rapport au temps sont estimées plus pertinentes pour discuter la relation dose/réponse du fluorène. Les essais qui ne renseignent que la concentration initiale ne sont pas retenus.

Le jeu de données à long terme valides comprend des valeurs sur les trois groupes taxonomiques principaux (invertébrés/plantes/microorganismes). Il couvre des essais sur 7 espèces du compartiment terrestre et sur la nitrification. L'espèce la plus sensible est le collembole *Folsomia fimetaria* pour lequel une CE₁₀ de 1,6 mg.kg⁻¹a été obtenue.

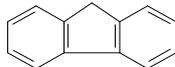
- **PNEC**

Substances chimiques (n°CAS)	Espèce / durée	Facteur d'extrapolation	Valeur de PNEC	Unité	Source (Année)
Eaux douces					
Fluorène (86-73-7)	<i>Daphnia magna</i> / 21j	10	1,5	µg.L ⁻¹	RIVM, 2012
Eaux marines					
Fluorène (86-73-7)	<i>Daphnia magna</i> / 21 j	50	0,3	µg.L ⁻¹	RIVM, 2012
Sédiment eaux douces					
Fluorène (86-73-7)	<i>Daphnia magna</i> / 21 j	EqP	0,83	mg.kg ⁻¹ _{ps}	RIVM, 2012
Sédiment eaux marines					
Fluorène (86-73-7)	<i>Daphnia magna</i> / 21 j	EqP	0,17	mg.kg ⁻¹ _{ps}	RIVM, 2012
Compartiment terrestre					
Fluorène (86-73-7)	<i>Folsomia fimetaria</i>	10	1,6	mg.kg ⁻¹ _{ps}	RIVM, 2012
Empoisonnement secondaire					
Pas de valeur					

1 Généralités

1.1 Identification/caractérisation

Tableau 1 : Nom et principaux synonymes du fluorène, numéros d'identification

Substances chimiques	N° CAS	N° EINECS	Synonyme	Force physique (*)
FLUORÈNE C ₁₃ H ₁₀ 	86-73-7	201-695-5	Benzoindène Dibenzocyclopentadiène Diphénylène-méthane 2,3-benzidène alpha-diphénylène-méthane ortho-diphénylène-méthane 2,2-méthylènebiphényl	solide cristallisé sous forme d'aiguilles

(*) dans les conditions ambiantes habituelles

1.2 Classification et autres identifications de dangers

Europe : Règlement (CE) N°1272/2008 du parlement européen et du conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, l'étiquetage et 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.

■ Fluorène (n°CAS : 86-73-7)

- Classification : Il n'existe pas de classification harmonisée pour le fluorène. Plusieurs auto-classifications sont disponibles ; elles sont rapportées ici à titre d'information : Aquatic Acute 1, H400 – Aquatic Chronic 1, H410 – skin Irrit. 2 H315; Eye Irrit. 2 H319 – STOT SE 3, H335 (poumons par inhalation)

Le fluorène n'est pas identifié comme substance Persistante, Bioaccumulable et Toxique (PBT).

Le fluorène n'est pas listé parmi les substances ayant des propriétés de perturbation endocrine (edlist.org, 05/10/2020).

1.3 Principes de production

Le fluorène fait partie des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) produits commercialement, mais en faibles quantités. Les USA n'en produisent pas (ATSDR, 1995), le Canada en produisait 1 tonne par an en 1986.

Il est obtenu :

- soit par réaction de l'acétylène avec de l'hydrogène dans un tube chauffé au rouge,
- soit par réaction du charbon de bois avec de l'acide nitrique fumant.

D'autres méthodes peuvent également être utilisées :

- distillation de goudron de charbon (la teneur en fluorène dans ces goudrons est en moyenne de 2 %),
- réaction du 2,2-dibromodiphénylméthane avec un hydrate d'hydrazine, en présence de palladium,
- réduction de diphénylène cétone par le zinc.

1.4 Utilisations et restrictions d'usages

▪ Utilisations

Le fluorène est un intermédiaire chimique utilisé dans divers procédés de fabrication, notamment dans la formation de radicaux polyfonctionnels catalyseurs dans la fabrication de résines et dans la production de teintures.

Il est également employé pour la production de fluorénone et de fluoréne-9-acide carboxylique servant à fabriquer des médicaments antidiabétiques et antiarythmiques.

▪ Restrictions d'usage

Le fluorène ne fait pas l'objet de restrictions d'usage particulières néanmoins les HAP sont inscrits sur la Liste OSPAR de produits chimiques devant faire l'objet de mesures prioritaires.

1.5 Principales sources d'exposition

Concentrations ubiquitaires

Tableau 2 : Concentrations habituellement retrouvées dans les milieux en l'absence de source connue en fluorène

Milieu	Concentrations ou gamme de concentrations	Référence
Air		
Air intérieur	\	\
Air ambiant	Pas de données génériques. Données ponctuelles et locales de mesures auprès du réseau des Associations Agréées de Surveillance de la Qualité de l'Air (AASQA)	Sites Internet des 13 AASQA de Métropole et des 5 AASQA en DOM, accessibles depuis le portail ATMO France (https://atmo-france.org/la-carte-des-aasqa/)
Eau		
Eau de surface	Données locales de mesures disponibles sur la base Naïades, pour les eaux et les matières en suspension dans les eaux.	Base de données « Naïades » sur la qualité des eaux de surface (http://www.naiades.eaufrance.fr/)
Eau souterraine	Données locales de mesures disponibles sur la base ADES	Base de données « ADES » sur la qualité des eaux souterraines (http://www.ades.eaufrance.fr/)
Sédiment		
Sédiment [continent]	Données locales de mesures disponibles sur la base Naïades	Base de données « Naïades » sur la qualité des eaux de surface (http://www.naiades.eaufrance.fr/)
Sédiment [littoral]	Données locales de mesures disponibles sur la base Quadrigé de l'IFREMER – Réseau de suivi de la contamination chimique ROCCHSED	Base Quadrigé via SURVAL (https://wwwz.ifremer.fr/surval/)
Sol		
Fonds Pédogéochimiques Anthropisés (FPGA) urbains*	Données locales de mesures d'échantillons de sols de surface prélevés en milieu urbain dans les agglomérations en France Métropolitaine	Base de Données des analyses de Sols Urbains français, dite BDSolU (http://www.bdsolu.fr)

Milieu	Concentrations ou gamme de concentrations	Référence																				
Réseau de Mesure de la Qualité des Sols (RMQS)	<p>France Métropolitaine et Outre-Mer (n = 2 203 échantillons, dont 91,1 % < LQ de 0,005 mg.kg⁻¹) :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Distribution</th> <th>Concentration (mg.kg⁻¹)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Minimum</td> <td>< LQ</td> </tr> <tr> <td>10^{ème} percentile</td> <td>< LQ</td> </tr> <tr> <td>25^{ème} percentile</td> <td>< LQ</td> </tr> <tr> <td>50^{ème} percentile</td> <td>< LQ</td> </tr> <tr> <td>75^{ème} percentile</td> <td>< LQ</td> </tr> <tr> <td>90^{ème} percentile</td> <td>0,005</td> </tr> <tr> <td>95^{ème} percentile</td> <td>0,007</td> </tr> <tr> <td>99^{ème} percentile</td> <td>0,020</td> </tr> <tr> <td>Maximum</td> <td>0,25</td> </tr> </tbody> </table> <p>Le programme du RMQS est basé sur 2 200 sites d'échantillonnage répartis de façon systématique selon une grille de mailles de dimensions 16 x 16 km, représentatifs des sols français et leurs usages. Il s'agit majoritairement de sols agricoles ou forestiers et dans une moindre part de sols urbains : 40% de terres agricoles arables avec succession cultures, 25% de prairies permanentes, 27% de surfaces boisées, 8% divers (terres agricoles avec cultures pérennes type vignes, milieux naturels, parcs et jardins urbains, friches).</p>	Distribution	Concentration (mg.kg ⁻¹)	Minimum	< LQ	10 ^{ème} percentile	< LQ	25 ^{ème} percentile	< LQ	50 ^{ème} percentile	< LQ	75 ^{ème} percentile	< LQ	90 ^{ème} percentile	0,005	95 ^{ème} percentile	0,007	99 ^{ème} percentile	0,020	Maximum	0,25	<p>Données Inra Infosol dans le cadre du GIS Sol, Groupement d'Intérêt Scientifique sur les Sols (éléments cités en annexe du guide ADEME, 2018)</p>
Distribution	Concentration (mg.kg ⁻¹)																					
Minimum	< LQ																					
10 ^{ème} percentile	< LQ																					
25 ^{ème} percentile	< LQ																					
50 ^{ème} percentile	< LQ																					
75 ^{ème} percentile	< LQ																					
90 ^{ème} percentile	0,005																					
95 ^{ème} percentile	0,007																					
99 ^{ème} percentile	0,020																					
Maximum	0,25																					

* Comme présenté sur le portail de la BDSolU, « les contributions anthropiques qui se superposent au fond pédogéochimique naturel local sont, a priori, plus élevées dans les agglomérations urbaines qu'en milieu rural, car les sols y sont le réceptacle des retombées atmosphériques locales dues à l'artisanat, à l'industrie (y compris minière), aux chauffages urbain et individuel, au trafic routier, etc... Dans ces conditions, l'usage d'un référentiel rural, pourrait biaiser les études sur la qualité des sols urbains et il convient donc de déterminer un Fond Pédo-Géochimique Anthropisé Urbain. »

2 Paramètres d'évaluation de l'exposition

2.1 Paramètres physico-chimiques

Tableau 3 : Principaux paramètres physico-chimique pour le fluorène

Paramètre	Valeur	Étendue	Référence
Facteur de conversion (dans l'air à 20 °C)	1 ppm = 6,91 mg.m ⁻³ 1 mg.m ⁻³ = 0,145 ppm		
Seuil olfactif (ppm)	Non disponible		
Masse molaire (g.mol ⁻¹)	166,2		ATSDR, 1995 ; HSDB, 2017 ; Merck, 1996 ; OMS IPCS, 1998 ; Prager, 1995 ; Ullmann, 1989
Point d'ébullition (°C) (à pression normale)	295 ₍₁₎	293 - 298	ATSDR, 1995 ; Guide de la chimie, 2002 ; HSDB, 2017 ; OMS IPCS, 1998 ; Prager, 1995
Pression de vapeur (Pa)	4,10 ⁻² à 20 °C 9,10 ⁻² à 25 °C		ATSDR, 1995 ; HSDB, 2017 ; OMS IPCS, 1998

Paramètre	Valeur	Étendue	Référence
Densité -vapeur (par rapport à l'air) -liquide	5,73 d_4^{20} : 1,181 d_4^0 : 1,203		ATSDR, 1995 ; HSDB, 2017 ; OMS IPCS, 1998 ; Prager, 1995 ; Ullmann, 1989
Tension superficielle (N.m ⁻³)	Non concerné		
Viscosité dynamique (Pa.s)	Non concerné		
Solubilité (mg.L ⁻¹) dans l'eau	1,98 à 25 °C		
Log Kow	4,18 ₍₃₎	4,18 – 4,38	CHEMFATE, 2002 ; EPRI, 1988 ; Hansch <i>et al.</i> , 1995 ; Hempfling <i>et al.</i> , 1997 ; OMS IPCS, 1998 ; Ryan <i>et al.</i> , 1988 ; US EPA, 1996 ; Verschueren, 2001
Koc (L.kg ⁻¹)	7 707 ₍₄₎	3 989 – 16 218	CHEMFATE, 2002 ; Hempfling <i>et al.</i> , 1997 ; US EPA, 1996
Coefficient de partage sol-eau : Kp_sol(L.kg ⁻¹)	₍₅₎		
Coefficient de partage sédiments-eau : Kp_sed (L.kg ⁻¹)	₍₅₎		
Coefficient de partage matière en suspension-eau : Kp_susp (L.kg ⁻¹)	₍₅₎		
Constante de Henry (Pa.m ³ .mol ⁻¹)	9,2 ₍₆₎	6,44 – 11,7 à 25 °C	CHEMFATE, 2002 ; Hempfling <i>et al.</i> , 1997 ; HSDB, 2017 ; OMS IPCS, 1998 ; Ryan <i>et al.</i> , 1988 ; US EPA, 1996
Coefficient de diffusion dans l'air (cm ² .s ⁻¹)	4,56.10 ⁻² ₍₂₎	3,63 10 ⁻² – 5,50.10 ⁻² à 25 °C	EPRI, 1988 ; US EPA, 1996
Coefficient de diffusion dans l'eau (cm ² .s ⁻¹)	6,79.10 ⁻⁶ ₍₂₎	5,7.10 ⁻⁶ – 7,88.10 ⁻⁶ à 25 °C	EPRI, 1988 ; US EPA, 1996
Coefficient de diffusion à travers le / adsorption sur PEHD (m ² .j ⁻¹)	Non disponible		
Perméabilité cutanée à une solution aqueuse (cm.h ⁻¹)	Non disponible		

Choix des valeurs :

- (1) Valeur la plus fréquemment citée.
- (2) Moyenne arithmétique.
- (3) Valeur la plus fréquemment citée.
- (4) Moyenne géométrique de 7 valeurs.
- (5) La valeur pourra être calculée à partir de l'expression suivante : $K_d = f_{oc} \times K_{oc}$ (suivant l'hypothèse d'une adsorption sur la seule fraction organique du sol, du sédiment ou des matières en suspension, ce qui revient à négliger l'adsorption sur la fraction minérale et qui conduit à majorer le transfert du sol vers l'eau ou l'air). La valeur de f_{oc} est issue de mesure de terrain ou par défaut d'une valeur issue de la littérature, par exemple celle du TGD (CE, 1996), de 0,02 pour f_{oc_sol} , de 0,05 pour f_{oc_sed} , de 0,1 pour f_{oc_mes} .
- (6) Moyenne arithmétique de toutes les valeurs prises en compte.

