
**Groupe scolaire des Bourdenières
de la commune de Chenôve (21 300) :
Evaluation des risques sanitaires
liés aux composés de traitement du bois**

Rapport d'expertise

« Comité scientifique et technique »

Avril 2009

Présentation des intervenants

COMITE SCIENTIFIQUE ET TECHNIQUE

Présidence – Institut de Veille sanitaire (InVS)

M. Philippe PIRARD – Médecin épidémiologiste à l'InVS – département santé-environnement – Epidémiologie – Président

Mme Cécile KAIRO – Pharmacienne évaluatrice des risques sanitaires à l'InVS – département santé-environnement – Vice-Présidente

Secrétariat scientifique – Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement et du Travail (Afsset)

Mme Valérie PERNELET-JOLY – Evaluatrice des risques sanitaires à l'Afsset – chef d'unité – département des expertises en santé environnement et travail – Secrétaire scientifique

Mme Marion KEIRSBULCK – Ingénieure Santé-Environnement – chargée de projet – département des expertises en santé environnement et travail – Secrétaire scientifique adjointe

M. Christophe ROUSSELLE – Toxicologue – chef d'unité – département des expertises en santé environnement et travail – Secrétaire scientifique adjoint

Membres du collège des experts scientifiques et techniques

M. Luc. P. BELZUNCES – Directeur de Recherche Institut National de la Recherche Agronomique (Inra) Avignon – Laboratoire de Toxicologie Environnementale – Ecotoxicologie - Neurotoxicologie – (Comité d'Experts Spécialisés « Substances chimiques » de l'Afsset)

M. Jean-François DORE – Directeur de recherche Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (Inserm) - U590 Lyon – Epidémiologie – (Comité d'Experts Spécialisés « Agents Physiques » de l'Afsset)

M. Cong Khanh HUYNH – Chef de Groupe de Recherche Institut Universitaire Romand de Santé au Travail (IST) – Chimie Analytique et Métrologie - santé travail – (Comité d'Experts Spécialisés « Substances chimiques » de l'Afsset)

Mme Béatrice LALERE – Responsable de l'unité technique chimie organique Laboratoire National de métrologie et d'Essais (LNE) – Chimie Analytique et Métrologie – (Comité d'Experts Spécialisés « Substances chimiques » de l'Afsset)

M. Frédéric LIRUSSI – Pharmacien toxicologue Laboratoire de Physiopathologie et Pharmacologie Cardiovasculaire Expérimentales (LPPCE) Facultés de Médecine et Pharmacie de Dijon – Toxicologie clinique

Mme Corinne MANDIN – Ingénieure chimiste évaluateur de risques sanitaires Ineris – Expologie

Mme Florence MENETRIER – Responsable de l'unité PROSITON à la Direction des Sciences du Vivant - Pharmacienne Commissariat à l'Energie Atomique (CEA) – Toxicologie animale et humaine, radiotoxicologie et neurotoxicité – (Comité d'Experts Spécialisés « Substances chimiques » de l'Afsset)

Suppléants :

M. Marc DURIF – Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques (Ineris) – Métrologie

M. Fabrice MARLIERE – Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques (Ineris) – Métrologie

Membres du collège des représentants des populations exposées

Mme GRILLET – Agent Territorial Spécialisé des Ecoles Maternelles (Atsem) de l'école maternelle des Bourdenières – représentante des agents communaux

Mme REGNIER – Agent d'entretien dans l'école élémentaire des Bourdenières – représentante des agents communaux

M. TARNIER – Directeur de l'école maternelle des Bourdenières – représentant des enseignants

M. CUISINIER – Directeur de l'école élémentaire des Bourdenières – représentant des enseignants (remplaçant : M. DARLEY)

Mme VITORINO – Représentante des parents d'élèves de l'école maternelle

Mme BOURAKKADI – Représentante des parents d'élèves de l'école élémentaire

Mme NECTOUX – Médecin scolaire du groupe scolaire des Bourdenières – représentante de la Médecine scolaire

Suppléant :

Mme LILETTE – Médecin scolaire de l'inspection académique de Dijon - représentante de la médecine scolaire

ORGANISMES SUPPORT**Institut de veille sanitaire (InVS)****Département santé-environnement (DSE)**

M. Lydéric AUBERT – Epidémiologiste PROFET

Mme Yvette BONVALOT – Docteure es science- responsable adjointe du département

Mme Florence COIGNARD – Pharmacienne épidémiologiste – chargé de projet « Pesticides et santé »

M. Pascal EMPEREUR-BISSONNET – Médecin évaluateur de risques sanitaires –responsable unité préparation à la réponse aux alertes et aux sollicitations

Mme Nadine FRERY – Pharmacienne Epidémiologiste – Coordonnateur du programme Biosurveillance

Mme Mathilde PASCAL – Ingénieure

Cellule Interrégionale d'épidémiologie (Cire) Centre-Est

M. François CLINARD – Pharmacien épidémiologiste

M. Claude TILLIER – Ingénieur du génie sanitaire épidémiologiste

Service Documentation

Mme Edwige Bertrand – documentaliste

Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (Afsset)Département des expertises en santé environnement et travail

M. Laurent BODIN – Pharmacien toxicologue

Mme Nathalie BONVALLOT – Pharmacienne toxicologue

M. Olivier BRIAND – Docteur en Chimie Analytique et Métrologie

M. Jean-Nicolas ORMSBY – Médecin de santé publique

Mme Amandine PAILLAT – Ingénieure Chimie Analytique et Métrologie

Mme Aurore ROUHAN – Pharmacienne évaluatrice des risques sanitaires

Secrétariat administratif

Mme Véronique QUESNEL

AUDITION DE PERSONNALITES EXTERIEURES

Mme Marie-Noëlle LOIZEAU – Ingénieure du génie sanitaire – Direction Départementale des Affaires Sanitaires et Sociales (Ddass) de Côte d'Or

Mme Sandrine MONTEIRO – Ingénieure d'études – Atmosf'Air Bourgogne

Appui en ingénierie des bâtiments, émission de pesticides :

Mme Carole BEDOS – Ingénieure de recherche, Institut national de recherche agronomique (Inra) de Grignon, équipe Grandes Cultures

M. Bernard COLLIGNAN – Ingénieur de recherche en ventilation et qualité d'air intérieur au Centre Scientifique et Technique du Bâtiment (CSTB)

M. Gérard DEROUBAIX – Docteur Ingénieur chimiste Responsable Environnement – Institut technologique forêt cellulose bois-construction et ameublement (FCBA)

Appui en toxicologie :

M. Frédéric DOR – Pharmacien évaluateur des risques sanitaires à l'InVS – en qualité d'expert du groupe de travail « Valeurs guides dans l'air intérieur (VGAI) » de l'Afsset

Mme Fatiha EL GHISSASSI – Docteure es science, spécialisée en génotoxicité – Centre International de Recherche sur le Cancer (Circ, Lyon) – groupe de travail « VTR Cancer » de l'Afsset

Mme Brigitte ENRIQUEZ – Professeure de pharmaco-toxicologie – Ecole nationale vétérinaire d'Alfort - Comité d'Experts Spécialisés « Substances chimiques » et du groupe de travail « VTR Cancer » de l'Afsset

M. Marc PALLARDY – Pharmacien toxicologue Professeur de l'université Paris XI – INSERM U 461, Laboratoire de Toxicologie, Faculté de Pharmacie Paris Sud, 92296 Châtenay-Malabry

M. François SICHEL – Professeur toxicologue Université de Caen – Basse Normandie - UFR des Sciences Pharmaceutiques, Département de Toxicologie, IFR 146 ICORE - UPRES-EA 1772 Groupe Régional d'Etudes sur le Cancer

M. Laurence. VIAN – Pharmacienne toxicologue Professeur de l'université Montpellier I, Laboratoire de Toxicologie générale et Toxicologie du médicament, Faculté de Pharmacie de Montpellier I, 34093 Montpellier

SOMMAIRE

Présentation des intervenants	2
SOMMAIRE	5
Expertise collective : synthèse et conclusions	8
Sigles	14
Abréviations	16
Liste des tableaux	17
Liste des figures	19
1 Introduction	20
1.1 Eléments justifiant la mise en place de l'expertise	20
1.1.1 Etat de la réglementation	21
1.1.2 Données environnementales disponibles lors de l'alerte sanitaire.....	22
1.1.3 Autres éléments pris en compte	22
1.2 Organisation de l'expertise	23
1.2.1 Comité scientifique et technique (CST)	23
1.2.2 Commission locale d'orientation et d'information (CLOI)	24
1.3 Axes d'étude	25
1.3.1 Evaluation quantitative des risques sanitaires.....	25
1.3.2 Valeurs cibles.....	25
2 Caractérisation du site	26
2.1 Description du groupe scolaire des Bourdenières	26
2.1.1 Description générale	26
2.1.2 Description de la toiture	28
2.1.3 Aération du bâtiment.....	28
2.2 Données métrologiques disponibles pour le groupe scolaire des Bourdenières	31
2.2.1 Mesures dans l'air intérieur et extérieur (Atmosf Air Bourgogne, 2006).....	31
2.2.2 Mesures dans l'air intérieur, dans les poussières et dans le mobilier (AFSSET, août 2007).....	32
2.2.3 Mesures dans les matériaux de construction (Afsset, septembre 2007).....	36
2.2.4 Mesures dans les matériaux de construction (CSTB-FCBA, novembre 2007)	38
3 Evaluation quantitative des risques sanitaires	41
3.1 Choix des composés étudiés	41
3.2 Identification des dangers	43
3.2.1 Méthode	43
3.2.2 Hexachlorocyclohexanes	44
3.2.3 Chlorophénols	46
3.2.4 Aldrine et dieldrine	47
3.2.5 Synthèse de l'identification des dangers	47
3.3 Etude des relations dose-réponse et choix des valeurs toxicologiques de référence (VTR)	48
3.3.1 Méthode	48