2.2 Comportement

2.2.1 Dans l'eau

Le processus d'adsorption sur les sédiments est très important. La volatilisation de fluorène non adsorbé n'est pas rapide mais s'avère également importante.

2.2.2 Dans les sols

Le fluorène est extrêmement peu mobile dans les sols.

Sa volatilisation à partir du sol n'est pas un phénomène significatif.

2.2.3 Dans l'air

Le fluorène est principalement sous forme vapeur dans l'atmosphère.

2.3 Persistance

2.3.1 Dégradation abiotique

L'hydrolyse du fluorène n'est pas un processus significatif.

Dans l'atmosphère, le fluorène est dégradé en réagissant avec des radicaux hydroxyles formés par réactions photochimiques, sa demi-vie due aux réactions hydroxyles a été estimée à 29 h.

2.3.2 Biodégradation

2.3.2.1 Eaux de surface

Le fluorène ne se dégrade pas facilement dans les eaux de surface : 0 % de dégradation a été observé après 28 jours lors d'un essai MITI II (méthode OCDE 301C)(CITI, 1992).

2.3.2.2 Sol

Le fluorène ne se dégrade pas facilement dans les sols : des demi-vies allant de 32 jours à 60 jours ont été mesurées (Howard *et al.*, 1991).

2.3.2.3 Sédiments

Aucune information n'est disponible mais on peut supposer que la dégradation est lente.

2.3.2.4 Eaux souterraines

Dans les eaux souterraines, considérées comme anoxiques, des demi-vies de 128 à 240 jours ont été estimées (Howard *et al.*, 1991).

2.4 Bio-accumulation et métabolisme

2.4.1 Organismes aquatiques

Microcrustacés

Le taux d'accumulation du fluorène a été étudié chez la daphnie. Au bout de 24 heures, l'équilibre entre les concentrations dans l'eau et les organismes a été atteint. Un BCF (24 h) de 505 a ainsi pu être calculé (Newsted et Giesy, 1987).

Poissons

Poecilia reticulata : BCF (7 jours) : 2 230

Le test a été effectué en semi-statique pendant 7 jours. Au début de l'essai, la concentration en fluorène était de 883 µg.L⁻¹, correspondant à la limite de solubilité de la substance. Les mesures de concentration dans le milieu aquatique, ainsi que dans les tissus des poissons ont été effectuées par la méthode HPLC avec détection UV (De Voogt *et al.*, 1991).

Oryzias latipes : BCF (28 jours) : 396-830

Deux tests ont été effectués : l'un exposant les individus pendant 28 jours à une concentration en fluorène de 2 µg.L⁻¹ et l'autre à une concentration de 20 µg.L⁻¹. Les concentrations en fluorène ont été mesurées dans le milieu (CITI, 1992).

La bioamplification des HAP ne semble pas être possible dans les écosystèmes aquatiques et terrestres. Les raisons avancées sont de fortes capacités des organismes vertébrés (et quelques invertébrés) à métaboliser ces substances et à les excréter. Toutefois, les espèces des premiers niveaux trophiques n'en sont pas capables et peuvent présenter des cas de bioaccumulation (ECHA, 2008).

Organismes benthiques

Dans les sédiments, le taux d'accumulation du fluorène dans les organismes benthiques dépend de plusieurs facteurs dont :

- les propriétés physico-chimiques de la substance,
- le temps d'exposition,
- la nature du sédiment,
- les taux d'absorption et de désorption par les organismes (varie d'un individu à l'autre),
- le comportement de l'organisme durant la période d'exposition (alimentation, évitement, reproduction).

De plus, la disponibilité des HAP aux organismes benthiques détritivores est très inférieure à celle d'autres substances possédant des propriétés physico-chimiques similaires (Landrum et Faust, 1991 ; Tracey et Hansen, 1996). La séquestration des HAP dans la matière organique sédimentaire serait à l'origine de cette faible biodisponibilité (Kraaij *et al.*, 2001 ; Van Hoof *et al.*, 2001).

Les résultats des essais disponibles dans la littérature correspondent à une exposition des organismes benthiques à un mélange de HAP. Aucune conclusion ne peut donc être tirée sur la biodisponibilité et l'accumulation du fluorène.

Tableau 4 : Principales données de bio-accumulation dans les organismes aquatiques

Méthode	Espèce	Valeur	Référence
24h	<i>Daphnia magna</i>	505	Newsted et Giesy, 1987
Semi statique, 7 jours	<i>Poecilia reticulata</i>	2230	De Voogt <i>et al.</i> , 1991

2.4.2 Organismes terrestres y compris les végétaux

La Base de données sur la contamination des Plantes Potagères par les molécules Organiques Polluantes - BAPPOP 2015 [1]⁽¹⁾ (ADEME, INERIS, Université de Lorraine-INRA-GISFI, INPT-ENSAT, ISA Lille, 2015) ne comporte pas le Fluorène dans sa liste des HAP.

Une recherche exhaustive dans la bibliographie scientifique internationale de données suffisamment satisfaisantes ou détaillées pour permettre d'estimer des facteurs de transfert ou présenter ceux proposés, n'a pas été réalisée dans le cadre de la présente fiche en date de la présente mise à jour.

3 Données toxicologiques

L'ensemble des informations citées ci-dessous s'appuie notamment sur diverses monographies publiées par des organismes reconnus pour la qualité scientifique de leurs documents (ATSDR, 1995 ; IARC 1983 ; IARC, 1987, 2010 ; US EPA, 1990). Les références bibliographiques aux auteurs sont citées pour permettre un accès direct à l'information scientifique mais n'ont pas fait l'objet d'un nouvel examen critique par les rédacteurs de la fiche.

Dans cette fiche, seule la substance fluorène est considérée, excluant autant que possible les données relatives à la co-exposition de plusieurs HAP. La plupart des HAP disposent également d'une fiche de données toxicologiques cependant il nous est apparu nécessaire de proposer une fiche « choix de VTR » regroupant les valeurs disponibles pour chacun d'eux, ainsi que les autres éléments de comparaison entre ces différents HAP⁽²⁾ (Ineris, 2020).

Le fluorène se trouve être parmi les HAP de plus bas poids moléculaire (PM) (2 à 3 cycles), ce qui lui confère une plus forte volatilité que les autres HAP de haut PM. Pour cette classe de HAP (bas PM), l'inhalation constitue la voie prépondérante d'exposition.

3.1 Devenir dans l'organisme

3.1.1 Études chez l'homme

Aucune étude ne traite du devenir du fluorène seul dans l'organisme humain.

Néanmoins, des travaux ont permis d'identifier la présence de fluorène dans l'organisme d'individus exposés à des mélanges de polluants contenant du fluorène.

3.1.1.1 Absorption

L'absorption de fluorène (différentes sources d'exposition confondues) a indirectement été démontrée par la présence de l'un de ses métabolites, le 2-hydroxyfluorène dans les urines d'hommes témoins ou consultant pour des problèmes de fertilité (Xia *et al.*, 2009).

3.1.1.2 Distribution

Le fluorène a pu être dosé dans le lait de mères italiennes, 7,32 µg.kg⁻¹ de lait (Santonicola *et al.*, 2017).

3.1.1.3 Métabolisme

Les principaux métabolites identifiés chez l'homme sont les 2-, 3- et 9-hydroxyfluorènes (Nikolova-Pavageau et Pillière, 2018).

(1) Cette base regroupe sur un support unique des informations documentaires relatives à la contamination des plantes potagères par les molécules Organiques Polluantes, issues principalement des publications scientifiques récentes. Elle est gratuite et téléchargeable sur le site <https://www.ademe.fr/bappop-base-donnees-contamination-plantes-potageres-molecules-organiques-polluantes> et fonctionne sur ACCESS.

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

3.1.1.4 Élimination

Des concentrations urinaires de 2-hydroxyfluorène de 2,80 µg.g⁻¹ de créatinine ont été rapportées chez des sujets masculins exposés à des mélanges HAP dont du fluorène (Xia et al., 2009).

Résumé : Aucune donnée n'est disponible sur la toxicocinétique du fluorène seul chez l'homme. En mélange, son élimination par voie urinaire sous forme de métabolite a été observée, de même que sa présence dans le lait maternel.

3.1.2 Études chez l'animal

Chez l'animal, très peu d'études sont disponibles sur le devenir du fluorène seul dans l'organisme.

3.1.2.1 Absorption

L'absorption de fluorène par inhalation et par voie orale a indirectement été montrée chez le rat, mais non quantifiée (Peiffer *et al.*, 2013 ; Peiffer *et al.*, 2016).

3.1.2.2 Distribution

Après une exposition subaiguë par inhalation (1,5 ou 150 ppb, soit 0,01 ou 1 mg.m⁻³, 6 h.j⁻¹ pendant 11 jours consécutifs), le fluorène et l'un de ses métabolites, le 9-hydroxy-fluorène ont pu être dosés dans le sang et le cerveau des animaux exposés, mais aussi chez les animaux du groupe témoin (non liée à la contamination de l'air ambiant), mais selon les auteurs résultant d'une imprégnation naturelle liée à la volatilité du fluorène (Peiffer *et al.*, 2013).

3.1.2.3 Métabolisme

Plusieurs métabolites, le 9-, le 3- et 2-hydroxy-fluorène ont été identifiés dans le sang et/ou le cerveau de rats exposés à des concentrations de 150 ppb, soit 1 mg.m⁻³, de fluorène par inhalation (11 jours consécutifs, 6 h.j⁻¹) (Peiffer *et al.*, 2013). Seul le 9-hydroxyfluorène a été dosé aussi bien dans le sang que dans le cerveau des animaux du lot témoin.

Dans une étude réalisée sur des préparations de foie de rats, le 1-hydroxyfluorène, le 9-hydroxyfluorène et le 9-cétofluorène ont été identifiés comme étant les principaux métabolites du fluorène (LaVoie *et al.*, 1981).

3.1.2.4 Élimination

Aucune donnée n'a été identifiée suite à des expositions par les voies physiologiques. Cependant, l'élimination par les urines et les fèces a été montrée chez plusieurs espèces exposées par voie intrapéritonéale.

3.1.2.5 Relation avec le récepteur AhR

A partir de tests réalisés *in vitro* sur cellules humaines ou sur poissons, le fluorène semble être un faible ligand de l'AhR, récepteur spécifique des HAP (affinité non quantifiable) et des cytochromes P450 (Barron *et al.*, 2004).

Résumé : chez l'animal, l'absorption par voie orale et par inhalation est importante, la voie cutanée n'a pas été étudiée. Plusieurs de ses métabolites, les 9-, 3- et 2-hydroxy-fluorènes ont pu être dosés dans le sang et le cerveau. C'est un très faible ligand de l'AhR, récepteur spécifique des HAP (affinité non quantifiable) et des cytochromes P450.

3.2 Toxicologie aiguë

3.2.1 Études chez l'homme

Aucune étude concernant l'effet d'une exposition aiguë au fluorène n'est disponible chez l'homme.

3.2.2 Études chez l'animal

Chez l'animal, l'exposition aiguë au fluorène induit principalement des troubles hépatiques.

3.2.2.1 Inhalation

Les effets du fluorène sur le comportement ont été étudiés dans le cadre d'une étude de toxicité subaiguë par inhalation (1,5 ou 150 ppm, soit 0,01 ou 1 mg.m⁻³, exposition oro-nasale 6 heures par jour pendant 14 jours consécutifs) chez les rats mâles (Peiffer *et al.*, 2013). Si le traitement n'a pas eu d'incidence sur l'activité locomotrice ou les performances d'apprentissage, les auteurs ont en revanche observé un niveau d'anxiété plus faible chez les animaux traités par comparaison au lot témoin dans l'un des deux tests mesurant l'activité de type anxiolytique. Dans ces conditions expérimentales, le fluorène entraîne des troubles comportementaux en lien avec l'anxiété chez le rat mâle.

3.2.2.2 Voie orale

Des rats partiellement hépatectomisés et exposés par voie orale pendant 10 jours à 180 mg.kg⁻¹.j⁻¹ de fluorène (présent dans la nourriture) présentaient par rapport aux rats témoins une augmentation du poids du foie (Gershbein, 1975).

Dans l'étude de Danz *et al.*, 1991, le poids du foie et l'index mitotique des cellules hépatiques ont été étudiés chez des rats exposés, par gavage, à une seule dose de fluorène dans du diméthyl sulfoxyde. Le poids du foie des rats a augmenté de façon dose dépendante et jusqu'à 20 % par rapport au lot témoin, alors que l'indice mitotique des hépatocytes augmente chez les rats traités et est, 48 h après l'exposition, 6 fois plus important que chez les rats témoins.

Une seule exposition, par gavage, de rats mâles Sprague-Dawley à 150 mg.kg⁻¹ de fluorène n'induit pas chez les animaux de modification du poids du thymus et de la rate (Danz et Brauer, 1988).

3.2.2.3 Voie cutanée

Aucune donnée n'a été identifiée.

Résumé : chez l'animal, l'exposition aiguë au fluorène induit une toxicité hépatique et des troubles du comportement.

3.3 Toxicologie chronique

3.3.1 Effets généraux (non cancérigènes – non reprotoxiques)

3.3.1.1 Études chez l'homme

Aucune étude épidémiologique ne traite de l'effet du fluorène seul chez l'homme.

Résumé : Aucune donnée sur les effets de l'exposition chronique au fluorène seul n'est disponible chez l'homme.

3.3.1.2 Études chez l'animal

Des souris CD-1 ont été exposées, par gavage, à 0, 125, 250 ou à 500 mg.kg⁻¹.j⁻¹ de fluorène en suspension dans de l'huile de maïs pendant 13 semaines (US EPA, 1989). Une augmentation de la salivation et une hypoactivité ont été observées chez toutes les souris mâles quelle que soit la dose de fluorène. A la dose de 500 mg.kg⁻¹.j⁻¹, une dyspnée, un ptosis (abaissement de la paupière supérieure, d'origine congénitale), une diminution du poids absolu du foie, une diminution du poids relatif du foie et de la rate, accompagnées par des changements histopathologiques, une diminution de la concentration d'hémoglobine et une augmentation du taux de bilirubine dans le sérum ont été observées chez les souris mâles et femelles. Une diminution significative du nombre de globules rouges a également été rapportée chez les souris femelles exposées à 250 mg.kg⁻¹.j⁻¹ de fluorène et chez les souris mâles et femelles exposées à 500 mg.kg⁻¹.j⁻¹. A la dose de 125 mg.kg⁻¹.j⁻¹ la diminution du nombre d'érythrocytes et de la concentration en hémoglobine chez les mâles et les femelles ne sont pas significativement plus faibles que les valeurs des animaux du lot témoin. En revanche, une diminution significative du poids absolu du foie et de la rate a été décrite chez les mâles de ce même lot (US EPA, 1989).

Cette étude a permis d'établir un LOAEL de 250 mg.kg⁻¹.j⁻¹ et un NOAEL de 125 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pour des atteintes hématologiques (US EPA, 1989).

Dans l'étude de Morris *et al.*, 1960, 18 rats femelles buffalo ont été exposés par voie orale à 12,3 mg.kg⁻¹.j⁻¹ de fluorène pendant 6 mois ou à 13,1 mg.kg⁻¹.j⁻¹ de fluorène pendant 18 mois. Lors de l'étude de 6 mois, la nourriture a été préparée avec 3 % de propylène glycol et contenait une faible teneur en protéine et en graisses. Lors de l'étude de longue durée (18 mois) la nourriture a été préparée avec 3 % d'huile de maïs. Les symptômes observés chez les animaux lors de l'exposition de 6 mois au fluorène n'ont pas été retrouvés après 18 mois d'exposition. Le seul effet observé a été l'apparition d'hyperplasies de la muqueuse nasale chez 2 rats. Les effets observés lors de l'étude de 6 mois semblent avoir été induits par la composition de la nourriture, ou par la présence de propylène glycol ce qui est plus vraisemblable.

Les effets de l'exposition subchronique au fluorène sur le comportement ont été explorés dans le cadre d'une étude par voie orale où les rats ont été exposés pendant 60 jours consécutifs à des doses de 1, 10 ou 100 mg.kg⁻¹.j⁻¹ de fluorène dans l'alimentation (Peiffer *et al.*, 2016). Une baisse de l'activité de type anxiolytique évaluée à partir du test du labyrinthe en croix surélevé (« *Elevated Plus Maze* ») et réalisé après 28 jours de traitement a été décrite dans les lots d'animaux exposés aux deux plus faibles doses de 1 et 10 mg.kg⁻¹.j⁻¹. Le traitement n'a pas eu d'effet sur les autres tests ayant examinés la fonction locomotrice et les capacités d'apprentissage. Les auteurs rapportent également une baisse de croissance pondérale chez les animaux du lot le plus exposé (100 mg.kg⁻¹.j⁻¹ de fluorène) à partir du 28^{ème} jour et jusqu'à la fin de l'étude, de même qu'une augmentation dose-dépendante du poids relatif du foie.

Résumé : Chez l'animal, le fluorène administré par voie orale entraîne une toxicité hépatique et hématologique, ainsi qu'une sensible diminution de l'état anxiogène chez le rat.

Effets systémiques

Tableau 5 : Synthèse des taux d'absorption et organes cibles en fonction des voies d'exposition

Substance Chimique (CAS)	Voies d'exposition	Taux d'absorption		Organe cible
		Homme	Animal	
Fluorène (86-73-7)	Inhalation	ND*	ND*	SNC
	Ingestion	ND*	ND*	SNC, Foie, rate et sang
	Cutanée	ND*	ND*	-

ND : non déterminé

3.3.2 Effets cancérigènes

3.3.2.1 Études principales

3.3.2.1.1 Études chez l'homme

Aucune étude spécifique du fluorène seul n'est disponible chez l'homme.

Résumé : aucune étude épidémiologique n'a recherché les éventuels effets cancérigènes de l'exposition au fluorène seul.

3.3.2.1.2 Études chez l'animal

Chez l'animal, l'effet cancérigène du fluorène a été testé sur la peau des souris, chez les rats après une exposition par voie orale au fluorène (Morris *et al.*, 1960 ; US EPA, 1989 ; Wilson *et al.*, 1947) et après administration subcutanée (Iwata *et al.*, 1981 ; Shear et Luter, 1941). Mais toutes ces données ne permettent pas de conclure quant au caractère cancérigène du fluorène.

Vingt rats Buffalo femelles ont été exposés à 0,05 % de fluorène (dose moyenne de 2 553 mg par rat). Le fluorène a été administré dans la nourriture contenant 3 % d'huile de maïs (dose moyenne de fluorène 796 mg par rat). L'étude a été arrêtée au bout de 10,7 mois et un examen histologique a été pratiqué chez 11 rats. Un carcinome à cellules squameuses au niveau du bassinot rénal et de l'uretère ont été rapportés (Morris *et al.*, 1960).

Une étude subchronique a montré que les souris CD-1 mâles et femelles exposées, par gavage, à 0, 125, 250 ou à 500 mg.kg⁻¹.j⁻¹ de fluorène pendant 13 semaines ne présentaient pas de tumeur à l'autopsie (US EPA, 1989). Dans l'étude de Wilson *et al.* (1947), des rats albinos ont été exposés par voie orale à des concentrations de fluorène comprises entre 0,062 et 1 % pendant 104 jours ou à des concentrations de 0,125 - 0,25 - 0,5 % de fluorène pendant 453 jours. Dans la première expérience, une perte de poids des rats a été observée, mais les rats ne présentaient aucune anomalie. Dans la seconde expérience, les rats exposés à 0,125 % de fluorène ont développé un adénome tubulaire rénal bénin.

L'application de fluorène 1 ou 2 jours consécutifs sur la peau des souris C57BL/6 n'induit pas d'augmentation du nombre des mélanocytes, même pour des doses de 200 µg par souris (0,05 mg.m⁻³) (Iwata *et al.*, 1981).

Enfin, l'injection subcutanée de 10 mg de fluorène dans du glycérol pendant 18 mois chez les souris n'induit pas de tumeur localisée (Shear et Luter, 1941).

Résumé : les seules études disponibles par voie orale et cutanée chez l'animal ne sont pas en faveur d'un effet cancérigène.

3.3.2.2 Classification

Union Européenne

Non déterminé : le fluorène n'a pas fait l'objet d'un examen par l'Union européenne.

CIRC – IARC

Groupe 3 : l'agent ne peut être classé pour sa cancérogénicité pour l'homme (IARC, 2010).

US EPA (IRIS)

Classe D : substance non classifiable quant à sa cancérogénicité pour l'homme (US EPA, 1990).

3.3.3 Caractère génotoxique

3.3.3.1 Études principales

3.3.3.1.1 Études chez l'homme

Aucune donnée n'a été identifiée chez l'homme.

3.3.3.1.2 Études chez l'animal

Aucune donnée n'a été identifiée chez l'animal.

3.3.3.1.3 Études *in vitro*

Il semblerait que le fluorène ne soit pas génotoxique (AFSSA, 2006 ; LaVoie *et al.*, 1979 ; Probst *et al.*, 1981).

Le fluorène est négatif dans le test d'Ames sur les cinq souches de *Salmonella typhimurium* à des concentrations allant jusqu'à 1 000 µg par boîte. Il est également négatif sur la souche TM677 à 50 µg.ml⁻¹ (Bos *et al.*, 1988 ; Kaden *et al.*, 1979 ; LaVoie *et al.*, 1979 ; LaVoie *et al.*, 1981 ; McCann *et al.*, 1975 ; Sakai *et al.*, 1985).

Les tests d'altération de l'ADN sont également négatifs sur bactéries et cultures primaires d'hépatocytes (Mamber *et al.*, 1984 ; McQueen *et al.*, 1983 ; Nakamura *et al.*, 1987 ; Sina *et al.*, 1983), mais positifs sur cellules de lymphomes de souris (cassures simple brin) (Garberg *et al.*, 1988).

Résumé : la plupart des tests réalisés *in vitro* n'ont pas mis en évidence de potentiel génotoxique du fluorène.

3.3.3.2 Classification par l'Union Européenne

Le fluorène n'a pas fait l'objet d'un examen par l'Union européenne.

3.3.4 Effets sur la reproduction et le développement

3.3.4.1 Effets sur la reproduction

3.3.4.1.1 Études chez l'homme

Il n'existe pas d'étude disponible chez l'homme concernant les effets du fluorène seul sur la reproduction.

Néanmoins, dans une étude regroupant 513 hommes ayant consulté pour des problèmes de fertilité et 273 sujets témoins, une augmentation de la concentration de 2-hydroxy-fluorène (2^e et 3^e tertile) (métabolite du fluorène) a été associée avec le risque d'infertilité idiopathique masculine (odds ratio de 1,46 ; IC_{95%} [1,02 – 2,10] et 1,52 ; IC_{95%} [1,06 – 2,17] pour respectivement le 2^e et 3^e tertile, $p < 0,05$) (Xia *et al.*, 2009).

Résumé : La seule étude rapportée ici ne permet pas de conclure quant à un effet du fluorène seul sur la reproduction chez l'homme.

3.3.4.1.2 Études chez l'animal

Chez l'animal, la seule étude traitant de l'effet du fluorène sur la reproduction est celle de l'US EPA (1989). Dans cette étude, l'exposition des souris CD-1 à 125, 250 ou à 500 mg.kg⁻¹.j⁻¹ de fluorène n'induit aucun effet néfaste sur les organes reproducteurs.

Résumé : le fluorène ne semble pas altérer les organes de la reproduction (mâle et femelle) chez la souris, mais la capacité de reproduction n'a pas été examinée.

3.3.4.2 Effets sur le développement

3.3.4.2.1 Études chez l'homme

Il n'existe pas d'étude chez l'homme concernant les effets du fluorène seul sur le développement.

Résumé : Aucune étude spécifique du fluorène seul sur le développement n'a été identifiée chez l'homme.

3.3.4.2.2 Études chez l'animal

Il n'existe pas d'étude chez l'animal concernant les effets du fluorène seul sur le développement.

Résumé : Aucune étude spécifique du fluorène seul sur le développement n'a été identifiée chez l'animal.

3.3.4.3 Classification par l'Union Européenne

Le fluorène n'a pas fait l'objet d'un examen par l'Union européenne.

3.4 Valeurs toxicologiques de référence

Une Valeur Toxicologique de Référence (VTR) est un indice qui est établi à partir de la relation entre une dose externe d'exposition à une substance dangereuse et la survenue d'un effet néfaste. Les valeurs toxicologiques de référence proviennent de différents organismes.

Pour accéder à une information actualisée, nous conseillons au lecteur de se reporter directement sur les sites internet des organismes qui les élaborent.

3.4.1 Valeurs toxicologiques de référence pour des effets à seuil

Synthèse des Valeurs toxicologiques de référence pour des effets à seuil

Tableau 6 : VTR pour des effets à seuil

Substance Chimique (CAS)	Voies d'exposition	Facteur d'incertitude	Valeur de référence	Source, Année de révision
Fluorène (86-73-7)	Orale (sub-chronique)	300	MRL = 0,4 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	ATSDR, 1995
	Orale (chronique)	3 000	RfD = 4.10 ⁻² mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	US EPA, 1990
	Orale (chronique)	non précisé	TDI = 4.10 ⁻² mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	RIVM, 2001

Justification scientifique des valeurs toxicologiques de référence

- Voie orale
 - Exposition sub-chronique

L'ATSDR propose un MRL de 0,4 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pour une exposition subchronique par voie orale au fluorène (1995).

Cette valeur a été établie à partir d'une étude réalisée chez des souris CD-1 (25 souris/sexe/lot) exposées, par gavage, à 0, 125, 250 ou à 500 mg.kg⁻¹.j⁻¹ de fluorène, pendant 13 semaines (US EPA, 1989). Un LOAEL de 125 mg.kg⁻¹.j⁻¹ a été déterminé par l'ATSDR à partir de l'augmentation dose-dépendante du poids du foie.