3.3.2	Alpha-hexachlorocyclohexane	50
3.3.3	Bêta-hexachlorocyclohexane.....	50
3.3.4	Gamma-hexachlorocyclohexane	51
3.3.5	Pentachlorophénol	52
3.3.6	Trichlorophénols et tétrachlorophénols.....	53
3.3.7	Aldrine et dieldrine	53
3.3.8	Dioxines et furanes	55
3.3.9	Synthèse des valeurs toxicologiques de référence retenues	55
3.4	Evaluation de l'exposition des populations	56
3.4.1	Scénarios d'exposition	56
3.4.1.1	Populations exposées	56
3.4.1.2	Voies d'exposition	59
3.4.1.3	Fréquences et durées d'exposition.....	61
3.4.2	Concentrations des composés étudiés dans les milieux d'exposition.....	62
3.4.2.1	Concentrations dans le groupe scolaire	63
3.4.2.1.1	<i>Présentation des mesures dans l'air et les poussières intérieurs et dans l'air extérieur réalisées avant les travaux de rénovation (Campagne 2008 Afsset, 2009).....</i>	<i>63</i>
3.4.2.1.2	<i>Traitement des résultats de la campagne de mesures réalisée en mars-avril 2008.....</i>	<i>64</i>
3.4.2.1.3	<i>Evaluation des concentrations en produits de traitement du bois dans le groupe scolaire des Bourdenières de 1968 à 2007</i>	<i>69</i>
3.4.2.2	Concentrations dans les milieux d'exposition autres que le groupe scolaire.....	70
3.4.3	Estimation des doses d'exposition.....	75
3.4.3.1	Equations des doses d'exposition	75
3.4.3.1.1	<i>Exposition par voie respiratoire</i>	<i>75</i>
3.4.3.1.2	<i>Exposition par voie orale</i>	<i>75</i>
3.4.3.1.3	<i>Exposition par voie cutanée</i>	<i>76</i>
3.4.3.2	Equations des doses internes	77
3.4.3.3	Résultats et discussions	78
3.5	Caractérisation des risques	84
3.5.1	Méthode	84
3.5.2	Résultats	85
3.5.2.1	Risque sanitaire dans le groupe scolaire des Bourdenières.....	85
3.5.2.2	Risques sanitaires en dehors du groupe scolaire des Bourdenières.....	88
3.5.2.3	Risques sanitaires liés aux expositions cumulées (école et milieux autres que l'école) par composé	90
3.5.2.4	Risque sanitaire global (cumul des composés)	95
3.6	Analyse des incertitudes	97
3.6.1	Paramètres de sous-estimation des risques.....	97
3.6.1.1	Point particulier sur la définition du risque	97
3.6.1.2	Inventaire des composés	98
3.6.1.3	VTR des dioxines et furanes	98
3.6.1.4	Cumul des effets des composés	99
3.6.1.5	Concentrations dans les milieux d'exposition autres que l'école	101
3.6.2	Paramètres de surestimation des risques	101
3.6.2.1	Traitement des mesures inférieures à la limite de quantification	101
3.6.2.2	Modalités de construction des VTR.....	101
3.6.2.3	Exclusion des prélèvements de poussières sur le mobilier de l'école	102
3.6.2.4	Cumul des voies d'exposition	102
3.6.3	Paramètres dont le sens d'influence sur les résultats est variable ou n'est pas connu	104
3.6.3.1	Conditions de prélèvements.....	104
3.6.3.2	Analyses des concentrations dans l'air et dans les poussières de l'école.....	105
3.6.3.3	Choix des paramètres statistiques : Comparaison de l'utilisation de la médiane et de la moyenne.....	106
3.6.3.4	Traitement des mesures de poussières : Comparaison des données obtenues par les lingettes et des données obtenues par l'aspirateur	108
3.6.3.5	Concentrations dans les milieux d'exposition autres que l'école	110
3.6.3.6	Quantités de poussières ingérées dans chacun des milieux.....	110
3.6.3.7	Cumul des effets	110

3.7 Discussion et conclusion	111
3.7.1 Conclusions	111
3.7.2 Eléments de comparaison	112
4 Suivi sanitaire et épidémiologique	115
4.1 Justification du problème	115
4.2 Analyse de la pertinence et de la faisabilité de la mise en œuvre d'études épidémiologiques	115
4.2.1 Types d'études envisageables	115
4.2.2 Pertinence et faisabilité.....	116
4.2.2.1 Etude étiologique ou étude à visée de recherche scientifique.....	116
4.2.2.2 Etude d'incidence des cancers.....	117
4.2.2.3 Etudes d'imprégnation biologique	119
4.2.2.3.1 <i>Dosages de modifications biologiques provoquées par l'exposition aux polluants (biomarqueurs d'effets)</i>	119
4.2.2.3.2 <i>Dosage de marqueurs biologiques d'exposition (biomarqueurs d'exposition)</i>	119
4.3 Analyse de la pertinence et de la faisabilité de la mise en place d'un suivi sanitaire 122	
4.3.1 Les modalités de suivi envisageables	122
4.3.2 Pertinence et faisabilité.....	122
4.3.3 Réponse à une question éventuelle sur la pertinence d'un dépistage des cancers.....	123
4.4 Conclusion	124
BIBLIOGRAPHIE	125
ANNEXES	131
Annexe 1 : Note d'alerte sanitaire	132
Annexe 2 : Chronologie des événements	160
Annexe 3 : Organisation de l'expertise	164
Annexe 4 : Fiches toxicologiques	176
Annexe 4.1. Hexachlorocyclohexanes	177
Annexe 4.2. Chlorophénols	198
Annexe 4.3. Aldrine et dieldrine	215

Expertise collective : synthèse et conclusions

Contexte

Dans le cadre d'une campagne de mesures de pesticides dans l'air ambiant conduite en août 2007 par l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (Afsset) dans trois écoles de la commune de Chenôve (21300), des niveaux de contamination anormalement élevés de composés de traitement du bois (lindane a...) ont été mis en évidence dans plusieurs classes de l'école élémentaire des Bourdenières.

Cette campagne a été réalisée suite à l'analyse par l'Afsset des mesures de pesticides en air extérieur et intérieur, conduites en août 2006, par l'association agréée de surveillance de la qualité de l'air de la région Bourgogne. En effet, des niveaux élevés de plusieurs composés de la famille des hexachlorocyclohexanes, notamment de lindane avaient été mesurés dans une salle de classe. La campagne de mesures complémentaires menée en 2007, à la demande de l'Afsset, est allée dans le même sens que ces premiers résultats. De plus, elle a mis en évidence une contamination des poussières et du mobilier. L'échantillonnage des matériaux de construction a permis d'identifier la structure soutenant le plafond comme source d'émission principale.

Compte tenu de la toxicité de ces composés, de la vulnérabilité de la population concernée et d'une première appréciation des risques, l'Afsset a alerté ses ministères de tutelles le 6 septembre 2007.

Les risques d'intoxication aiguë liés à ces composés ont pu être rapidement écartés chez les enfants et le personnel fréquentant cette école. Il est apparu cependant nécessaire à l'autorité sanitaire d'estimer les risques sanitaires potentiels liés à une exposition chronique des usagers du groupe scolaire des Bourdenières (école élémentaire et école maternelle, dont le bâtiment présente les mêmes caractéristiques de construction) et, pour cela, de compléter les investigations environnementales dans l'école.

Dans ce contexte, à la demande du ministère chargé de la santé, le préfet de la région Bourgogne et le maire de Chenôve ont décidé la fermeture de l'ensemble du groupe scolaire des Bourdenières le 17 septembre 2007.

Parallèlement, sur proposition de l'Institut de veille sanitaire (InVS) et de l'Afsset, un dispositif d'expertise collective et de gestion de la situation a été mis en place pour répondre à la demande de l'autorité sanitaire.

Organisation de l'expertise et gestion de la situation

Deux instances ont été créées :

- un comité scientifique et technique (CST) composé d'un collège d'experts scientifiques et d'un collège des représentants des usagers de l'école (enseignants, personnel technique, parents d'élèves, médecin du service de promotion de la santé). Il a été chargé d'évaluer les risques sanitaires chroniques encourus par les usagers du groupe scolaire des Bourdenières et d'émettre des recommandations concernant l'intérêt d'un suivi sanitaire. Ces travaux font l'objet d'un rapport avec les conclusions de l'expertise sur l'évaluation des risques sanitaires.
- une commission locale d'orientation et d'information (CLOI) où sont représentés la préfecture, la mairie de Chenôve, la direction départementale des affaires sanitaires et sociales (Ddass), l'inspection académique, les enseignants, les parents d'élèves, le personnel technique, le service de promotion de la santé, les médecins généralistes de Chenôve et la direction générale de la santé (DGS). Elle est chargée de suivre les travaux

^a Le lindane est l'isomère gamma de l'hexachlorocyclohexane

du CST, de transmettre l'information au public et gérer les contraintes logistiques générées par la fermeture du groupe scolaire pendant l'année scolaire 2007/2008.

Afin de compléter les connaissances des niveaux d'expositions des usagers du groupe scolaire des Bourdenières aux produits de traitement des bois, de nouvelles campagnes (en février et mai 2008) de mesures des pesticides et autres composés soupçonnés d'être présents dans l'école, ont été réalisées à la demande de l'Afsset. Pour ces campagnes, des mesures en conditions réalistes de ventilation et de ménage ont été conduites de manière à pouvoir estimer l'exposition dans les conditions les plus proches possibles des conditions d'usage des locaux.

La CLOI a demandé au CST de conclure son expertise dans les délais les plus courts afin de pouvoir rouvrir l'école dès que possible, compte tenu des nombreux problèmes posés par l'accueil temporaire des élèves dans d'autres locaux pendant la durée de la fermeture. Par ailleurs, pour supprimer les sources d'émission dans l'école, la mairie de Chenôve a décidé de réaliser des travaux de remédiation de la structure soutenant le plafond du groupe scolaire. Ces travaux ont été effectués dès la campagne de mesures de février 2008 terminée et sans attendre les résultats de l'évaluation quantitative des risques sanitaires pour diminuer au maximum la durée de la fermeture. Enfin, la CLOI a demandé au CST, outre les missions décrites ci-dessus, de déterminer les niveaux dans l'air à ne pas dépasser en vue de permettre la réouverture de l'école.

Evaluation des risques sanitaires

L'évaluation des risques sanitaires vise à organiser les connaissances disponibles selon une méthode scientifique formalisée dans le but d'apporter des éléments d'aide à la décision.

Elle s'attache à prendre en compte les informations caractérisant le site de l'étude (concentrations relevées dans les milieux –air, poussières...- à l'occasion des campagnes de mesures environnementales), les variables humaines relatives aux personnes exposées (poids, âge,...), les modalités de leur exposition (fréquence et durée) ainsi que la toxicité des produits identifiés.

Après avoir calculé les expositions, les résultats sont comparés à des repères toxicologiques. Cela permet ainsi de caractériser le risque pour la santé.

Identification des composés, analyse de leur toxicité et relation dose-réponse

Les composés chimiques identifiés par le collège scientifique du CST au vu des informations disponibles en décembre 2007 sont :

- Les substances actives des produits de traitement du bois ayant pu être utilisés depuis la construction de l'école en 1968, et retrouvés dans les bois de la charpente de l'école : lindane, pentachlorophénol, aldrine et dieldrine,
- Des impuretés et des produits de transformation de ces substances actives: alpha-, bêta-, delta-hexachlorocyclohexane, trichlorophénols, tétrachlorophénols, dioxines et furanes.

Les experts du CST ont analysé la toxicité de ces composés à partir de la littérature scientifique existante. La caractérisation des effets toxiques a été basée sur des études animales car il n'existe pas, à l'heure actuelle, suffisamment de données chez l'Homme pour établir un lien avéré entre l'exposition à des faibles doses et un effet sur la santé pour les substances étudiées. Les effets observés (cancérogènes ou autres) pour différentes expositions, les organes cibles mis en cause (organes ou systèmes d'organes atteints par le composé), les mécanismes d'action (génétoxicité ou autre) ainsi que les effets critiques et les doses auxquelles ces effets sont observés ont ainsi été étudiés.

Les hexachlorocyclohexanes (alpha, bêta, gamma, delta) ont ainsi pour principales cibles le foie et le système nerveux central. Les chlorophénols ont pour principales cibles le système nerveux central et l'appareil endocrinien (glande thyroïde...), le foie, la peau et les muscles. L'aldrine et la dieldrine ont pour principale cible le système nerveux central et le foie. Les dioxines et furanes ont pour principales cibles la peau et le foie.

Les experts ont retenu, pour chacun des composés d'intérêt la valeur toxicologique de référence (VTR^b) la plus pertinente parmi celles publiées par des organismes internationaux d'expertise.

Evaluation de l'exposition des populations

Les usagers réguliers du groupe scolaire des Bourdenières sont les enfants de l'école maternelle (3 à 6 ans) et de l'école élémentaire (6 à 12 ans), les enseignants et les agents d'entretien ainsi que les agents territoriaux spécialisés des écoles maternelles (ATSEM).

Les emplois du temps d'une journée type, d'une année type, d'une scolarité ou carrière type, des enfants et des adultes usagers de l'école ont été établis.

Les niveaux d'exposition liés à la fréquentation du groupe scolaire ont été calculés pour chacune de ces populations et pour chacune des voies d'exposition (respiratoire, orale et cutanée). Ceci a permis de tenir compte de la contamination non seulement de l'air, mais aussi de la poussière déposée sur les sols et le mobilier, qui peut entrer en contact avec la peau ou être ingérée (contacts main-bouche pouvant être importants chez les enfants en bas âge).

Parallèlement, les contributions des autres environnements fréquentés quotidiennement (air extérieur, logement...) et des apports alimentaires de ces populations ont été estimées à partir des données disponibles localement ou dans la littérature scientifique. Les niveaux d'exposition dans les autres milieux que le groupe scolaire n'ont pas pu être renseignés de façon exhaustive pour l'ensemble des composés, excepté pour le lindane et le pentachlorophénol.

Ces niveaux d'exposition ont ensuite été exprimés en doses absorbées par l'organisme humain en tenant compte de taux d'absorption^c spécifiques à chacune des voies d'exposition. Les doses absorbées par les usagers ont ainsi été estimées en tenant compte de la contribution liée à la fréquentation du groupe scolaire des Bourdenières et de celle liée aux autres environnements fréquentés.

Les résultats montrent que les doses absorbées de lindane, de pentachlorophénol, d'alpha-hexachlorocyclohexane, de dieldrine ainsi que de dioxines et furanes proviennent majoritairement de l'exposition par voie orale (poussières et alimentation).

- Les doses de lindane absorbées par les enfants proviennent de façon équivalente de l'école et des environnements autres que l'école. Les doses de lindane absorbées par les adultes proviennent majoritairement des environnements autres que l'école (milieux intérieurs autres que l'école et milieu extérieur).
- Les doses absorbées de pentachlorophénol proviennent majoritairement (plus de 90 %) des environnements autres que l'école pour tous les usagers de l'école.

^b Une VTR est un indice permettant d'établir une relation entre une exposition à une substance chimique et un effet sanitaire chez l'homme. La construction d'une VTR implique l'application de facteurs de sécurité qui permettent de prendre en compte les incertitudes liées à une extrapolation de données animales à des données humaines, de la variabilité entre les individus ou d'autres facteurs liés à l'étude expérimentale.

^c Proportion de produit qui pénètre après contact avec les tissus pulmonaires, les tissus digestifs ou la peau.

Pour le bêta-hexachlorocyclohexane, les tri- et tétrachlorophénols et l'aldrine, le manque de données dans les environnements autres que l'école ne permet pas de caractériser les contributions respectives des différents milieux et voies d'exposition à la dose totale absorbée.

Caractérisation des risques sanitaires

La comparaison, pour chacun des composés, des doses absorbées par l'organisme humain aux valeurs toxicologiques de référence permet d'évaluer les risques. La caractérisation de ces risques sanitaires a conduit à distinguer les risques liés à la fréquentation du groupe scolaire des Bourdenières de ceux liés à la fréquentation des autres environnements et aux apports alimentaires.

Compte tenu des résultats de l'évaluation des risques, réalisée sur la base des informations disponibles, **aucun effet sanitaire lié à l'exposition globale aux produits de traitement des bois étudiés autres que le lindane (pentachlorophénol, aldrine et dieldrine, ou à leurs impuretés et produits de transformation alpha- et bêta-hexachlorocyclohexane, tri- et tétrachlorophénols et dioxines et furanes) n'est attendu pour les usagers du groupe scolaire des Bourdenières compte tenu des niveaux d'exposition mesurés en février 2008 avant la réalisation des travaux.**

Pour le lindane, chez les adultes, aucun effet sanitaire n'est attendu. En effet, les doses absorbées résultant de l'ensemble des expositions sont inférieures aux valeurs toxicologiques de référence. Chez les enfants de l'école maternelle et de l'école élémentaire, la dose absorbée de lindane qui prend en compte l'ensemble des expositions est au niveau de la valeur toxicologique de référence. Cependant, dans la mesure où les hypothèses de travail retenues sont protectrices, **la survenue d'un effet sur la santé des enfants peut être écartée.**

Il faut noter que la majorité des composés étudiés ont le foie comme organe cible, aussi une évaluation des risques hépatiques (cumul des effets des différents composés) a été réalisée pour les composés pour lesquels une VTR hépatique a été retenue (alpha-, bêta-hexachlorocyclohexane, les tri- et tétrachlorophénols, l'aldrine et la dieldrine, pentachlorophénol et lindane). Au vu des résultats aucun effet hépatique n'est attendu du fait de l'exposition conjointe à ces composés.

Discussion

Le dispositif d'expertise et de gestion mis en place (CLOI et CST) a permis aux deux instances de travailler de façon concertée, structurée et indépendante. Le CST a facilité une collaboration étroite entre les experts scientifiques et les représentants de la population. Cette interaction a permis de tenir compte au mieux des modes de fréquentation des locaux par les usagers et de prendre en considération leurs remarques pour la réalisation de l'évaluation des risques sanitaires.

Par ailleurs, le caractère innovant de ce travail, portant sur un domaine scientifique encore trop peu développé en France qui est celui de la mesure des pesticides dans l'environnement, est à souligner.

Les enseignements seront utiles pour de futurs travaux, même si des difficultés ont été rencontrées au cours de l'expertise. En effet, cette étude a mis en évidence le manque de connaissances actuelles sur la toxicité chez l'homme des produits de traitement des bois étudiés, sur la métrologie des polluants identifiés et sur les niveaux d'exposition associés qu'il est possible de rencontrer dans les environnements intérieurs (via l'air et les poussières).

Au cours de l'évaluation des risques ainsi réalisée, certains choix ont été faits par les experts du CST. Ces choix ont pu conduire soit à une surestimation des risques pour les usagers du groupe scolaire soit à une sous-estimation de ces risques. Il convient donc d'être prudent sur les résultats avancés et de souligner les limites de l'étude :

- les principales substances actives des produits de traitement du bois et leurs principales impuretés ont été prises en compte par les experts, même si un inventaire exhaustif n'a pas été réalisé vu les délais impartis ;
- les difficultés à caractériser de manière satisfaisante les niveaux de contamination des différents milieux (et notamment les poussières) et donc les expositions des usagers dans l'école. Les experts du CST se sont heurtés à l'absence de technique normalisée et validée en France, ainsi qu'au peu de retour d'expérience français sur la mesure de pesticides dans les poussières. Deux méthodes (par aspirateur et par lingette) ont été mises en œuvre. Elles conduisent à des mesures très hétérogènes dont l'interprétation a donc été limitée.;
- la difficulté de caractériser l'exposition chronique des usagers. En effet, l'évaluation de risque effectuée ici considère les niveaux d'exposition récemment mesurés (campagne de mesure 2008) comme représentatifs de niveaux d'exposition chronique.

Ainsi, deux limites supplémentaires sont à souligner ici :

- les niveaux d'exposition mesurés en 2008 restent des mesures ponctuelles dans le temps et la question de leur représentativité par rapport à une exposition chronique se pose,
- les niveaux d'exposition mesurés en 2008 peuvent être différents de ceux auxquels ont pu être exposés les usagers par le passé. En l'état actuel des connaissances, il n'a pas été possible de modéliser l'évolution possible des niveaux d'exposition depuis le traitement initial de la charpente. Cela est en particulier dû au fait que la nature et la quantité des produits alors appliqués ne sont pas connues. D'autres paramètres ont pu influencer les émissions de la charpente en produits liés au traitement du bois et la concentration de ceux-ci dans l'air (pose de double vitrage, obturation des voies d'aération lors de la mise en place de moyens d'isolation, taux de renouvellement d'air dans les locaux...).
- les difficultés à renseigner les niveaux de contamination des environnements autres que l'école et des aliments consommés, auxquels les usagers du groupe scolaire des Bourdenières sont exposés. Certaines données sont inconnues (par exemple, concentration dans les poussières – hormis lindane et pentachlorophénol –), d'autres proviennent de bases de données internationales dont l'application au contexte français ne peut être évaluée (concentrations en pesticide dans l'alimentation, par exemple).

Conclusion et recommandations

Dans les conditions de réalisation de l'expertise et au vu des données disponibles en l'état actuel des connaissances, l'évaluation des risques permet d'écarter la survenue d'effets sanitaires pour les usagers, en considérant les niveaux de concentration des composés de traitement des bois récemment mesurés dans le groupe scolaire des Bourdenières. Il n'apparaît donc pas pertinent de mettre en place un suivi sanitaire pour ces usagers.