Facteur d'incertitude : un facteur de 300 a été appliqué. Un facteur 10 pour l'extrapolation de données animales vers l'homme, un facteur 10 pour la variabilité au sein de la population humaine et un facteur 3 pour l'absence de NOAEL.

Calcul : 125 mg.kg⁻¹.j⁻¹ x 1/300 = 0,41 mg.kg⁻¹.j⁻¹ (arrondi à 0,4 mg.kg⁻¹.j⁻¹)

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

Valeurs toxicologiques de référence retenues par l'Ineris pour les effets à seuil lors d'une exposition sub-chronique par voie orale

L'Ineris propose de retenir pour une exposition sub-chronique au fluorène par voie orale la VTR sub-chronique de 4.10⁻¹ mg.kg⁻¹.j⁻¹ de l'ATSDR (1995).

L'ATSDR (1995) propose une VTR pour une exposition subchronique par voie orale à partir d'une étude de 23 semaines. Cette valeur est la seule disponible, et sa construction étant bien établie, elle est retenue pour des expositions subchroniques.

Toutefois, le LOAEL de 125 mg.kg⁻¹.j⁻¹ choisi par l'ATSDR à partir de l'augmentation dose-dépendante du poids du foie n'a pas été retenu par l'US-EPA pour la détermination de sa VTR Chronique (voir ci-dessous). Dans l'étude, des effets hématologiques (diminution des globules rouges et de l'hémoglobine, augmentation de la bilirubine sérique) ont également été constatés. Toutefois, à la dose de 125 mg.kg⁻¹.j⁻¹ de fluorène, ces effets n'étaient pas significatifs. Si, sur la base des effets hématologiques, l'US EPA a établi un NOAEL à la dose de 125 mg.kg⁻¹.j⁻¹ de fluorène, l'ATSDR a choisi de ne pas construire de valeur à partir de cet effet.

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

- Exposition chronique

L'US EPA propose une RfD de 4.10⁻² mg.kg⁻¹.j⁻¹ pour une exposition chronique par voie orale au fluorène (1990).

Cette valeur a été établie à partir de la même étude que celle retenue par l'ATSDR pour l'élaboration de sa VTR subchronique à savoir d'une étude réalisée chez des souris CD-1 (25/sexe/lot) exposées, par gavage, à 0, 125, 250 ou à 500 mg.kg⁻¹.j⁻¹ de fluorène, pendant 13 semaines. Un NOAEL de 125 mg.kg⁻¹.j⁻¹ a été établi pour des effets hématologiques et pour une diminution du poids du foie et de la rate (US EPA, 1989).

Facteur d'incertitude : Un facteur d'incertitude de 3 000 est appliqué. Un facteur 10 pour l'extrapolation de données subchroniques à des données chroniques, un facteur 10 pour l'extrapolation de données animales vers l'homme, un facteur 10 pour la variabilité au sein de la population humaine et un facteur 3 pour l'absence de données chez plusieurs espèces animales.

Calcul : 125 mg.kg⁻¹.j⁻¹ x 1/3 000 = 0,041 mg.kg⁻¹.j⁻¹ (arrondi à 4.10⁻² mg.kg⁻¹.j⁻¹)

Indice de confiance : l'indice de confiance de l'US-EPA pour sa valeur est moyen pour l'étude retenue, et faible pour la valeur établie et l'utilisation des données disponibles.

Le RIVM propose un TDI de 4.10⁻² mg.kg⁻¹.j⁻¹ pour une exposition chronique par voie orale au fluorène (2001)

Cette valeur a été élaborée pour les hydrocarbures aromatiques comportant de 10 à 16 carbones et qui ne sont pas considérés comme cancérigènes (Baars *et al.*, 2001).

La méthodologie ayant conduit à cette valeur de risque (et aussi à celles correspondant à d'autres fractions du pétrole) est issue des travaux réalisés en 1997 par le TPHCWG (Total Petroleum Hydrocarbons Criteria Working Group) (Edwards *et al.*, 1997 ; Gustafson *et al.*, 1997). Brièvement, afin d'évaluer le risque induit par le pétrole, 7 fractions indépendantes ont été distinguées, 4 fractions aliphatiques et 3 aromatiques. Dans la fraction aromatique comportant des HAP constitués de 10 à 16 carbones, 77 substances ont été identifiées. Des RfD ont été établies pour 8 de ces substances. Ces RfD sont comprises entre 0,03 et 0,3 mg.kg⁻¹.j⁻¹. Quatre substances présentent une RfD de 0,04 mg.kg⁻¹.j⁻¹ et seules 2 substances (fluorène et le mélange naphtalène/méthylnaphtalènes) ont une RfD de 0,03 mg.kg⁻¹.j⁻¹. Une RfD de 0,04 mg.kg⁻¹.j⁻¹ a été considérée par le TPHCWG comme appropriée en tant que valeur seuil pour les effets non cancérogènes induits par la fraction aromatique comportant des HAP constitués de 10 à 16 carbones. Cette valeur a été retenue par le RIVM pour chaque HAP non cancérigène comportant entre 10 et 16 carbones.

Indice de confiance : Selon le RIVM la fiabilité de cette valeur est élevée.

Valeurs toxicologiques de référence retenues par l'Ineris pour les effets à seuil lors d'une exposition chronique par voie orale

L'Ineris propose de retenir pour une exposition chronique au fluorène par voie orale la VTR chronique de 4.10⁻² mg.kg⁻¹.j⁻¹ de l'US EPA.

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

Pour l'exposition par voie orale, la valeur du RIVM est extraite du document des TPHCWG proposant une TDI pour les hydrocarbures aromatiques C8-C10, C10-C12 et C12-C16. Cette valeur bien qu'identique à celle de l'US EPA, est moins spécifique dans sa construction que celle de l'US EPA, elle n'a donc pas été retenue.

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

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

3.4.2 Valeurs toxicologiques de référence pour des effets sans seuil

Selon le rapport Ineris (2003), une méthode de calcul est proposée par l'OMS IPCS, sur la base d'une valeur de référence multipliée par un FET (facteur d'équivalence toxique) (Doornaert et Pichard, 2003). Le principe de FET est fondé sur les hypothèses selon lesquelles l'organe cible et l'activité toxique sont identiques pour chaque molécule apparentée et qu'il n'y a pas d'interaction toxicocinétique ni toxicodynamique. Une telle approche autorise l'addition des risques cancérigènes liés à une co-

exposition et permet de quantifier le pouvoir cancérigène d'un mélange de substances en fonction du pouvoir cancérigène d'une substance dite de référence, appartenant à la même famille chimique (OMS IPCS, 1998).

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

- les doses et les effets de chacun des composés du mélange sont additifs,
- il n'existe pas d'interactions antagonistes ou synergiques entre les composés du mélange et
- ils agissent selon le même mécanisme d'action toxique. Or de nombreuses études expérimentales montrent que ces 3 conditions ne sont pas toujours réunies et peuvent conduire à une surestimation ou à une sous-estimation du risque.

Dans le cas des HAP, la molécule de référence est le benzo(a)pyrène car c'est le HAP le plus étudié et donc le mieux connu. Le potentiel toxique relatif de chaque HAP dont le fluorène est ensuite évalué par rapport à la toxicité du benzo(a)pyrène. Un facteur d'équivalence toxique par rapport au benzo(a)pyrène est alors évalué pour le fluorène. Les FET retenus dans cette approche sont ceux proposés par Nisbet et LaGoy (1992) et repris dans le document Ineris (2003). Cette étape est basée sur l'hypothèse selon laquelle le potentiel toxique relatif entre deux HAP estimé chez l'animal est identique ou similaire chez l'homme.

Un FET de 0,001 a été attribué au fluorène par Nisbet et LaGoy, 1992.

Synthèse des Valeurs toxicologiques de référence pour des effets sans seuil

Tableau 7 : VTR pour des effets sans seuil

Substance Chimique (CAS)	Voies d'exposition	Valeur de référence	Source, Année de révision
Fluorène (86-73-7)	Inhalation (chronique)	$ERU_i = 6.10^{-7} (\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3})^{-1}$	Ineris, 2018
	Orale (chronique)	$ERU_o = 10^{-3} (\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1})^{-1}$	Ineris, 2018

Justification scientifique des valeurs toxicologiques de référence

▪ Inhalation

L'Ineris propose un ERU_i de $6.10^{-7} (\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3})^{-1}$ pour une exposition chronique par inhalation au fluorène (2018).

Pour une exposition par inhalation à un HAP et en l'absence de valeur spécifique, l'Ineris recommande de prendre en compte l'Excès de Risque Unitaire (ERU_i) du benzo(a)pyrène proposée par l'US EPA, 2017 et retenue par l'Ineris pour cette substance⁽³⁾ à savoir $6.10^{-4} (\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3})^{-1}$ et de lui appliquer le FET correspondant à cet HAP.

Pour le fluorène, l'Ineris a retenu en 2003, un FET de 0,001 provenant de la classification de Nisbet et LaGoy (1992).

Dans ces conditions, le calcul pour l'obtention de VTR pour des effets sans seuil pour le fluorène retenu par l'Ineris est :

Tableau 8 : calcul de VTR par inhalation à partir du Facteur Equivalent Toxique (FET) du fluorène

Voie d'exposition	VTR benzo(a)pyrène	FET	VTR Fluorène
Inhalation	$ERU_i = 6.10^{-4} (\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3})^{-1}$	0,001	$ERU_i = 6.10^{-7} (\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3})^{-1}$

Cet ERU_i correspond à une concentration de $16,7 \mu\text{g}\cdot\text{m}^3$ pour un risque de 10^{-5} ou à une concentration de $1,67 \mu\text{g}\cdot\text{m}^3$ pour un risque de 10^{-6} .

⁽³⁾ Voir la fiche de données toxicologiques et environnementales du benzo(a)pyrène.

Valeurs toxicologiques de référence retenues par l’Ineris pour les effets sans seuil lors d’une exposition chronique par inhalation

L’Ineris propose de retenir pour une exposition chronique au fluorène par inhalation la VTR chronique de 6.10^{-7} ($\mu\text{g.m}^{-3}$) $^{-1}$ de Ineris (2018).

La seule valeur disponible est celle proposée par l’Ineris. Elle est construite par application du FET du fluorène sur la valeur du benzo(a)pyrène. Cette valeur est retenue.

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

▪ Voie orale

L’Ineris propose un ERUo de 10^{-3} ($\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$) $^{-1}$ pour une exposition chronique par voie orale au fluorène (Ineris, 2003).

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

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

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

Tableau 9 : calcul de VTR par inhalation à partir du Facteur Equivalent Toxique (FET) du fluorène

Voie d’exposition	VTR benzo(a)pyrène	FET	VTR Fluorène
Orale	$\text{ERU}_o = 1. (\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1})^{-1}$	0,001	$\text{ERU}_o = 10^{-3} (\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1})^{-1}$

Valeurs toxicologiques de référence retenues par l’Ineris pour les effets sans seuil lors d’une exposition chronique par voie orale

L’Ineris propose de retenir pour une exposition chronique au fluorène par voie orale la VTR chronique de 10^{-3} ($\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$) $^{-1}$ de 2018.

La seule valeur disponible est celle proposée par l’Ineris. Elle est construite par application du FET à partir de la valeur révisée du benzo(a)pyrène. Cette valeur est retenue.

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

3.4.3 Synthèse des valeurs toxicologiques de référence retenues par l'Ineris

Tableau 10 : VTR retenues par l'Ineris

Type d'effet	Substances chimiques (CAS)	Voie d'exposition	Facteur d'incertitude	Valeur de référence	Source, Année de révision
Effets à seuil	Fluorène (86-73-7)	Orale (sub-chronique)	300	MRL = 0,4 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	ATSDR, 1995
		Orale (chronique)	3000	RfD = 4.10 ⁻² mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	US EPA, 1990
Effets sans seuil	Fluorène (86-73-7)	Inhalation (chronique)	-	ERU _i = 6.10 ⁻⁷ (mg.m ⁻³) ⁻¹	Ineris, 2018
		Orale (chronique)	-	ERU _o = 10 ⁻³ (mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹) ⁻¹	Ineris, 2018

Informations relatives à l'utilisation des VTR

Dans cette fiche, seul le fluorène est considéré, la toxicité du fluorène en mélange avec d'autres hydrocarbures aromatiques polycycliques est donc exclue. Cependant, il s'agit le plus souvent de co-expositions à plusieurs HAP. Certains HAP disposent d'une fiche de données toxicologiques⁽⁴⁾ cependant il nous est apparu nécessaire de proposer également une fiche « choix de VTR » regroupant les valeurs disponibles pour chacun d'eux⁽⁵⁾.

Rappelons que dans le concept de facteur d'équivalence toxique (FET) permettant d'établir une valeur toxicologique pour des effets cancérogènes induits par un mélange de HAP, le BaP est la substance de référence à laquelle un potentiel toxique de valeur 1 est arbitrairement donné.

Même si à ce jour il n'existe pas de VTR pour des expositions cutanées, cette voie d'exposition peut ne pas être négligeable.

4 Données écotoxicologiques

L'objectif de cette section est d'évaluer les effets sur la faune et la flore aquatique et terrestre. Les résultats nécessaires à cette évaluation sont présentés.