Pour ce qui est des usagers exposés plus anciennement et depuis la construction de l'école, se pose la question d'évaluer les niveaux d'exposition de cette époque et donc de caractériser les risques qui en résultent. L'analyse de l'information scientifique existante montre que l'apparition de problèmes de santé notoires au long terme (cancers) liés à l'exposition passée ne pourrait être évoquée que pour des expositions durant plusieurs années à des niveaux de concentrations beaucoup plus élevés que ceux mesurés en mars 2008.

Dans les données de la littérature scientifique, il n'y a pas de preuve qu'une exposition chronique aux produits étudiés causerait chez l'homme les cancers observés chez l'animal. Ces cancers sont par contre, chez l'homme, dus à un grand nombre d'autres facteurs en dehors de l'école (alimentation, expositions à d'autres produits dans d'autres milieux, maladies infectieuses...). Dans ces conditions, il n'y a pas lieu de mettre en place un suivi sanitaire spécifique pour les populations ayant fréquenté le groupe scolaire des Bourdenières.

Une étude épidémiologique ne pourrait apporter aucune information complémentaire à l'évaluation de risques. En effet, il faudrait suivre une population exposée de taille bien supérieure à celle des usagers de l'école pour pouvoir se prononcer sur des différences éventuelles quand à la fréquence des cancers au sein de cette population par rapport à la population générale.

Enfin, à l'issue de son expertise, le CST recommande :

- le développement de méthodes, validées et standardisées, de prélèvement et d'analyse, des pesticides dans l'air et les poussières (sur les sols et le mobilier),
- l'acquisition de données et paramètres d'exposition de la population générale aux pesticides (alimentation, concentrations dans les milieux intérieurs et extérieurs, concentrations dans l'organisme) et aux poussières (exemple : taux d'ingestion de poussières dans les milieux intérieurs).

Les résultats de ce rapport s'appliquent à la situation du groupe scolaire des Bourdenières étudiée par le CST et ne peuvent pas être extrapolés à d'autres situations.

Sigles

α -HCH : alpha-hexachlorocyclohexane

AASQA : association agréée de surveillance de la qualité de l'air

ADN : acide désoxyribonucléique

AFNOR : association française de la normalisation

AFSSA : agence française de sécurité sanitaire des aliments

Afsset : agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail

ATSDR : agency for toxic substances and disease registry (agence pour les substances toxiques et registre des pathologies)

ATSEM : agent territorial spécialisé des écoles maternelles

BASOL : base de données sur les sites et sols pollués ou potentiellement pollués

β -HCH : bêta-hexachlorocyclohexane

CES : comité d'experts spécialisés

CHO : chinese hamster ovary (cellule ovarienne de hamster chinois)

Circ : centre international de recherche sur le cancer

Cire : cellule interrégionale d'épidémiologie

Clis : classe d'intégration scolaire

CLOI : commission locale d'orientation et d'information

CST : comité scientifique et technique

CSTB : centre scientifique et technique du bâtiment

δ -HCH : delta-hexachlorocyclohexane

DCP : dichlorophénol

Ddass : direction départementale des affaires sanitaires et sociales

DDD : dichlorodiphenyldichloroéthane

DDE : dichlorodiphenyldichloroéthylène

DDT : dichlorodiphényltrichloroéthane

DGS : direction générale de la santé

Drass : direction régionale des affaires sanitaires et sociales

EPA : environmental protection agency (agence de protection de l'environnement américaine)

FCBA : institut technologique forêt cellulose bois-construction ameublement

γ -HCH : gamma-hexachlorocyclohexane

HCH : hexachlorocyclohexane

HLM : habitation à loyer modéré

HSDB : hazardous substances data bank (banque de données sur les substances dangereuses)

HVS3 : high volume small surface sampler (échantillonneur de grand volume et de petite surface)

I-TEQ : international toxic equivalent (équivalent toxique international)

IGN : institut géographique national

Ineris : institut national de l'environnement industriel et des risques

Insee : institut national de la statistique et des études économiques

InVS : institut de veille sanitaire

IPCS : international programm on chemical safety (programme international sur la sécurité chimique)

LD : limite de détection

LOAEL : lowest observed adverse effect level (dose du plus petit effet nocif observé)

LQ : limite de quantification

JO : journal officiel

Meeddat : ministère de l'écologie, de l'énergie, du développement durable et de l'aménagement du territoire

NOAEL : no observed adverse effect level (dose sans effet nocif observé)

NTP : national toxicology program (programme national de toxicologie)

OCDE : organisation de coopération et de développement économique

OEHHA : office of environmental health hazard assessment (office de l'évaluation des dangers sanitaires de l'environnement)

OMS : organisation mondiale de la santé

OQAI : observatoire de la qualité de l'air intérieur

ORP : observatoire des résidus de pesticides

ORS : observatoire régional de la santé

PCB : polychlorobiphényle

PCDD : polychlorodibenzodioxine

PCDF : polychlorodibenzofurane

PCP : pentachlorophénol

PVC : polyvinyl chloride (polychlorure de vinyle)

QD : quotient de danger

Rased : réseaux d'aides spécialisées aux élèves en difficulté

RIVM : rijksinstituut voor volksgezondheid en milieu (institut national de santé publique et de l'environnement des Pays-Bas)

TCDD : tetrachlorodibenzodioxine

TEQ : toxic equivalent (équivalent toxique)

VG : valeur guide

VGAI : valeur guide de qualité d'air intérieur

VTR : valeur toxicologique de référence

Abréviations

1E-x : 10^{-x}

mg : milligramme ($=10^{-3}$ g)

µg : microgramme ($=10^{-6}$ g)

ng : nanogramme (10^{-9} g)

pg : picogramme (10^{-12} g)

mm : millimètre ($=10^{-3}$ m)

cm : centimètre (10^{-2} m)

m : mètre

Pa : pascal

hPa : hectopascal

h : heure

s : seconde

HCH-t : hexachlorocyclohexane technique

RdC : rez-de-chaussée

Liste des tableaux

Tableau 1 : Planning d'aération du groupe scolaire des Bourdenières.....	29
Tableau 2 : Résultats de la campagne de mesures simultanées dans l'air intérieur et extérieur (Atmosf'Air Bourgogne, 2006)	32
Tableau 3 : Résultats de la campagne de mesures dans les poussières du sol (Afsset, 2007).....	34
Tableau 4 : Résultats de la campagne de mesures dans le mobilier scolaire (Afsset, 2007).....	34
Tableau 5 : Résultats de la campagne de mesures dans les matériaux de construction (Afsset, 2007)	34
Tableau 6 : Résultats de la campagne de mesures dans l'air intérieur de l'école élémentaire des Bourdenières (Afsset, 2007)	35
Tableau 7 : Résultats de la campagne de mesures dans l'air extérieur (Afsset, 2007).....	36
Tableau 8 : Résultats (mg.kg ⁻¹) de la campagne de mesures dans les matériaux de l'école élémentaire des Bourdenières (Afsset, 2007)	37
Tableau 9 : Résultats (mg.kg ⁻¹) de la campagne de mesures dans les matériaux de l'école maternelle des Bourdenières (Afsset, 2007)	37
Tableau 10 : Résultats (mg.kg ⁻¹) de la campagne de mesures dans les matériaux du groupe scolaire des Bourdenières (CSTB-FCBA, 2007).....	39
Tableau 11 : Résultats de la campagne de mesures complémentaire dans les matériaux du groupe scolaire des Bourdenières (CSTB-FCBA, 2008).....	39
Tableau 12 : Synthèse des experts sur les effets chroniques des composés d'intérêt	48
Tableau 13 : VTR chroniques à seuil disponibles (√) pour les composés étudiés dans la littérature consultée	49
Tableau 14 : Synthèse des VTR retenues par les experts du CST	56
Tableau 15 : Description et effectifs des populations exposées aux produits de traitement du bois dans le groupe scolaire des Bourdenières	57
Tableau 16 : Variables humaines d'exposition utilisées pour l'évaluation des risques sanitaires	60
Tableau 17 : Milieux d'exposition retenus pour chacune des trois voies d'exposition	61
Tableau 18 : Sources de données et caractéristiques des fréquences et durées d'exposition dans les milieux intérieurs du groupe scolaire des Bourdenières	62
Tableau 19 : Résultats synthétiques des concentrations en produits de traitement du bois dans l'air avant rénovation du toit (ng.m ⁻³).....	67
Tableau 20 : Résultats synthétiques des concentrations en produits de traitement du bois dans les poussières à partir des données lingettes avant rénovation du toit (ng.g ⁻¹).....	68
Tableau 21 : Résultats synthétiques des concentrations en produits de traitement du bois dans les poussières à partir des données de l'aspirateur avant rénovation du toit (ng.g ⁻¹).....	68
Tableau 22 : Source de données et caractéristiques des concentrations dans les différents milieux d'exposition autres que l'école.....	71
Tableau 23 : Valeurs des concentrations dans les différents milieux d'exposition autres que l'école.....	72
Tableau 24 : Taux d'absorption des composés étudiés pour les 3 voies d'exposition	77
Tableau 25 : Doses internes maximales dont l'ensemble des milieux d'exposition est renseigné. Concentrations dans les poussières calculées avec les mesures lingettes.....	79
Tableau 26 : Doses internes maximales dont l'ensemble des milieux d'exposition est renseigné. Concentrations dans les poussières calculées avec les mesures de l'aspirateur.....	79
Tableau 27 : Doses internes maximales dont un ou plusieurs milieux d'exposition ne sont pas renseignés. Concentrations dans les poussières calculées avec les mesures lingettes.....	80
Tableau 28 : Doses internes maximales dont un ou plusieurs milieux d'exposition ne sont pas renseignés. Concentrations dans les poussières calculées avec les mesures de l'aspirateur.....	81
Tableau 29 : Doses internes maximales pour la voie respiratoire	83
Tableau 30 : Effets critiques regroupés pour la caractérisation globale des risques.....	85