4.1 Organismes aquatiques

La sensibilité des organismes aquatiques d'eau douce et marins sont comparables, les données obtenues avec les essais réalisés sur des espèces de ces deux groupes peuvent être utilisées conjointement.

Il n'existe pas de données valides issues de test réalisé sur organismes benthiques.

⁽⁴⁾ Acénaphène, Anthracène, Benzo(b)fluoranthène, Benzo(g,h,i)perylène, Benzo(k)fluoranthène, Chrysène, Dibenz(a,h)anthracène, Fluoranthène, Fluorène, Indeno(1,2,3-cd)pyrène, Phénanthrène, Pyrène

⁽⁵⁾ Acénaphène, Acénaphthylène Anthracène, Benz(a)anthracène, Benzo(b)fluoranthène, Benzo(g,h,i)perylène, Benzo(k)fluoranthène, Chrysène, Coronène, Cyclopenta(c,d)pyrène, Dibenz(a,c)anthracène, Dibenz(a,h)anthracène, Fluoranthène, Fluorène, Indeno(1,2,3-cd)pyrène, Naphtalène, Phénanthrène, Pyrène

4.1.1 Paramètres d'écotoxicité aiguë

Tableau 11 : Synthèse des principaux résultats pour des organismes aquatiques lors d'expositions aiguës

	Espèce	Paramètre de toxicité	Valeur (mg.L ⁻¹)	Référence
Algues ⁽⁶⁾	-	-	-	-
Invertébrés	<i>Daphnia magna</i>	CL ₅₀ (24 h)	0,339 ⁽⁷⁾	RIVM, 2012
	<i>Gammarus pseudolimnaeus</i>	CL ₅₀ (96 h)	0,346	Finger <i>et al.</i> , 1985 cité dans RIVM, 2012
	<i>Oithona davisae</i> (marin)	CE ₅₀ (48 h)	1,66	Barata <i>et al.</i> , 2005 cité dans RIVM, 2012
	<i>Palaemonetes pugio</i> (marin)	CL ₅₀ (60 h)	0,616	Unger <i>et al.</i> , 2008 cité dans RIVM, 2012
	<i>Chironomus riparius</i> (insecte)	CL ₅₀ (48 h)	1,539	Finger <i>et al.</i> , 1985 cité dans RIVM, 2012
	<i>Neanthes arenaceodentata</i> (annélide marin)	CL ₅₀ (96 h)	1	Rossi et Neff, 1978 cité dans RIVM, 2012
Poissons	<i>Lepomis macrochirus</i>	CL ₅₀ (96 h)	0,525	Finger <i>et al.</i> , 1985 cité dans RIVM, 2012
	<i>Onchorhynchus mykiss</i>	CL ₅₀ (96 h)	0,473	

La toxicité des HAP envers les organismes aquatiques (pélagiques et benthiques) peut être accrue en présence de rayonnement UV et plus particulièrement les UV-A (Ankley *et al.*, 1994 ; Hatch et Burton Jr., 1999 ; Krylov *et al.*, 1997 ; Landrum *et al.*, 1987 ; Newsted et Giesy, 1987 ; Sinha et Chignell, 1983 ; US EPA, 1993).

Deux types de réactions photochimiques peuvent expliquer l'apparition de ce phénomène :

- Mécanisme « externe »

La structure des molécules de HAP présents dans le milieu aqueux peut être modifiée sous l'influence de rayonnement UV et en présence d'oxygène. Ces formes modifiées, une fois accumulées dans les organismes, provoquent des destructions cellulaires.

- Mécanisme « interne »

Sous l'influence de rayonnement UV, un transfert d'énergie a lieu entre les HAP et la molécule d'oxygène provoquant la formation d'espèces réactives de l'oxygène.

Ces formes réactives de l'oxygène sont à l'origine de la destruction des membranes biologiques. La toxicité induite par la lumière serait régie par un mécanisme « interne » avec en premier lieu une accumulation de HAP dans les tissus puis une formation d'espèces réactives après une exposition aux UV.

⁽⁶⁾ Les essais sur algues réalisés dans des conditions normalisées (par exemple selon la ligne directrice de l'OCDE 201 sur 72 heures) sont des essais sur plusieurs générations et sont par conséquent des essais chroniques. Toutefois, par convention dans un contexte d'évaluation des risques, on utilise l'EC₅₀ issue de ces essais comme valeur aiguë, la NOEC étant utilisée pour une évaluation à long terme.

⁽⁷⁾ Moyenne géométrique de 408 µg.L⁻¹ (Vindimian, 2000) et 282 µg.L⁻¹ (Finger *et al.*, 1985 cité dans RIVM, 2012).

Ces deux mécanismes agissent de manière simultanée.

Quelques facteurs régissant l'apparition et l'amplitude de cette toxicité sont :

- la quantité et la nature des HAP,
- l'intensité et la durée du rayonnement UV,
- la nature des espèces présentes,
- la nature du milieu considéré.

Des modèles de type QSAR basés sur les propriétés toxiques, photo et physico-chimiques des HAP, montrent que la toxicité du fluorène n'augmente pas en présence de rayonnement UV (Mekenyan *et al.*, 1994 ; Newsted et Giesy, 1987). Il faut tout de même noter que ces modèles intègrent seulement les réactions photochimiques du mécanisme « interne ».

Un autre modèle QSAR développé par Krylov *et al.* (1997), a été construit en se basant également sur les propriétés photo et physico-chimiques et sur un test d'inhibition de la croissance de la lentille d'eau, *Lemna gibba* (Huang *et al.*, 1997). Par ailleurs, les résultats de cet essai ne sont pas retenus dans le Tableau 12, il manquait des informations sur les conditions de l'essai pour pouvoir les valider.

Les lentilles d'eau ont été exposées pendant 8 jours à un rayonnement UV ainsi qu'à deux « types » de fluorène : des molécules de fluorène dites « intactes » et des molécules de fluorène préalablement photomodifiées. Les réactions photochimiques du mécanisme « interne » et « externe » ont ainsi pu être distinguées. En présence de fluorène photomodifié, l'inhibition de la croissance de la lentille d'eau est plus importante, impliquant que les réactions photochimiques du mécanisme « externe » pourraient être à l'origine d'une éventuelle augmentation de la toxicité du fluorène.

4.1.2 Paramètres d'écotoxicité chronique

Tableau 12 : Synthèse des principaux résultats pour des organismes aquatiques lors d'expositions chroniques

	Espèce	Paramètre de partage	Valeur (mg.L ⁻¹)	Référence
Algues	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	CE ₁₀ (72 h)	0,82	Bisson <i>et al.</i> , 2000 cité dans RIVM 2012
Invertébrés	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	CE ₁₀ (7 j)	0,025	Finger <i>et al.</i> , 1985 cité dans RIVM 2012
	<i>Daphnia magna</i>	NOEC (21j)	0,015	Finger <i>et al.</i> , 1985 cité dans RIVM 2012
	<i>Hyallolella azteca</i>	CL ₁₀ (10 j)	0,327	Lee <i>et al.</i> , 2002b, a cité dans RIVM 2012
	<i>Chironomus riparius</i> (insecte)	NOEC (30j)	0,142	Finger <i>et al.</i> , 1985 cité dans RIVM 2012
	<i>Paracentrotus lividus</i> (échinoderme marin)	CE ₁₀ (48 h)	0,492	Bellas <i>et al.</i> , 2008 cité dans RIVM 2012
Poissons	<i>Lepomis macrochirus</i>	NOEC (30j)	0,042	Finger <i>et al.</i> , 1985 cité dans RIVM 2012

Algues

L'essai sur *Pseudokirchneriella subcapitata* a été effectué en utilisant un système statique. Les résultats sont basés sur des concentrations mesurées en tenant compte de leur décroissance au cours du temps dans le milieu d'essai.

Invertébrés

L'essai sur *Ceriodaphnia dubia* a été effectué en utilisant un système semi-statique. Les résultats sont basés sur des concentrations mesurées.

L'espèce testée la plus sensible est *Daphnia magna* : une NOEC de 15 µg.L⁻¹ est obtenue sur le critère du succès de la reproduction, les daphnies étaient maintenues dans un cycle jour/nuit de 16/8 heures..

Le test réalisé sur les chironomes a permis d'obtenir une NOEC de 142 µg.L⁻¹ sur le critère d'effet d'inhibition de l'émergence des larves. Le test réalisé sur l'échinoderme marin *Paracentrotus lividus* s'est fait sous des conditions lumière/obscurité pour prendre en compte la phototoxicité.

Poissons

La croissance est le critère d'effet le plus sensible lors du test réalisé sur *Lepomis macrochirus*. Une NOEC de 42 µg.L⁻¹ est enregistrée.

Résumé : La toxicité des HAP envers les organismes aquatiques (pélagiques et benthiques) peut être accrue en présence de rayonnement UV et plus particulièrement les UV-A, c'est le cas du fluorène.

Le jeu de données court terme valides comprend des valeurs sur deux des trois groupes taxonomiques principaux : les invertébrés et les poissons. De plus, des groupes supplémentaires sont également documentés (insecte + annélide). Les organismes marins sont représentés dans le jeu de données puisqu'il comprend des résultats d'essai réalisés sur invertébrés marins. L'espèce la plus sensible à une exposition à court terme est *Daphnia magna*, la moyenne géométrique des résultats d'essais valides est de 339 µg.L⁻¹.

Le jeu de données long terme valides comprend des valeurs sur les trois groupes taxonomiques principaux (algues/invertébrés/poissons). De plus, des groupes supplémentaires sont également documentés (insecte + échinoderme). Les organismes marins sont représentés dans le jeu de données puisqu'il comprend un résultat d'essai réalisé sur un échinoderme marin. L'espèce la plus sensible à une exposition de longue durée est l'invertébré *Daphnia magna*. Exposées au fluorène 21 jours avec un cycle d'éclaircissement de 16/8h, elles présentent une NOEC de 15 µg.L⁻¹ sur le critère du succès de la reproduction.

Il n'a pas été rapporté de données valides sur le sédiment d'eau douce ou marin.

4.1.3 Valeurs seuil pour la protection des organismes aquatiques (colonne d'eau)

En l'absence valeur réglementaire, l'INERIS propose de déterminer une valeur de PNEC :

Les PNEC suivantes, élaborées par d'autres organismes internationaux, ont été identifiées :

Tableau 13 : PNEC disponibles pour des organismes pélagiques d'eau douce

Substances chimiques (n°CAS)	Espèce / durée	Facteur d'extrapolation	Valeur de PNEC	Unité	Source (Année)
Eaux douces					
Fluorène (86-73-7)	<i>Daphnia magna</i> / 21 j	10	1,5	µg.L ⁻¹	RIVM, 2012
	<i>Ceriodaphnia dubia</i> / 7 j	10	2,5	µg.L ⁻¹	ECHA, 2008
Eaux marines					
Fluorène (86-73-7)	<i>Daphnia magna</i> / 21 j	50	0,3	µg.L ⁻¹	RIVM, 2012
	<i>Ceriodaphnia dubia</i> / 7 j	100	0,25	µg.L ⁻¹	ECHA, 2008

PNEC retenue par l'Ineris :

Tableau 14 : PNEC retenue par l'Ineris pour le compartiment aquatique

Substances chimiques (n°CAS)	Espèce / durée	Facteur d'extrapolation	Valeur de PNEC	Unité	Source (Année)
Eaux douces					
Fluorène (86-73-7)	<i>Daphnia magna</i> / 21j	10	1,5	µg.L ⁻¹	RIVM, 2012
Eaux marines					
Fluorène (86-73-7)	<i>Daphnia magna</i> / 21 j	50	0,3	µg.L ⁻¹	RIVM, 2012

Justification scientifique des valeurs écotoxicologiques de référence

Des résultats à long terme sur algues, invertébrés et poissons sont disponibles. Un facteur d'extrapolation de 10 est appliqué sur la valeur la plus faible du jeu de données. C'est la NOEC de *Daphnia magna* (15 µg.L⁻¹). Une donnée long terme sur un échinoderme marin permet de calculer une PNEC = 0,3 µg.L⁻¹ pour le milieu marin en appliquant un facteur d'extrapolation de 50 sur la valeur la plus faible du jeu de données (15 µg.L⁻¹).

4.1.4 Valeurs seuil pour la protection des organismes benthiques

En l'absence valeur réglementaire, l'INERIS propose de déterminer une valeur de PNEC :

Il n'existe pas de données valides issues de test réalisé sur organismes benthiques. Cependant, il est possible de déterminer une PNEC pour le compartiment sédimentaire en utilisant la méthode du coefficient de partage (CE, 1996). La PNEC sédiment est calculée en utilisant les valeurs du TGD relatives aux matières en suspension (MES).

Les PNEC suivantes, élaborées par d'autres organismes internationaux, ont été identifiées :

PNEC existantes :

Tableau 15 : PNEC disponibles pour le compartiment sédimentaire

Substances chimiques (n°CAS)	Espèce / durée	Facteur d'extrapolation / EqP	Valeur de PNEC	Unité	Source (Année)
Eaux douces					
Fluorène (86-73-7)	<i>Daphnia magna</i> / 21j	EqP	0,83	mg.kg ⁻¹ _{ps}	RIVM, 2012
	<i>Cerodaphnia dubia</i> / 7 j	EqP	2,56	mg.kg ⁻¹ _{ps}	ECHA, 2008
Eaux marines					
Fluorène (86-73-7)	<i>Daphnia magna</i> / 21 j	EqP	0,17	mg.kg ⁻¹ _{ps}	RIVM, 2012
	<i>Cerodaphnia dubia</i> / 7 j	EqP	0,26	mg.kg ⁻¹ _{ps}	ECHA, 2008

PNEC retenue par l'Ineris :

Compte-tenu des informations disponibles, l'INERIS propose la valeur suivante

Tableau 16 : PNEC retenue par l'Ineris pour le compartiment sédimentaire

Substances chimiques (n°CAS)	Espèce / durée	Facteur d'extrapolation	Valeur de PNEC	Unité	Source (Année)
Eaux douces					
Fluorène (86-73-7)	<i>Daphnia magna</i> / 21 j	EqP	0,83	mg.kg ⁻¹ _{ps}	RIVM, 2012
Eaux marines					
Fluorène (86-73-7)	<i>Daphnia magna</i> / 21 j	EqP	0,17	mg.kg ⁻¹ _{ps}	RIVM, 2012

Justification scientifique des valeurs écotoxicologiques de référence :

: Il n'existe pas de données valides obtenues sur organismes benthiques. Les PNEC pour les sédiments d'eau douce et marins sont calculées depuis les PNEC aquatiques d'eaux douces et marines en utilisant la méthode du coefficient de partage à l'équilibre.

4.2 Organismes terrestres

4.2.1 Paramètres d'écotoxicité aiguë

Aucune information n'est disponible.

4.2.2 Paramètres d'écotoxicité chronique

Tableau 17 : Synthèse des principaux résultats pour des organismes terrestres lors d'expositions chroniques

	Espèce	Critère d'effet	Valeur (mg.kg ⁻¹)	Référence
Collemboles	<i>Folsomia fimetaria</i>	EC ₁₀ (21 j) ⁽¹⁾ (reproduction)	16	Sverdrup <i>et al.</i> , 2001 et Sverdrup <i>et al.</i> , 2002 cités dans RIVM, 2012
Annélides	<i>Eisenia veneta</i>	EC ₁₀ (28 j) (croissance)	114	Sverdrup <i>et al.</i> , 2002a cité dans RIVM, 2012
	<i>Enchytraeus crypticus</i>	EC ₁₀ (21 j) (reproduction)	92	Sverdrup <i>et al.</i> , 2002b cité dans RIVM, 2012
Crustacé	<i>Oniscus asellus</i>	EC ₁₀ (47 semaines) (croissance des femelles)	23	Van Brummelen <i>et al.</i> , 1996 cité dans RIVM, 2012
Macrophytes	<i>Lolium perenne</i>	EC ₁₀ (21 j) (poids)	817	Sverdrup, 2001 ; Sverdrup <i>et al.</i> , 2003 cités dans RIVM, 2012
	<i>Sinapsis alba</i>	EC ₁₀ (21 j) (poids)	115	Sverdrup, 2001 ; Sverdrup <i>et al.</i> , 2003 cités dans RIVM, 2012

	Espèce	Critère d'effet	Valeur (mg.kg ⁻¹)	Référence
	<i>Trifolium pratense</i>	EC ₁₀ (21 j) (poids)	67	Sverdrup, 2001 ; Sverdrup <i>et al.</i> , 2003 cités dans RIVM, 2012
Microorganismes	<i>Microorganismes responsables de la nitrification</i>	EC ₁₀ (28 j) (nitrification)	121	Sverdrup <i>et al.</i> , 2002d cité dans RIVM, 2012

(1) Valeur valide la plus sensible parmi une série de critères d'études.

Il a été observé lors des essais sur organismes terrestres que le fluorène disparaît rapidement dans le système d'essai. C'est la raison pour laquelle les concentrations moyennes pondérées par le temps sont des valeurs plus pertinentes pour discuter de la courbe dose-réponse pour cette substance.

Seul le détail de l'essai réalisé sur l'espèce la plus sensible a été expertisé lors de l'élaboration de cette fiche.

Collemboles

Folsomia fimetaria a été exposé à deux concentrations de fluorène dans un sol prélevé dans le milieu naturel contenant 1,6 % de matières organiques avec un cycle jour/nuit de 12h/12h. Les valeurs des concentrations sont recalculées en concentrations moyennes pondérées dans le temps pour prendre en compte la rapide disparition de la substance dans le milieu. La mortalité des adultes ainsi que le nombre de jeunes en bonne santé ont été pris comme critère d'effet. La valeur de 16 mg.kg⁻¹ correspond à la CE₁₀ sur le critère d'efficacité de la reproduction (le nombre de jeunes). Les concentrations de la substance ont été suivies dans le milieu. Les résultats sont basés sur les concentrations mesurées.

Résumé : Le jeu de données long terme valides comprend des valeurs sur les trois groupes taxonomiques principaux (invertébrés/plantes/microorganismes). Il couvre des essais sur 7 espèces du compartiment terrestre et sur la nitrification. Il a été remarqué que le fluorène disparaissait rapidement du système d'essai. En conséquence, les valeurs moyenne de concentration pondérées par rapport au temps sont estimées plus pertinentes pour discuter la relation dose/réponse du fluorène et les essais qui ne renseignent que la concentration initiale ne sont pas retenus. L'espèce la plus sensible est le collembole *Folsomia fimetaria* pour lequel une CE₁₀ de 1,6 mg.kg⁻¹a été obtenue.

4.2.3 Valeurs seuil pour la protection des organismes terrestres

En l'absence valeur réglementaire, l'INERIS propose de déterminer une valeur de PNEC:

Les PNEC suivantes, élaborées par d'autres organismes internationaux, ont été identifiées :

PNEC existantes :

Tableau 18 : PNEC disponibles pour le compartiment terrestre

Substances chimiques (n°CAS)	Espèce / durée	Facteur d'extrapolation / EqP	Valeur de PNEC	Unité	Source (Année)
Fluorène (86-73-7)	<i>F. fimetaria</i>	10	1,6	mg.kg ⁻¹ _{ps}	RIVM, 2012
	<i>F. fimetaria</i>	10	1	mg.kg ⁻¹ _{ps}	ECHA, 2008

Il n'a pas été possible de consulter le détail du calcul de la PNEC proposée dans ECHA (2018). Il y est juste indiqué qu'elle est calculée depuis une valeur long terme de 10 mg.kg⁻¹ obtenue sur des collemboles. Cette valeur n'a pas été retrouvée dans les bases de données consultées.

PNEC retenue par l'Ineris :

Compte-tenu des informations disponibles, l'INERIS propose la valeur suivante

Tableau 19 : PNEC retenue par l'Ineris pour le compartiment terrestre

Substances chimiques (n°CAS)	Espèce / durée	Facteur d'extrapolation	Valeur de PNEC	Unité	Source (Année)
Fluorène (86-73-7)	<i>F. fimetaria</i>	10	1,6	mg.kg ⁻¹ _{ps}	RIVM, 2012

Justification scientifique des valeurs écotoxicologiques de référence :

La valeur obtenue sur l'espèce la plus sensible (*Folsomia fimetaria*) est une CE₁₀ moyenne pondérée par le temps de 16 mg.kg⁻¹. Le jeu de donnée comprend des données d'écotoxicité chronique sur des invertébrés, des plantes et sur la nitrification. En conséquence, la PNEC pour le compartiment terrestre est calculée en appliquant un facteur de 10 sur la valeur de 16 mg.kg⁻¹.

4.3 Empoisonnement secondaire (prédateurs)

La bioamplification des HAP n'est pas un phénomène attendu dans les écosystèmes aquatiques comme terrestres. Il n'a pas été calculé de valeur pour l'empoisonnement secondaire. Il n'a pas été trouvé de PNEC_{oral} dans la littérature scientifique.

5 Valeurs sanitaires et environnementales

5.1 Valeurs utilisées en milieu de travail

France : Liste des VLEP françaises, valeurs limites d'exposition professionnelle établies pour les substances chimiques (INRS, 2020) et base de données BIOTOX (BIOTOX, 2020).

- Air : Non concerné.
- Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) :

Tableau 20 : Synthèse des principales valeurs biologiques d'interprétation (Biotox, 2020)

	1-Hydroxypyrene urinaire	1-Naphtol urinaire	2-Naphtol urinaire	9-hydroxy-phénanthrène urinaire	2-hydroxy-fluorène urinaire
		1-naphtol + 2-naphtol (après hydrolyse) Non fumeurs : 35 µg.L ⁻¹ (valeur de référence dans la population en âge de travailler non professionnellement exposée)			
VBI issues de la population générale adulte	< 0,8 µg.L ⁻¹ 95 ^{ème} percentile Non Fumeurs : <u>Après hydrolyse : 0,3 µg.g⁻¹ de créatinine en fin d'exposition ou en fin de poste, après plusieurs postes en cas d'exposition à long terme (valeur de référence dans la population en âge de travailler non professionnellement exposée)</u> <u>< 0,4 µg.L⁻¹ (0,3 µg.g⁻¹ de créatinine)</u> <u>< 0,15 µmol.mol⁻¹ de créatinine soit 280 ng.g⁻¹ de créatinine (valeur maximale) (< 0,1 µmol.mol⁻¹ de créatinine soit 190 ng.g⁻¹ de créatinine - 90^{ème} percentile)</u> < 0,04 µmol.mol ⁻¹ de créatinine (médiane) Fumeurs : < 1,2 µg.L ⁻¹ (0,9 µg.g ⁻¹ de créatinine) 95 ^{ème} percentile < 0,53 µmol.mol ⁻¹ de créatinine soit 1 022 ng.g ⁻¹ de créatinine (< 0,3 µmol.mol ⁻¹ de créatinine soit 570 ng.g ⁻¹ de créatinine - 90 ^{ème} percentile)	< 15,6 µg.L ⁻¹ ou 15,2 µg.g de créat., 95 ^{ème} percentile Non Fumeurs : < 9,4 µg.L ⁻¹ ou 9,4 µg.g de créat., 95 ^{ème} percentile Fumeurs : < 42,6 µg.L ⁻¹ ou 38,8 µg.g de créat., 95 ^{ème} percentile	< 11,7 µg.L ⁻¹ ou 9,6 µg.g de créat., 95 ^{ème} percentile Non Fumeurs : < 18,3 µg.L ⁻¹ ou 15,5 µg.g de créat., 95 ^{ème} percentile Fumeurs : < 49,4 µg.L ⁻¹ ou 34,7 µg.g de créat., 95 ^{ème} percentile	< 0,3 µg.L ⁻¹ ou 0,3 µg.g de créat., 95 ^{ème} percentile	Non Fumeurs : < 0,7 µg.L ⁻¹ ou 0,6 µg.g de créat., 95 ^{ème} percentile Fumeurs : < 5,6 µg.L ⁻¹ ou 3,9 µg.g de créat., 95 ^{ème} percentile
VBI française	ND	ND	ND	ND	ND
VBI européenne	ND	ND	ND	ND	ND
VBI allemande (BAT)	ND	ND	ND	ND	ND
VBI américaine de l'ACGIH (BEI)	en fin de poste et fin de semaine de travail (avec hydrolyse) : 2,5 µg.L ⁻¹ .	ND	ND	ND	ND
Autres VBI	Finlande : 1-Hydroxypyrene urinaire = 2,6 µg.L ⁻¹ en fin de poste, fin de semaine	ND	ND	ND	ND

ND : non déterminé

5.2 Valeurs utilisées pour la population générale

Tableau 21 : Synthèse des valeurs réglementaires pour la population générale

Zone concernée	Valeurs réglementaires	Intitulé du texte
Qualité des eaux de consommation		
France	Non concerné	Décret n° 2007 – 49 du 11 janvier 2007 relatif aux limites et références de qualité des eaux brutes et des eaux destinées à la consommation humaine.
Europe	Non concerné	Directive (UE) 2020/2184 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2020 relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine (refonte de la directive 98/83/CE).
OMS	Non concerné	Directives de qualité pour l'eau de boisson (2017)
Qualité de l'air		
France	Non concerné	Décret n°2002-213 du 15 février 2002 relatif à la surveillance de la qualité de l'air et de ses effets sur la santé et sur l'environnement, aux objectifs de qualité de l'air, aux seuils d'alerte et aux valeurs limites.
	Non concerné	Décret n° 2003-1085 du 12 novembre 2003 relatif à la surveillance de la qualité de l'air et de ses effets sur la santé et sur l'environnement, aux objectifs de qualité de l'air, aux seuils d'alerte et aux valeurs limites.
	Non concerné	Valeurs guide air intérieur.
Europe	Non concerné	Directive 2008/50/CE du parlement européen et du conseil du 21 mai 2008 concernant la qualité de l'air ambiant et un air pur pour l'Europe).
	Non concerné	Directive 2004/107/CE du Conseil du 15 décembre 2004 concernant l'arsenic, le mercure, le nickel et les hydrocarbures aromatiques dans l'air ambiant.
OMS	L'OMS a établi un Excès de Risque Unitaire par inhalation (ERU _i) pour un mélange de HAP. Cet ERU _i correspond à la probabilité de développer un cancer du poumon après une exposition vie entière à un mélange de HAP. Les effets induits sont attribués au seul benzo(a)pyrène retenu alors comme indicateur. L'ERU _i établi par l'OMS est de $8,7 \cdot 10^{-2}$ par μg de benzo(a)pyrène par m^3 .	Directives de qualité pour l'air (2000).