Tableau 31 : Quotients de dangers maximums liés à l'exposition dans le groupe scolaire des Bourdenières avant la rénovation du toit concentrations dans les poussières calculées avec les mesures lingettes .	86
Tableau 32 : Quotients de dangers liés à l'exposition dans le groupe scolaire des Bourdenières avant la rénovation du toit concentrations dans les poussières calculées avec les mesures aspirateur	87
Tableau 33 : Quotients de dangers maximums liés à l'exposition en dehors du groupe scolaire des Bourdenières avant la rénovation du toit	89
Tableau 34 : Quotients de dangers maximums liés au cumul des expositions (école et milieux autres que l'école) avant la rénovation du toit concentrations dans les poussières du groupe scolaire calculées avec les mesures lingettes.....	92
Tableau 35 : Quotients de dangers liés au cumul des expositions (école et milieux autres que l'école) avant la rénovation du toit concentrations dans les poussières du groupe scolaire calculées avec les mesures aspirateur).....	93
Tableau 36 : Détails des quotients de dangers (médiane [minimum-maximum]), calculés à partir des mesures dans les lingettes, liés au cumul des expositions au γ -HCH, pour les enfants, avant la rénovation du toit	94
Tableau 37 : Quotients de dangers maximums liés au cumul des effets (voie orale calculée avec les mesures dans les lingettes) de l' α -HCH, du β -HCH, des tri- et tétrachlorophénols, de l'aldrine et de la dieldrine.....	96
Tableau 38 : Quotients de dangers maximums liés au cumul des effets (voie orale calculée avec les mesures aspirateur) de l' α -HCH, du β -HCH, des tri- et tétrachlorophénols, de l'aldrine et de la dieldrine	96
Tableau 39 : Synthèse des VTR aiguës recueillies dans la littérature	97
Tableau 40 : Quotients de dangers maximums liés au cumul des effets (voie orale calculée avec les mesures dans les lingettes) de l' α -HCH, du β -HCH, du γ -HCH, des tri- et tétrachlorophénols, du pentachlorophénol, de l'aldrine et de la dieldrine	100
Tableau 41 : Quotients de danger maximums calculés à partir des concentrations moyennes dans les poussières du sol et du mobilier (et des concentrations maximales dans l'air).....	103
Tableau 42 : Impact d'un facteur correctif sur les résultats de dioxines et furanes dans la situation la plus défavorable (concentrations maximales dans l'air et les poussières à l'intérieur de l'école, population la plus jeune).....	106
Tableau 43 : Quotients de dangers moyens	107
Tableau 44 : Quotients de dangers médians	107
Tableau 45 : Quotients de dangers maximums établis à partir des données de l'aspirateur HVS3.....	109
Tableau 46 : Quotients de dangers maximums établis à partir des données de lingettes converties avec les masses recueillies par l'aspirateur.....	109
Tableau 47 : Comparaison des concentrations dans l'air du groupe scolaire des Bourdenières dans différentes campagnes et dans d'autres milieux intérieurs référencés (médiane [minimum-maximum])	114

Liste des figures

Figure 1 : Situation géographique du groupe scolaire des Bourdenières. Au centre de la figure, encerclées : école élémentaire en rouge et école maternelle en jaune (IGN, 2008).....	26
Figure 2 : Ecole élémentaire des Bourdenières à Chenôve (CSTB-FCBA, 2007) ¹⁰	27
Figure 3 : Ecole maternelle des Bourdenières à Chenôve (CSTB-FCBA, 2007) ¹⁰	27
Figure 4 : Plan vu de dessus de l'école maternelle du groupe scolaire des Bourdenières (les types 1, 2 et 3 servant à différencier trois types de faux plafonds)	30
Figure 5 : Plan vu de dessus de l'école élémentaire du groupe scolaire des Bourdenières (rez-de-chaussée)	30
Figure 6 : Plan vu de dessus de l'école élémentaire du groupe scolaire des Bourdenières (1 ^{er} étage).....	30
Figure 7 : Solives et lattis de l'école élémentaire (CSTB-FCBA) ¹⁰	40
Figure 8 : Tasseaux et panneaux de paille compressée de l'école élémentaire (CSTB-FCBA) ¹⁰	40

1 Introduction

Dans le cadre d'une campagne de mesures de pesticides dans l'air ambiant conduite en août 2007 par l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (Afsset) dans trois écoles de la commune de Chenôve (21300), des niveaux de concentrations élevés en composés de traitement du bois (lindane^d...) ont été mis en évidence dans une classe de l'école élémentaire des Bourdenières : le minimum et le maximum des concentrations observées en gamma-HCH et alpha-HCH étaient respectivement de 82 et 131 ng.m⁻³ et 186 et 316 ng.m⁻³.

Cette campagne a été réalisée suite à l'analyse des mesures de pesticides dans l'air extérieur et intérieur, conduites en août 2006, par l'association agréée de surveillance de la qualité de l'air de la région Bourgogne (Atmos'Air Bourgogne). En effet, des niveaux élevés de plusieurs composés de la famille des hexachlorocyclohexanes, notamment de lindane avaient été mesurés dans une salle de classe. La campagne de mesures complémentaires ainsi menée en 2007, à la demande de l'Afsset, est allée dans le même sens que ces premiers résultats. De plus, elle a mis en évidence une contamination des poussières et du mobilier. L'échantillonnage des matériaux de construction a permis d'identifier la structure soutenant le plafond comme source d'émission principale.

Compte tenu de la toxicité de ces composés, de la vulnérabilité de la population concernée et d'une première appréciation des risques, l'Afsset a alerté ses ministères de tutelles le 6 septembre 2007 (cf. Annexe 1).

Les risques d'intoxication aiguë liés à ces composés ont pu être rapidement écartés chez les enfants et le personnel fréquentant cette école. Il est apparu cependant nécessaire à l'autorité sanitaire, d'estimer les risques sanitaires potentiels liés à une exposition chronique des usagers du groupe scolaire des Bourdenières (école élémentaire et école maternelle, dont le bâtiment présente les mêmes caractéristiques de construction) et, pour cela, de compléter les investigations environnementales dans l'école.

Dans ce contexte, à la demande du ministère chargé de la santé, le préfet de la région Bourgogne et le maire de Chenôve ont décidé la fermeture de l'ensemble du groupe scolaire des Bourdenières le 17 septembre 2007.

Parallèlement, sur proposition de l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) et de l'Afsset, un dispositif d'expertise collective et de gestion de la situation a été mis en place pour répondre à la demande de l'autorité sanitaire.

Ce dispositif est constitué de deux instances : un comité scientifique et technique (CST) chargé de l'expertise sur l'évaluation des risques sanitaires et une commission locale d'orientation et d'information (CLOI) chargée de suivre les travaux du CST, de transmettre l'information au public.

La chronologie des événements ayant conduit à la fermeture du groupe scolaire et celle du dispositif d'expertise et de gestion sont présentées en Annexe 2.

1.1 Eléments justifiant la mise en place de l'expertise

Des niveaux de concentrations en isomères du HCH dans l'air du premier étage de l'école élémentaire des Bourdenières, supérieures à celles observées au rez de chaussée de ce même bâtiment et dans les deux autres écoles suivies, ont été trouvés. Face à cette observation, une analyse de la situation a été effectuée en recherchant les informations sur le plan réglementaire et environnemental et en listant les données manquantes.

^d Le lindane est l'isomère gamma de l'hexachlorocyclohexane ou gamma-HCH

1.1.1 Etat de la réglementation

Depuis quelques années, une attention croissante est portée à la qualité de l'air à l'intérieur des bâtiments avec en particulier la création par les pouvoirs publics, en 2001, de l'Observatoire de la qualité de l'air intérieur (OQAI). La vocation de cet observatoire, mis en œuvre par le Centre scientifique et technique du bâtiment (CSTB), est de dresser un état des lieux des expositions aux polluants de l'air observés dans les lieux de vie et d'en établir les déterminants, afin d'apporter les informations nécessaires à l'évaluation et à la gestion des éventuels risques pour la santé. L'étude pilote, qui s'est déroulée en 2001 puis la campagne nationale menée en 2003-2005, ont souligné l'intérêt de disposer de valeurs guides permettant d'interpréter les résultats et d'asseoir une réglementation dans ce domaine. Des valeurs de recommandations sont proposées dans certains pays et par quelques organismes reconnus, parmi lesquelles les valeurs guides pour la qualité de l'air de l'OMS (OMS, Air Quality Guidelines for Europe, 2000)¹ (OMS, Air Quality Guideline 2006)² et celles issues du projet européen INDEX financé par la Direction Générale de la Commission Européenne pour la santé et la protection des consommateurs (DG SANCO) ainsi que les valeurs guides de qualité d'air intérieur proposées par l'Afsset. Il n'existe pas en 2008 de réglementation française ou européenne relative aux concentrations à respecter dans les milieux intérieurs (hors milieu professionnel) pour les substances émises par les produits de traitement du bois qui font l'objet de cette expertise. Il est alors difficile d'instaurer rapidement des mesures de réduction des concentrations dans l'air sur les seuls niveaux de concentrations mesurés dans les environnements clos.

L'utilisation des produits de traitement du bois est régie par les articles R522-1 à R522-46 du livre V du Code de l'Environnement portant transposition de la directive 98/8/CE du Parlement européen et du Conseil du 16 février 1998 concernant la mise sur le marché des produits biocides. Parmi les molécules mises en exergue dans le groupe scolaire des Bourdenières, le gamma-hexachlorocyclohexane, le pentachlorophénol et le 2,4,6 trichlorophénols font partie de la liste des substances actives biocides existantes identifiées (Annexe I du règlement (CE) n°1048/2005) mais ne sont pas évaluées dans le cadre du programme d'examen (comme en témoigne leur absence de l'annexe II du règlement (CE) n°1451/2007). Les préparations contenant ces substances sont donc retirées du marché depuis le 1^{er} septembre 2006.

En France, les dispositions réglementaires pour les substances actives suivantes : hexachlorocyclohexanes (dont le lindane), pentachlorophénol, aldrine et dieldrine ont été codifiées dans le code de l'environnement (décret 92-1074 du 2 octobre 1992 relatif à la mise sur le marché, à l'utilisation et à l'élimination de certaines substances et préparations dangereuses abrogé par décret n° 2007-1467 du 16 octobre 2007)

Pentachlorophénol et hexachlorocyclohexanes : L'interdiction du lindane s'est échelonnée dans le temps en fonction des usages : l'article R521-10 du livre V du code de l'Environnement stipule qu'il est interdit de mettre sur le marché, de détenir en vue de la vente, de céder à titre onéreux ou gratuit, d'acquérir ou d'utiliser des produits antisalissures contenant différents composés dont le pentachlorophénol et le HCH.

L'article R521-28 précise l'interdiction de la mise sur le marché des substances et préparations dans lesquelles les concentrations de pentachlorophénol (de ses sels et de ses esters) sont égales ou supérieures à 0,1 % en masse sauf à des fins de recherche, de développement et d'analyse (article R521-29) ou destinées aux installations déclarées ou autorisées (R521-30). Dans ce dernier cas, deux utilisations étaient autorisées jusqu'au 31 décembre 2008 : pour la préservation des bois et l'imprégnation des fibres et textiles lourds. L'article R 521-11, quant à lui, précise l'interdiction du lindane à moins de 99% notamment pour les produits de protection des bois et les produits destinés à lutter contre les insectes xylophages. L'interdiction de l'utilisation du lindane pour les usages agricoles est effective depuis le 1^{er} juillet 1998 (avis du 28 janvier 1997 publié au JO 39 du 15/02/1997, 2635). L'interdiction de l'ensemble des usages du lindane a pris effet fin 2007 (règlement du parlement européen et du conseil 850/2004 du 29 avril 2004 concernant les polluants organiques persistants).

- **Aldrine et dieldrine** : En France, toute vente ou utilisation de l'aldrine et de la dieldrine est interdite depuis octobre 1994. Les stocks ont dû être détruits depuis cette date (décret n° 92-1074 du 2 octobre 1992 relatif à la mise sur le marché, à l'utilisation et à l'élimination de certaines substances et préparations dangereuses). Cependant, jusqu'au 16 avril 2009, (durée de dix-huit mois à compter de la date de publication du décret 2007-1467 du 15 octobre 2007), l'aldrine et les préparations contenant cette substance ne sont pas soumises à cette interdiction lorsque ces produits sont destinés à être utilisés pour la protection du bois dans des installations déclarées ou autorisées au titre de la rubrique 2415 de la nomenclature des installations classées pour la protection de l'environnement. De même, jusqu'au 15 octobre 2009 (durée de vingt-quatre mois à compter de la date de publication du décret 2007-1467 du 16 octobre 2007), les spécialités commerciales à base d'aldrine ou de dieldrine ne sont pas soumises à cette interdiction lorsqu'elles sont destinées au traitement termiticide des maçonneries et des sols autour des constructions et à la condition, en outre, qu'il en soit seulement fait usage en dehors des périmètres de protection des captages d'eau destinés à l'alimentation humaine.

A la date d'application du traitement du bois à la charpente du groupe scolaire des Bourdenières (environ 1968), il n'existait pas de réglementation en vigueur, ni au niveau français, ni au niveau européen, limitant l'usage des produits qui y ont été retrouvés.

1.1.2 Données environnementales disponibles lors de l'alerte sanitaire

Courant août 2007, faisant suite à la transmission à l'Observatoire des Résidus de Pesticides (ORP) des résultats de la *Campagne de mesures de pesticides en air extérieur et intérieur* réalisée par Atmosf'Air Bourgogne, l'Afsset, coordonnateur de l'ORP, met en exergue les résultats d'une salle de classe de l'école élémentaire du groupe scolaire des Bourdenières qui présente des concentrations en lindane (gamma-hexachlorocyclohexane) parmi les trois plus élevées des 12 milieux intérieurs investigués. De plus, c'est le seul milieu intérieur où est relevée la présence de 3 autres isomères de l'hexachlorocyclohexane (HCH).

Du fait que la population exposée est essentiellement constituée d'enfants et compte tenu de la toxicité de ces pesticides et des durées d'exposition, l'Afsset réalise une campagne de mesures dans l'air, les poussières et les matériaux de l'école élémentaire des Bourdenières et de deux autres écoles de Chenôve Paul Bert et Grands Crus de Chenôve (21300) (Afsset, 2007). L'objectif est de confirmer les niveaux de concentration relevés lors de la campagne d'Atmosf'Air Bourgogne de 2006 et d'en rechercher les causes.

Cette campagne montre une contamination en isomères de l'HCH et la présence d'aldrine et de dieldrine dans l'ensemble des milieux investigués dans l'école des Bourdenières (meubles, poussières, air). Les concentrations sont supérieures à celles des deux autres écoles de la même commune. Les éléments en bois de la charpente sont incriminés comme source d'émission de pesticides.

1.1.3 Autres éléments pris en compte

Peu d'études (Bouvier *et al.*, 2005³, Desmettres P., 2006⁴) ont été développées en France et à l'étranger sur la mesure des résidus de pesticides dans l'air et les poussières domestiques.

La France ne dispose actuellement pas de réglementation limitant les concentrations mesurées en substances émises par les produits de traitement du bois dans les milieux intérieurs.

Les experts toxicologues interrogés dans les Centres anti poison mettent en garde sur la présence possible de pentachlorophenol et de ses résidus, souvent associés au lindane dans les traitements de charpente anciens. Il apparaît donc nécessaire de compléter les investigations environnementales dans l'école pour estimer au mieux les risques sanitaires potentiels liés à une exposition quotidienne des enfants et du personnel.

Il n'est pas possible d'établir la durée d'exposition des populations d'utilisateurs de l'école aux isomères de l'hexacyclohexane car il n'est pas possible d'établir précisément la date de traitement de la charpente en bois.

Il convient de souligner qu'à ce stade :

- Tout risque d'intoxication aiguë a d'emblée été écarté de l'alerte sanitaire sur la base des concentrations en pesticides observées et de la toxicité respective de ces composés et après interrogation du centre anti-poison et de toxicovigilance de Fernand Widal (Paris).
- Aucune plainte d'ordre sanitaire ni aucun effet sanitaire n'ont été rapportés avant la fermeture du groupe scolaire des Bourdenières (17 septembre 2007). Les médecins généralistes et scolaires présents à la réunion organisée à leur attention par la Ddass et l'InVS n'ont pas rapporté avoir eu connaissance d'effets sanitaires pouvant être en lien avec la fréquentation de l'école. Suite à la fermeture de l'école, le centre hospitalier de Dijon et des médecins ont recensé quelques interrogations (moins de 10) sur des liens éventuels entre des symptômes chez des élèves du groupe scolaire des Bourdenières et la fréquentation de celui-ci. Ces demandes ont cessé dès la mise en place du dispositif d'expertise et de gestion. Compte tenu de l'absence de toxicité aiguë des niveaux de polluants rencontrés dans l'école, le CST n'a pas jugé utile de faire une recherche active de cas ni de préconiser un suivi médical actif, ou un examen clinique ou biologique des utilisateurs avant la mise en œuvre de l'évaluation des risques sanitaires.

Pour ces diverses raisons, l'ensemble des problématiques de santé publique porte sur les risques chroniques et la mise en place d'une expertise a été jugée nécessaire.

1.2 Organisation de l'expertise

En septembre 2007, sur proposition des deux agences, le Directeur général de la santé, Didier Houssin a donné son aval pour la constitution de deux comités pour la gestion de l'alerte sanitaire portant sur le groupe scolaire des Bourdenières, un comité scientifique et technique (CST) et une commission locale d'orientation et d'information (CLOI).

Le CST a conduit ses travaux en toute indépendance et en toute transparence. Le président du CST et/ou le secrétaire scientifique a présenté régulièrement à la CLOI l'état d'avancement de ses travaux, les résultats et les plannings prévisionnels de réalisation des différentes étapes. La CLOI a souhaité que les délais d'intervention du CST soient réduits au minimum pour accomplir ses missions et apporter des conclusions qui permettent de prendre les mesures nécessaires à la réouverture du groupe scolaire des Bourdenières. Ces délais très courts ont exercé une forte contrainte sur les possibilités d'approfondissement des recherches d'information. Chaque fois que cela s'est avéré nécessaire, par précaution, des hypothèses majorantes ont été choisies pour estimer les risques.

L'organisation de l'expertise a été relatée dans un courrier adressé par les 2 agences (Afsset, Invs) à la Direction Générale de la Santé en date du 16 novembre 2007 ([Annexe 3](#)).

1.2.1 Comité scientifique et technique (CST)

Le CST a eu pour missions de:

- faire le bilan des informations disponibles et identifier les éléments complémentaires à acquérir pour effectuer une évaluation des risques sanitaires,
- réaliser une évaluation des modalités d'exposition des populations ciblées comprenant :
 - Une campagne de mesures complémentaires prenant en compte l'ensemble des informations déjà disponibles,

- Le recueil de données comportementales pour les individus appartenant à ces populations,
- Une étude de la pertinence de réaliser des mesures biologiques au sein des populations exposées,
- réaliser une évaluation des risques pour la santé des enfants et des adultes qui ont été exposés en fréquentant l'école élémentaire et l'école maternelle des Bourdenières,
- étudier la pertinence et la faisabilité :
 - D'une étude épidémiologique,
 - De la mise en place d'un suivi médical,
- produire un rapport final présentant les conclusions de l'expertise sur l'évaluation des risques sanitaires.

Après examen, la CLOI a demandé d'ajouter l'objectif suivant :

- recommander des valeurs guides permettant la réouverture du groupe scolaire des Bourdenières le plus rapidement possible (niveaux de polluants acceptables à atteindre après la réalisation de travaux permettant de ré-ouvrir l'école).

Le CST était présidé par l'InVS et le secrétariat scientifique était assuré par l'Afsset. Il était composé de deux collègues :

- un collège composé de 7 experts scientifiques et techniques : 4 experts du CES « substances chimiques » de l'Afsset, 1 expert du CES « agents physiques », 1 représentant de l'Ineris et un toxicologue du CHU de Dijon,
- un collège composé de 8 représentants des populations exposées, soit pour chaque école : un représentant des parents d'élèves, un représentant des enseignants et un représentant du personnel technique, et pour l'ensemble du groupe scolaire des Bourdenières, le médecin scolaire et un suppléant.

L'Afsset, l'InVS au niveau national, et la Cire au niveau local facilitent les travaux du CST en qualité d'organismes supports.

Les représentants des populations sont présents à titre consultatif. D'un commun accord, ils ne prennent pas part aux décisions afin de ne pas faire peser de responsabilité sur les usagers du groupe scolaire. De même, l'InVS et l'AFSSET ne prenaient pas part au vote.

Le CST s'est réuni un peu plus d'une fois par mois à raison de 15 réunions au total. Il s'agissait le plus souvent de réunions d'une journée entière ayant lieu à Chenôve pour faciliter la présence des représentants de la population locale

1.2.2 Commission locale d'orientation et d'information (CLOI)

Les missions de la CLOI ont été de constituer :

- une instance de concertation devant laquelle des représentants du CST viennent présenter leurs travaux,
- une instance d'instruction des décisions de gestion du risque suite aux résultats et préconisations présentés par CST.
- une instance de communication des résultats, des travaux, des conclusions de l'expertise et des décisions prises.

La CLOI est composée de représentants des populations exposées (parents d'élèves, enseignants, personnel communal de l'école), de médecins locaux, de représentants de la Mairie, de la DGS, de la Ddass de Côte d'Or, de la Préfecture et de l'Inspection Académique.

La préfecture assure la présidence de la CLOI et la Ddass de Côte d'Or le secrétariat.