5.2.1 Valeurs moyennes dans les milieux biologiques

Tableau 22 : Synthèse des concentrations habituellement rencontrées dans les différents milieux biologiques

Milieux Biologiques	Valeurs de référence
Sang	ND*
Urine	ND*
Cheveux	ND*
Placenta	ND*

ND : non déterminé

5.3 Valeurs de référence pour la surveillance des écosystèmes

il n'existe pas de valeur réglementaire pour la protection des écosystèmes pour le fluorène.

L'INERIS propose néanmoins des valeurs seuils pour l'ensemble des compartiment (cf. section 4).

Les compartiments cibles du fluorène sont les sédiments et les sols (Voir partie 2.2). Une attention particulière devra donc être apportée à ces deux compartiments lors d'une évaluation des risques.

6 Méthodes de détection et de quantification dans l'environnement

Les principales normes pour le fluorène ou groupe de HAP dans les différents milieu (air, eau, sol, déchets) sont citées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 23 : Références normatives pour les différents milieux

Milieu	Référence	Année	Intitulé
Air			
Air ambiant	ISO 12884 :2000	2000	Air ambiant - Détermination des hydrocarbures aromatiques polycycliques totales (phase gazeuse et particulaire) - Prélèvement sur filtres à sorption et analyses par chromatographie en phase gazeuse/spectrométrie en masse
	ISO 16362 :2005	2005	Air ambiant - Détermination des particules d'hydrocarbures aromatiques polycycliques par chromatographie liquide à haute performance
Émissions de sources fixes	ISO 12884 :2000	2000	Air ambiant - Détermination des hydrocarbures aromatiques polycycliques totales (phase gazeuse et particulaire) - Prélèvement sur filtres à sorption et analyses par chromatographie en phase gazeuse/spectrométrie en masse
	ISO 16362 :2005	2005	Air ambiant - Détermination des particules d'hydrocarbures aromatiques polycycliques par chromatographie liquide à haute performance
Eau			
Eau potable, eau de surface et eau souterraine	NF EN ISO 17993	2004	Qualité de l'eau - Dosage de 15 hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) dans l'eau par HPLC avec détection par fluorescence après extraction liquide-liquide
	NF ISO 28540	2011	Qualité de l'eau - Détermination de 16 hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) dans l'eau - Méthode par chromatographie en phase gazeuse avec détection par spectrométrie de masse (CG-SM)
	US EPA Method 525	1988	Determination of organic compounds in drinking water by liquid-solid extraction and capillary column gas chromatography/mass spectroscopy
Sol			
	NF ISO 18287	2006	Qualité du sol - Dosage des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) - Méthode par chromatographie en phase gazeuse avec détection par spectrométrie de masse (CG-SM)
	ISO 13859 :2014	2014	Qualité du sol - Détermination des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) par chromatographie en phase gazeuse (CPG) et chromatographie liquide à haute performance (CLHP)
Sol, biodéchet traité, boue			
Sols, biodéchets traités et boues	NF EN 16181	2018	Sols, biodéchets traités et boues - Dosage des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) par chromatographie en phase gazeuse et chromatographie liquide à haute performance

Milieu	Référence	Année	Intitulé
Boues susceptibles de faire l'objet d'épandage sur les sols	XP X33-012	2000	Caractérisation des boues - Dosage des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) et des polychlorobiphényles (PCB)
Déchets			
Sol contaminé, boues et gravats, bitume ou déchets bitumineux	NF EN 15527	2008	Caractérisation des déchets - Dosage des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) dans les déchets par chromatographie en phase gazeuse/spectrométrie de masse (CG/SM)

7 Bibliographie

ADEME (2018) - Guide pour la détermination des valeurs de fonds dans les sols – échelle d'un territoire. Pour une connaissance de la qualité chimique habituelle des sols - Groupe de travail sur les valeurs de fonds. . <https://www.ademe.fr/guide-determination-valeurs-fonds-sols-echelles-dun-territoire-dun-site>

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

AFSSA (2006) - Evaluation de l'exposition aux HAP dans l'eau de boisson et réflexion sur l'éventuel risque sanitaire associé. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments. Saisine n° 2005-SA-0056. <https://www.anses.fr/fr/system/files/EAUX2005sa0056Ra.pdf>

Ankley G.T., Collyard S.A., Monson P.D. and Kosian P.A. (1994) - Influence of ultraviolet light on the toxicity of sediments contaminated with Polycyclic Aromatic Hydrocarbons. *Environ Toxicol Chem*, **13**, 11, 1791-1796.

ATSDR (1995) - Toxicological Profile for Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (PAHs). Agency for Toxic substances and Disease Registry, Atlanta, GA: U.S Department of Health and Human Services. <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp.asp?id=122&tid=25>.

Baars A.J., Theelen R.M.C., Janssen P.J.C.M., Hesse J.M., van Apeldoorn M.E., Meijerink M.C.M., Verdam L. and Zeilmaker M.J. (2001) - Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels. RIVM, Rijnsinstituut voor volksgezondheid en milieu. report 711 701 025.

Barata C., Calbet A., Saiz E., Ortiz L. and Bayona J.M. (2005) - Predicting single and mixture toxicity of petrogenic polycyclic aromatic hydrocarbons to the copepod *Oithona davisae*. *Environmental Toxicology and Chemistry: An International Journal*, **24**, 11, 2992-2999.

Barron M.G., Heintz R. and Rice S.D. (2004) - Relative potency of PAHs and heterocycles as aryl hydrocarbon receptor agonists in fish. *Marine Environmental Research*, **58**, 2-5, 95-100.

Bellas J., Saco-Álvarez L., Nieto Ó. and Beiras R. (2008) - Ecotoxicological evaluation of polycyclic aromatic hydrocarbons using marine invertebrate embryo–larval bioassays. *Marine Pollution Bulletin*, **57**, 6-12, 493-502.

BIOTOX (2020) - Guide biotoxicologique pour les médecins du travail. Inventaire des dosages biologiques disponibles pour la surveillance des sujets exposés à des produits chimiques, Institut National de Recherche et de Sécurité., https://www.inrs.fr/publications/bdd/biotox/dosage.html?reflNRS=Dosage_151

Bisson M., Dujardin R., Flammarion P., Garric J., Babut M., Lamy M., Porcher J., Thybaud E. and Vindimian E. (2000) - Complément au SEQ-Eau: méthode de détermination des seuils de qualité pour les substances génotoxiques. *Rapport final*, **151**.

Bos R., Theuws J., Jongeneelen F. and Henderson P.T. (1988) - Mutagenicity of bi-, tri- and tetra-cyclic aromatic hydrocarbons in the "taped-plate assay" and in the conventional Salmonella mutagenicity assay. *Mutation Research/Genetic Toxicology*, **204**, 2, 203-206.

CE (1996) - Technical guidance document in support of Commission Directive 93/67/EEC on risk assessment for new notified substances and Commission Regulation (EC) N° 1488/94 on risk assessment for existing substances. Office for Official Publications of the EC. Luxembourg.

CHEMFATE (2002) - Environmental Fate Data Base: Fluorene. <http://esc.syrres.com/efdb.htm>.

CITI (1992) - Biodegradation and bioaccumulation data of existing chemicals based on the Chemical Substances Control Law (CSCL). Chemicals Inspection and Testing Institute (CITI) from the Ministry of International Trade and Industry. Japan.

Danz M. and Brauer R. (1988) - Carcinogenic and non-carcinogenic fluorene derivatives: induction of thymocyte stimulating serum factors by 2-acetylaminofluorene (AAF) and their synergy with lymphocyte mitogens. *Exp Pathol*, **34**, 4, 217-221. 89171136

Danz M., Hartmann A., Otto M. and Blaszyk H. (1991) - Hitherto unknown additive growth effects of fluorene and 2-acetyl-aminofluorene (AAF) on bile duct epithelium and hepatocytes in rats. *Arch Toxicol*, **14**, Suppl, 71-75. 92215181

De Voogt P., Van Hattum B., Leonards P., Klamer J.C. and Govers H. (1991) - Bioconcentration of polycyclic heteroaromatic hydrocarbons in the guppy. *Aquat Toxicol*, **20**, 169-194.

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

ECHA (2008) - Coal-Tar pitch, high temperature - Summary Risk Assessment Report. European Chemicals Agency. https://echa.europa.eu/documents/10162/13630/trd_rar_hh_netherlands_pitch_en.pdf/2ba26f8a-97d3-436d-81d5-307ee0ad3f61

Edwards D.A., Andriot M.D., Amoroso M.A., Tummey A.C., Bevan C.J., Tveit A., Hayes L.A., Youngren S.H. and Nakles D.V. (1997) - Total Petroleum Hydrocarbon Criteria Working Group series: Volume 4: Development of fraction specific reference doses (RfDs) and reference concentration (RfCs) for total petroleum hydrocarbons (TPH). Amherst Scientific Publishers. Amherst, MA.

EPRI (1988) - Chemical data for predicting the fate of organic compounds in water - Database. In: Anonymous California: Tetra Techn. Inc. volume 2. Electric Power Research Institute.

Finger S.E., Little E.F., Henry M.G., Fairchild J.F. and Boyle T.P. (1985) Comparison of Laboratory and Field Assessment of Fluorene—Part I: Effects of Fluorene on the Survival, Growth, Reproduction, and Behavior of Aquatic Organisms in Laboratory Tests. vol. *In: Validation and Predictability of Laboratory Methods for Assessing the Fate and Effects of Contaminants in Aquatic Ecosystems*, Eds,

Garberg P., Åkerblom E.-L. and Bolcsfoldi G. (1988) - Evaluation of a genotoxicity test measuring DNA-strand breaks in mouse lymphoma cells by alkaline unwinding and hydroxyapatite elution. *Mutation Research/Environmental Mutagenesis and Related Subjects*, **203**, 3, 155-176.

Gershbein L.L. (1975) - Liver regeneration as influenced by the structure of aromatic and heterocyclic compounds. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*, **11**, 3, 445-466. 75218802

Guide de la chimie (2002) - Fluorène - Nomenclature des produits chimiques. Paris, CHIMEDIT. 51

Gustafson J.B., Griffith Tell J. and Orem D. (1997) - Total Petroleum Hydrocarbon Criteria Working Group series: Volume 3: Selection of representative TPH fractions based on fate and transport considerations. Amherst Scientific Publishers. Amherst, MA.

Hansch C., Leo A. and Hoekman D. (1995) - Exploring QSAR - Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants. DC : American Chemical Society. Washington.

Hatch A.C. and Burton Jr. G.A. (1999) - Photo-induced toxicity of PAHs to *Hyalella azteca* and *Chironomus tentans*: effects of mixtures and behavior. *Environ Poll*, **106**, 157-167.

Hempfling R., Doetsch P., Stubenrauch S., Mahr A., Bauer D., Koschmieder H.J. and Grünhoff D. (1997) - USM-System zur Atlantenbeurteilung - Instrumente für die Pfadübergreifende Abschätzung und Beurteilung von Atlasverdächtigen Flächen. Abschlussbericht zum FuE - Vorhaben 109 01 215 des Bundesministers für Umwelt naturschutz und reaktorsicherheit umweltbundesant. Institut Fresenius, Erlangen & Focon-Ingenieurgesellschaft, Aachen. Berlin.

Howard P.H., Boethling R.S., Jarvis W.F., Meylan W.M. and Michalenko E.M. (1991) - Handbook of environmental degradation rates. Chelsea, Michigan, Lewis Publisher. Printup HT ed., 725. 20

HSDB (2017) - Fluorene. Hazardous Substances Data Bank, National Library of Medicine. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/source/hsdb/2165>.

Huang X.-D., Krylov S.N., Ren L., McConkey B.J., Dixon D.G. and Greenberg B.M. (1997) - Mechanistic quantitative structure-activity relationship model for the photoinduced toxicity of polycyclic aromatic hydrocarbons: II. An empirical model for the toxicity of 16 polycyclic aromatic hydrocarbons to the duckweed *Lemna gibba* L. G-3. *Environ Toxicol Chem*, **16**, 11, 2296-2303.

IARC (1983) - IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Polynuclear aromatic compounds. Part 1: Chemical, environmental and experimental data - vol 32. <https://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol1-42/mono32.pdf>.

IARC (1987) - Overall Evaluations of Carcinogenicity: An Updating of IARC Monographs Volumes 1–42 - IARC Monographs supplement 7. <https://publications.iarc.fr/139>.

IARC (2010) - IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 92. Some Non-heterocyclic Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and Some Related Exposures. <https://publications.iarc.fr/110>

Ineris (2020) - Choix de Valeur Toxicologique de Référence: Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques (HAP). Institut national de l'environnement industriel et des risques. Verneuil-en-Halatte. DRC-20-180728-00256A.

INRS (2020) - Liste des VLEP réglementaires françaises. Valeurs limites d'exposition professionnelle établies pour les substances chimiques. Institut National de la Recherche et de Sécurité. <http://www.inrs.fr/dms/inrs/CatalogueOutil/TI-outil65/fichier-VLEP-France-outil65.zip>.

Iwata K., Inui N. and Takeuchi T. (1981) - Induction of active melanocytes in mouse skin by carcinogens: a new method for detection of skin carcinogens. *Carcinogenesis*, **2**, 7, 589-593. 82002581

Kaden D.A., Hites R.A. and Thilly W.G. (1979) - Mutagenicity of soot and associated polycyclic aromatic hydrocarbons to *Salmonella typhimurium*. *Cancer Research*, **39**, 10, 4152-4159.

Kraaij R.H., Ciarelli S., Tolls J., Kater B. and Belfroid A. (2001) - Bioavailability of lab-contaminated and native polycyclic aromatic hydrocarbons to the amphipod *Corophium volutator* relates to chemical desorption. *Environ Toxicol Chem*, **20**, 8, 1716-1724.

Krylov S.N., Huang X.-D., Zeiler L.F., Dixon D.G. and Greenberg B.M. (1997) - Mechanistic quantitative structure-activity relationship model for the photoinduced toxicity of polycyclic aromatic hydrocarbons: I. Physical model based on chemical kinetics in a two-compartment system. *Environ Toxicol Chem*, **16**, 11, 2283-2295.

Landrum P.F., Giesy J.P., Oris J.T. and Allered P.M. (1987) - Photoinduced toxicity of polycyclic aromatic hydrocarbons to aquatic organisms. New York, Pergamon Books, 304-318. 24

Landrum P.F. and Faust W.R. (1991) - Effect of variation in sediment composition on the uptake rate coefficient for selected PCB and PAH congeners by the amphipod *Diporeia sp.* Philadelphia, American society for testing and materials, vol 10, 263-279. 25

LaVoie E.J., Bedenko V., Hirota N., Hecht S.S. and Hoffmann D. (1979) - A comparison of the mutagenicity, tumor-initiating activity and complete carcinogenicity of polynuclear aromatic hydrocarbons. Ann Arbor, Michigan,, Ann Arbor Science Publishers, 705-721. 64

LaVoie E.J., Tulley L., Bedenko V. and Hoffmann D. (1981) - Mutagenicity of methylated fluorenes and benzofluorenes. *Mutat Res*, **91**, 3, 167-176. 81220735

Lee J.-H., Landrum P.F. and Koh C.-H. (2002a) - Prediction of time-dependent PAH toxicity in *Hyalella azteca* using a damage assessment model. *Environmental science & technology*, **36**, 14, 3131-3138.

- Lee J.-H., Landrum P.F. and Koh C.-H.** (2002b) - Toxicokinetics and time-dependent PAH toxicity in the amphipod *Hyalella azteca*. *Environmental science & technology*, **36**, 14, 3124-3130.
- Mamber S.W., Bryson V. and Katz S.E.** (1984) - Evaluation of the *Escherichia coli* K12 inductest for detection of potential chemical carcinogens. *Mutation Research/Environmental Mutagenesis and Related Subjects*, **130**, 3, 141-151.
- McCann J., Choi E., Yamasaki E. and Ames B.N.** (1975) - Detection of carcinogens as mutagens in the Salmonella/microsome test: assay of 300 chemicals. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **72**, 12, 5135-5139.
- McQueen C.A., Kreiser D.M. and Williams G.M.** (1983) - The hepatocyte primary culture/DNA repair assay using mouse or hamster hepatocytes. *Environmental mutagenesis*, **5**, 1, 1-8.
- Mekenyan O.G., Ankley G.T., Veith G.D. and Call D.J.** (1994) - QSARs for photoinduced toxicity: I. Acute lethality of polycyclic aromatic hydrocarbons to *Daphnia magna*. *Chemosphere*, **28**, 3, 567-582.
- Merck** (1996) - The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals, Merck and co., Inc. 12th, 28. 195
- Morris H.P., Velat C.A., Wagner B.P., Dahlgard M. and Ray F.E.** (1960) - Studies of carcinogenicity in the rat of derivatives of aromatic amines related to N-2-fluorenylacetamide. *J Natl Cancer Inst*, **24**, 149-180.
- Nakamura S.-i., Oda Y., Shimada T., Oki I. and Sugimoto K.** (1987) - SOS-inducing activity of chemical carcinogens and mutagens in *Salmonella typhimurium* TA1535/pSK1002: examination with 151 chemicals. *Mutation Research Letters*, **192**, 4, 239-246.
- Newsted J. and Giesy J.J.** (1987) - Predictive models for photoinduced acute toxicity of polycyclic aromatic hydrocarbons to *Daphnia magna*, Strauss Cladocera, Crustacea. *Toxicol Chem*, **6**, 445-461.
- Nikolova-Pavageau N. and Pillière F.** (2018) - Cartographie des expositions aux hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) par secteur d'activité: focus sur la surveillance biologique des expositions professionnelles. INRS.
- Nisbet I.C.T. and LaGoy P.K.** (1992) - Toxic equivalency factors (TEFs) for polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs). *Reg Toxicol Pharmacol*, **16**, 290-300.
- OMS IPCS** (1998) - Environmental Health Criteria 202 - Selected non-heterocyclic Polycyclic Aromatic Hydrocarbons. World Health Organisation, International Programme on chemical Safety. <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc202.htm>.
- Peiffer J., Cosnier F., Grova N., Nunge H., Salquère G., Decret M.-J., Cossec B., Rychen G., Appenzeller B.M. and Schroeder H.** (2013) - Neurobehavioral toxicity of a repeated exposure (14 days) to the airborne polycyclic aromatic hydrocarbon fluorene in adult Wistar male rats. *PloS one*, **8**, 8.
- Peiffer J., Grova N., Hidalgo S., Salquère G., Rychen G., Bisson J.-F., Appenzeller B.M. and Schroeder H.** (2016) - Behavioral toxicity and physiological changes from repeated exposure to fluorene administered orally or intraperitoneally to adult male Wistar rats: A dose-response study. *Neurotoxicology*, **53**, 321-333.
- Prager J.C.** (1995) - Environmental contaminant Reference Databook, Van Nostrand Reinhold, vol 1, 701-703. 49
- Probst G.S., McMahon R.E., Hill L.E., Thompson C.Z., Epp J.K. and Neal S.B.** (1981) - Chemically-induced unscheduled DNA synthesis in primary rat hepatocyte cultures: a comparison with bacterial mutagenicity using 218 compounds. *Environ Mutagen*, **3**, 1, 11-32. 81260710
- RIVM** (2012) - Environmental risk limits for polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) For direct aquatic, benthic, and terrestrial toxicity. Report 607711007/2012. RIVM, Rijnsinstituut voor volksgezondheid en milieu.
- Rossi S. and Neff J.** (1978) - Toxicity of polynuclear aromatic hydrocarbons to the polychaete *Neanthes arenaceodentata*. *Marine Pollution Bulletin*, **9**, 8, 220-223.
- Ryan J.A., Bell R.M., Davidson J.M. and O'Connor G.A.** (1988) - Plant uptake of non-ionic chemicals from soils. *Chemosphere*, **17**, 12, 2299-2323.

- Sakai M., Yoshida D. and Mizusaki S.** (1985) - Mutagenicity of polycyclic aromatic hydrocarbons and quinones on Salmonella typhimurium TA97. *Mutation Research/Genetic Toxicology*, **156**, 1-2, 61-67.
- Santonicola S., De Felice A., Cobellis L., Passariello N., Peluso A., Murru N., Ferrante M.C. and Mercogliano R.** (2017) - Comparative study on the occurrence of polycyclic aromatic hydrocarbons in breast milk and infant formula and risk assessment. *Chemosphere*, **175**, 383-390.
- Shear M.J. and Luter J.** (1941) - Studies in carcinogenesis: XVI. Production of subcutaneous tumors in mice by miscellaneous polycyclic compounds. *J Natl Cancer Inst*, **2**, 241-258.
- Sina J., Bean C., Dysart G., Taylor V. and Bradley M.** (1983) - Evaluation of the alkaline elution/rat hepatocyte assay as a predictor of carcinogenic/mutagenic potential. *Mutation Research/Environmental Mutagenesis and Related Subjects*, **113**, 5, 357-391.
- Sinha B. and Chignell C.** (1983) - Binding of anthracene to cellular macromolecules in presence of light. *Photochem Photobiol*, **37**, 33-37.
- Sverdrup L.** (2001) - Toxicity of tar constituents in terrestrial ecosystem. Effects of eight polycyclic aromatic compounds on terrestrial plants, soil invertebrates and microorganisms. *Series of dissertations submitted to the faculty of mathematics and natural science, University of Oslo*, 193.
- Sverdrup L.E., Kelley A.E., Krogh P.H., Nielsen T., Jensen J., Scott-Fordsmand J.J. and Stenersen J.** (2001) - Effects of eight polycyclic aromatic compounds on the survival and reproduction of the springtail *Folsomia fimetaria*. *Environ Toxicol Chem*, **20**, 6, 1332-1338.
- Sverdrup L.E., Nielsen T. and Krogh P.H.** (2002) - Soil ecotoxicity of polycyclic aromatic hydrocarbons in relation to soil sorption, lipophilicity, and water solubility. *Environmental science & technology*, **36**, 11, 2429-2435.
- Sverdrup L.E., Krogh P.H., Nielsen T. and Stenersen J.** (2002a) - Relative sensitivity of three terrestrial invertebrate tests to polycyclic aromatic compounds. *Environmental Toxicology and Chemistry: An International Journal*, **21**, 9, 1927-1933.
- Sverdrup L.E., Jensen J., Kelley A.E., Krogh P.H. and Stenersen J.** (2002b) - Effects of eight polycyclic aromatic compounds on the survival and reproduction of *Enchytraeus crypticus* (Oligochaeta, Clitellata). *Environmental Toxicology and Chemistry: An International Journal*, **21**, 1, 109-114.
- Sverdrup L.E., Ekelund F., Krogh P.H., Nielsen T. and Johnsen K.** (2002d) - Soil microbial toxicity of eight polycyclic aromatic compounds: effects on nitrification, the genetic diversity of bacteria, and the total number of protozoans. *Environmental Toxicology and Chemistry: An International Journal*, **21**, 8, 1644-1650.
- Sverdrup L.E., Krogh P.H., Nielsen T., Kjær C. and Stenersen J.** (2003) - Toxicity of eight polycyclic aromatic compounds to red clover (*Trifolium pratense*), ryegrass (*Lolium perenne*), and mustard (*Sinapsis alba*). *Chemosphere*, **53**, 8, 993-1003.
- Tracey G. and Hansen D.** (1996) - Use of biota-sediment accumulation factors to assess similarity of nonionic chemical exposure to benthically-coupled organisms of differing trophic mode. *Arch Environ Contam Toxicol*, **30**, 467-475.
- Ullmann** (1989) - Fluorene, VCH. 5th, vol A13, 268-269. 50
- Unger M.A., Newman M.C. and Vadas G.G.** (2008) - Predicting survival of grass shrimp (*Palaemonetes pugio*) exposed to naphthalene, fluorene, and dibenzothiophene. *Environmental Toxicology and Chemistry: An International Journal*, **27**, 8, 1802-1808.
- US EPA** (1989) - Mouse oral subchronic toxicity study. US Environmental Protection Agency. <http://www.epa.gov/ngispgm3/iris/>.
- US EPA** (1990) - Fluorene- IRIS Summary. US Environmental Protection Agency. https://cfpub.epa.gov/ncea/iris2/chemicalLanding.cfm?&substance_nmbr=435
- US EPA** (1993) - Sediment quality criteria for the protection of benthic organisms: fluoranthene. US - EPA. Washington, DC. 822/r-93/012.
- US EPA** (1996) - Soil Screening Guidance: technical background document. U.S. Environmental Protection Agency. Washington. <https://www.epa.gov/superfund/superfund-soil-screening-guidance>

US EPA (2017) - Benzo(a)pyrene -Toxicological review. U.S. Environmental Protection Agency Washington. https://cfpub.epa.gov/ncea/iris2/chemicalLanding.cfm?&substance_nmbr=136

Van Brummelen T.C., Van Gestel C.A. and Verweij R.A. (1996) - Long-term toxicity of five polycyclic aromatic hydrocarbons for the terrestrial isopods *Oniscus Asellus* and *Porcellio Scaber*. *Environmental Toxicology and Chemistry: An International Journal*, **15**, 7, 1199-1210.

Van Hoof P.L., Kukkonen J.V.K. and Landrum P.F. (2001) - Impact of sediment manipulation on the bioaccumulation of polycyclic aromatic hydrocarbons from field-contaminated and laboratory-dosed sediments by an oligochaete. *Environ Toxicol Chem*, **20**, 8, 1752-1761.

Verschueren K. (2001) - Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals. New York, Van Nostrand Reinhold Co. 4th. 38

Vindimian E. (2000) - Complément au SEQ-Eau: méthode de détermination des seuils de qualité pour les substances génotoxiques. INERIS. Verneuil en Halatte. 152

Wilson R.H., DeEds F. and Cox A.J. (1947) - The carcinogenic activity of 2-acetaminofluorene. IV. Action of related compounds. *Cancer Res*, **7**, 453-458.

Xia Y., Zhu P., Han Y., Lu C., Wang S., Gu A., Fu G., Zhao R., Song L. and Wang X. (2009) - Urinary metabolites of polycyclic aromatic hydrocarbons in relation to idiopathic male infertility. *Human reproduction*, **24**, 5, 1067-1074.