1.3 Axes d'étude

Le groupe scolaire des Bourdenières a été fermé suite à l'alerte sanitaire lancée par l'Afsset sur la base des produits détectés, de leur toxicité potentielle, des niveaux de concentration mesurés et de la sensibilité particulière des enfants le 6 septembre 2007. Le CST a eu la charge de déterminer des critères permettant la réouverture du groupe scolaire et l'évaluation des risques pour la santé des populations ayant fréquenté le groupe scolaire jusqu'à sa fermeture. Le travail du CST concernant les valeurs permettant de décider de la réouverture du groupe scolaire a été effectué préalablement à l'évaluation quantitative des risques relative à la fréquentation de l'école avant sa fermeture. Ces travaux préalables du CST ont donc abouti à la définition et aux propositions de valeurs cibles.

Ce document est consacré à l'évaluation quantitative des risques sanitaires liée à l'exposition aux produits de traitements du bois des usagers du groupe scolaire.

1.3.1 Evaluation quantitative des risques sanitaires

Le CST a retenu de mener une évaluation quantitative des risques sanitaires sur la base de la méthode décrite en France par l'Institut de Veille Sanitaire (InVS 2000)⁵ à partir de celle formalisée aux Etats-Unis par l'Académie des Sciences des Etats-Unis en 1983. Son principe est de confronter les doses de composés étudiés entrant dans l'organisme avec les valeurs toxicologiques de références correspondantes. Les doses d'exposition sont calculées à partir de scénarios d'exposition qui se veulent le plus spécifiques possibles de la situation étudiée.

Au vu des résultats de l'évaluation des risques sanitaires mais également du contexte local et de l'état des connaissances et des méthodes, le CST a répondu quant à l'opportunité de réaliser un suivi sanitaire et épidémiologique des populations ayant fréquenté l'établissement.

1.3.2 Valeurs cibles

L'autre objectif prioritaire était de permettre la réouverture du groupe scolaire des Bourdenières. Des travaux de rénovation du toit de l'école ont été engagés par la mairie en juin 2008 pour éliminer la plus grande partie des matériaux de la charpente, émetteurs de produits de traitement du bois. A l'issue de ces travaux, le CST a travaillé à définir les conditions sanitaires permettant aux usagers du groupe scolaire des Bourdenières de réintégrer les locaux sans risque pour leur santé. Ce travail fait l'objet d'un rapport distinct (CST « Groupe scolaire des Bourdenières de la commune de Chenôve (21 300) : Elaboration de valeurs cibles" Rapport d'expertise 2009) disponible sur les sites internet des agences.⁶

2 Caractérisation du site

2.1 Description du groupe scolaire des Bourdenières

2.1.1 Description générale

Le groupe scolaire des Bourdenières est situé sur la commune de Chenôve, au sud de Dijon, en Côte d'Or (21) dans un milieu urbain (agglomération dijonnaise). Il comprend une école maternelle et une école élémentaire, dans deux bâtiments indépendants (Figure 1).

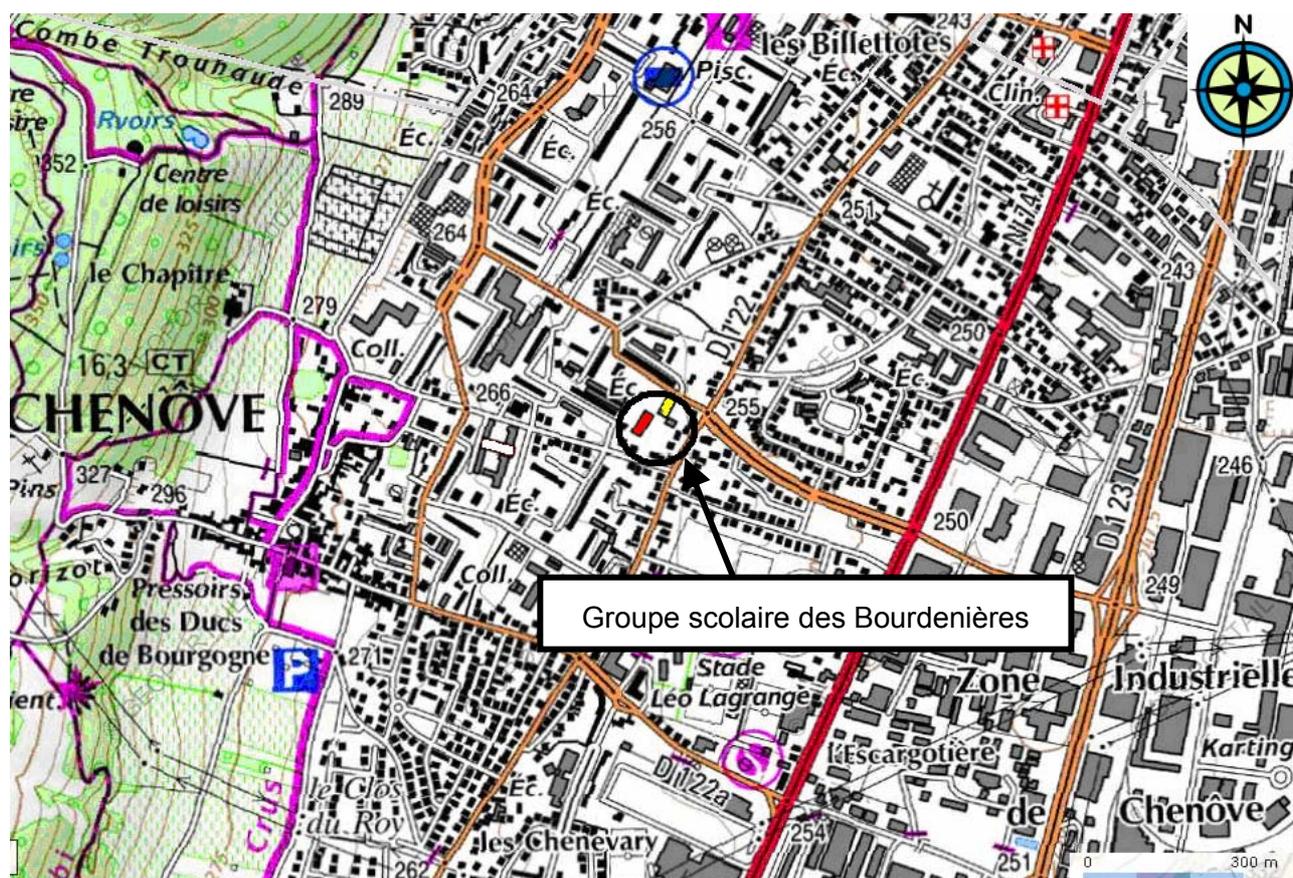


Figure 1 : Situation géographique du groupe scolaire des Bourdenières. Au centre de la figure, encadrées : école élémentaire en rouge et école maternelle en jaune (IGN, 2008)

L'école élémentaire (Figure 2) est située sur deux niveaux, un premier étage qui compte 9 salles de classes et un rez-de-chaussée qui ne compte, en pièces fermées qu'une classe, le bureau de direction, un réfectoire et des sanitaires. Le reste de l'espace constitue des préaux couverts. La salle de classe du rez-de-chaussée est employée en tant que telle depuis 2002. Auparavant, l'ensemble des salles de classes était situé au premier étage. La surface au sol a été estimée à environ 815,4 m² (CSTB-FCBA, 2007)¹¹.



Figure 2 : Ecole élémentaire des Bourdenières à Chenôve (CSTB-FCBA, 2007)¹¹

L'école maternelle (Figure 3) ne compte qu'un seul niveau, de plain-pied, divisé en 7 pièces accessibles aux enfants et quelques pièces, plus petites, non destinées aux enfants (le bureau de direction, les dépôts et la salle des agents territoriaux spécialisés des écoles maternelles (ATSEM)). La surface au sol a été estimée à environ 657 m² (CSTB-FCBA, 2007).



Figure 3 : Ecole maternelle des Bourdenières à Chenôve (CSTB-FCBA, 2007)¹¹

Ces deux bâtiments ont été construits en 1968. La structure est en poteaux poutre béton, les fondations en béton et les murs périphériques et les refends en parpaings creux. Il n'y a pas d'isolation thermique des façades. Les deux écoles sont construites sur vide sanitaire ventilé, mis à part les parties préaux de l'école élémentaire qui sont en dallage sur terre-plein. Pour l'école maternelle un mur de refend sépare le bâtiment en deux parties, notamment au niveau de la toiture (CSTB-FCBA, 2007).

Les deux bâtiments auraient fait l'objet des mêmes rénovations ces dernières années :

- Remplacement de l'ensemble des menuiseries : portes et fenêtres en PVC au cours des années 2002-2003,
- Peintures intérieures au cours de l'année 2004,
- Reprise d'étanchéité de la toiture il y a quelques années,
- Peintures extérieures et ravalement durant l'été 2007.

En septembre 2007, à la date de fermeture du groupe scolaire suite à l'alerte sanitaire, l'école maternelle comptait 72 élèves, 4 enseignants, 2 personnes du réseau d'aide spécialisé aux élèves en difficulté, 3 agents territoriaux spécialisés des écoles maternelles et 2 agents, l'un municipal et l'autre de l'éducation nationale. L'école élémentaire comptait 116 élèves, 6 enseignants, 3 personnes du réseau d'aide spécialisé aux élèves en difficultés, 1 personnel de soutien et 1 assistante d'éducation et assistante vie scolaire. Il faut y ajouter les 3 agents d'entretien.

2.1.2 Description de la toiture

Des éléments en bois de la toiture ont été suspectés d'être à l'origine des concentrations en pesticides retrouvées dans les salles de l'école. La composition de la toiture est d'origine, hormis pour la reprise d'étanchéité extérieure :

- Solives en sapin soutenant le plafond par lattis de calage intermédiaire, et fixées à la charpente métallique,
- Laine de verre posée entre les poutres,
- Charpente métallique,
- Tasseaux en sapin intercalées en doublure entre charpente métallique et toiture en paille compressée,
- Panneaux en paille compressée,
- Couverture d'étanchéité multicouche.

Selon les éléments recueillis auprès de la mairie de Chenôve lors de la visite du CSTB-FCBA du 19 novembre 2007, les traitements des éléments bois de la toiture sont d'origine. D'après la mairie, il n'y aurait pas eu de traitement supplémentaire depuis la construction de l'école (CSTB-FCBA, 2007) : des recherches ont été effectuées en ce sens par la mairie qui n'a pas retrouvé d'ordre de travaux.

De plus, dans l'école maternelle et pour certaines pièces (sanitaires des élèves, extrémité du couloir), les panneaux du plafond (en plâtre perforé dans les classes et non perforé dans les couloirs) ont été changés pour installer des faux plafonds en mousse, mais la date de ce changement n'a pas pu être déterminée (CSTB-FCBA, 2007).

2.1.3 Aération du bâtiment

Le renouvellement d'air influence les niveaux de concentrations des composés chimiques présents dans l'air intérieur, d'où l'importance de caractériser les modalités d'aération du bâtiment. Le taux de renouvellement d'air n'a pas fait l'objet de mesures spécifiques dans le groupe scolaire des Bourdenières, mais les caractéristiques d'aération du bâtiment ont été décrites dans l'expertise du CSTB-FCBA (2007).

Les bâtiments ne présentent pas de système de ventilation spécifique dans les salles (classes, pièces polyvalentes). Il existe des aérations naturelles (entrées d'air hautes et basses) ou des conduits naturels dans les pièces techniques. Suite au remplacement des menuiseries des bâtiments, l'ensemble des pièces de vie ainsi que les sanitaires des élèves disposent de fenêtres PVC double vitrage avec entrées d'air en coffre de volet roulant (environ 5 entrées d'air par classe) avec des parties ouvrantes oscillo-battantes. Les classes n'ont d'ouverture vers l'extérieur que sur un seul côté. Les portes des classes sont sans détalonnement. Des lucarnes manœuvrables sont situées dans les classes côté couloir. Des sanitaires réservés aux enseignants existent aux deux extrémités du couloir du premier étage et disposent d'entrées d'air hautes et basses. Il a été constaté que l'entrée d'air basse du sanitaire sud était obstruée, peut-être par un ancien nid.

Les combles du bâtiment sont conçus pour être aérés naturellement par un ensemble d'entrées d'air naturelles situées en double exposition. Sur chaque façade, il se trouve ainsi une douzaine d'entrées d'air pour l'école élémentaire et une dizaine pour l'école maternelle. Cependant, pour l'école élémentaire, ces entrées d'air semblent obstruées (peut être par la pose de la laine de verre), car il n'y a pas de lumière dans les combles. Pour l'école maternelle, les entrées d'air ne sont pas (toutes) obstruées (ouvertures visibles depuis les combles) (CSTB-FCBA, 2007).

De plus, les enseignants, les ATSEM et les agents d'entretien réalisent une aération manuelle de l'établissement en ouvrant régulièrement les fenêtres. Les habitudes d'aération sont renseignées dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Planning d'aération du groupe scolaire des Bourdenières

Ecole	Pièces	Planning d'aération				
		matin	dans la matinée	midi	après-midi	soir
Ecole maternelle	Salles de classe (1) Salle de jeux/repos	20 minutes	30 minutes	20 minutes	20 minutes	30 minutes
	Local ATSEM	fenêtres entre-ouvertes toute la journée d'école				
	Toilettes	20 minutes	30 minutes	-	30 minutes	30 minutes
	Entrée, couloirs (2)	20 minutes		15 minutes et 15 minutes à 1H20 d'intervalle	35 minutes	20 minutes
Ecole élémentaire	Salles de classe (rez-de-chaussée et 1 ^{er} étage)	2 fenêtres entre-ouvertes toute la journée d'école				

(1) Toutes les portes des salles donnant sur le couloir restent ouvertes toute la journée, excepté pendant la pause de midi où elles sont fermées. A l'école élémentaire, les portes du couloir vers les escaliers et les portes des toilettes qui sont en haut des escaliers restent fermées.

(2) Les fenêtres du couloir restent fermées

La Figure 4, la Figure 5 et la Figure 6 présentent les plans schématiques des 2 écoles (par niveau pour l'école élémentaire) en y faisant figurer les fonctions de chacune des pièces et les différences de nature de faux-plafond et de mobilier. Des plans d'architecte plus précis et des photos figurent dans l'annexe 1 du rapport CSTB-FCBA (2007) présenté dans son intégralité sur le site web de la Ddass Côte-d'Or.

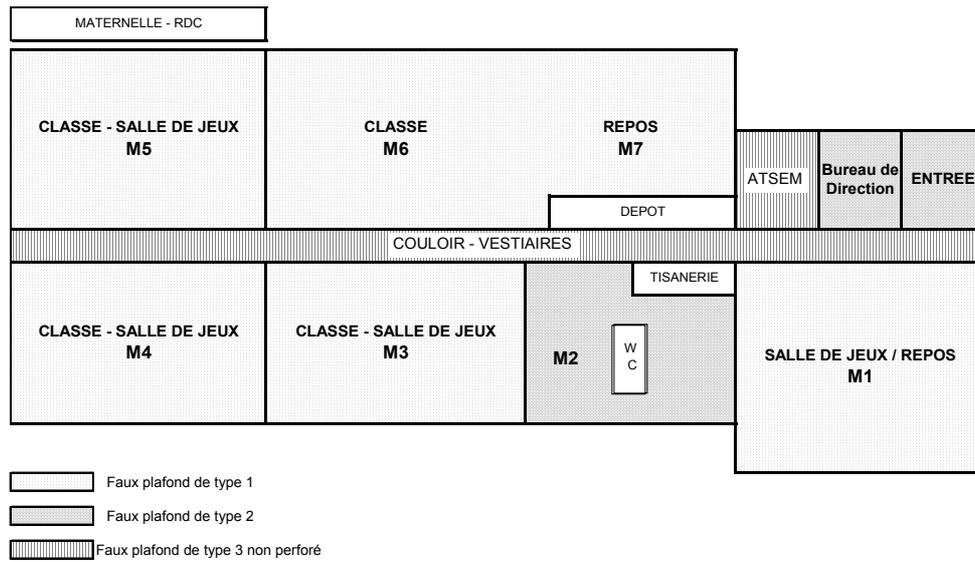


Figure 4 : Plan vu de dessus de l'école maternelle du groupe scolaire des Bourdenières (les types 1, 2 et 3 servant à différencier trois types de faux plafonds)

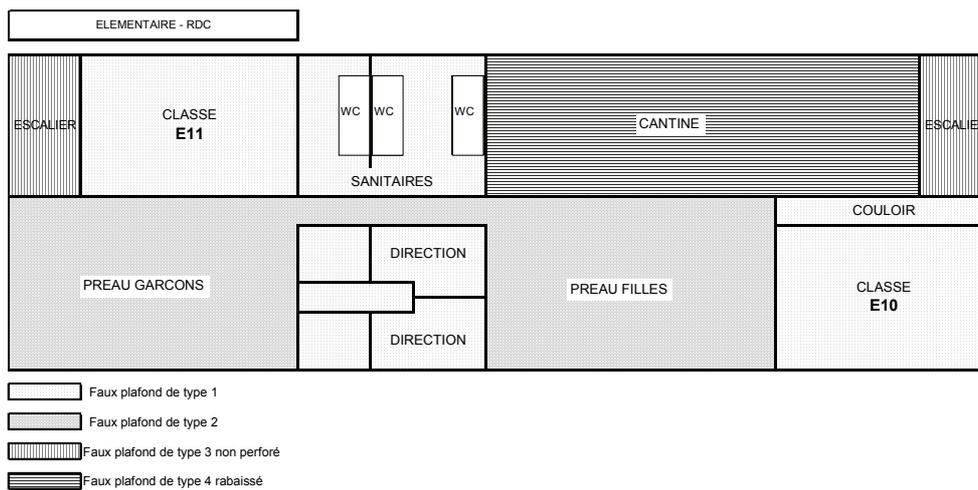


Figure 5 : Plan vu de dessus de l'école élémentaire du groupe scolaire des Bourdenières (rez-de-chaussée)

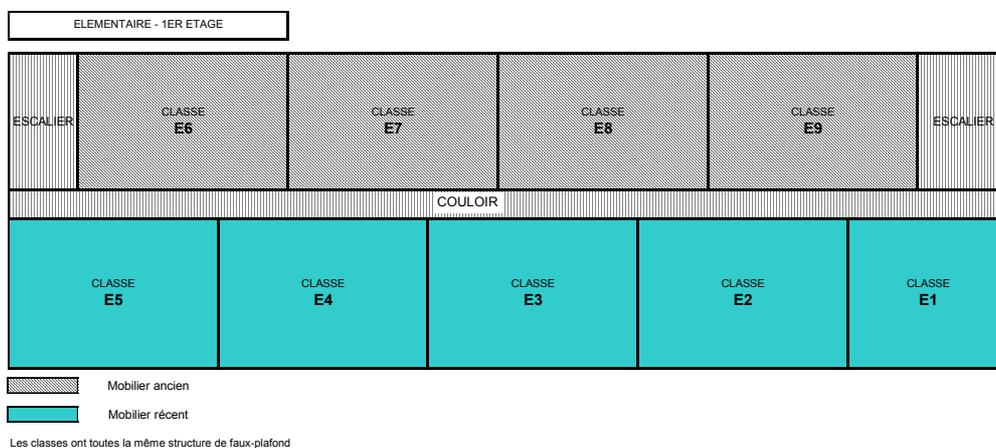


Figure 6 : Plan vu de dessus de l'école élémentaire du groupe scolaire des Bourdenières (1^{er} étage)

2.2 Données métrologiques disponibles pour le groupe scolaire des Bourdenières

C'est une campagne de mesures réalisée par Atmosf'Air Bourgogne en 2006 qui a été le point de départ à des investigations complémentaires qui ont mené au déclenchement de l'alerte. Quatre autres campagnes de mesures ont suivi avant la rénovation du toit de l'école pour permettre de mieux caractériser l'exposition des populations ayant fréquenté le groupe scolaire.

2.2.1 Mesures dans l'air intérieur et extérieur (Atmosf'Air Bourgogne, 2006)

Il s'agit de la **Campagne de mesures de pesticides en air extérieur et intérieur** publiée par Atmosf'Air Bourgogne en 2006⁷. L'objectif était d'estimer les niveaux d'exposition des populations résidant à proximité de terrains agricoles traités pour mettre en évidence une relation entre la pollution extérieure et celle présente à l'intérieur (i) et identifier si d'autres sources d'exposition existaient dans les habitats et si leur présence nécessitait de les intégrer dans les études épidémiologiques (ii). Cette étude faisait suite à des mesures de pesticides réalisées en 2005 pendant une année complète sur la commune de Chenôve en air extérieur.

Les prélèvements d'air ont été réalisés par Atmosf'Air Bourgogne et les analyses par un laboratoire prestataire.

Les composés recherchés étaient 74 pesticides dont la liste avait été établie à partir des composés détectés lors de la campagne précédente en 2005 et de la liste des substances d'intérêt de l'OQAI.

Les zones de prélèvements étaient trois zones urbaines de l'agglomération de Dijon : Quétigny (grandes cultures dominantes), Chenôve (viticulture dominante) et le centre ville de Dijon (grandes cultures et vignes dominantes) et une zone rurale, Buxy (viticulture dominante).

Les prélèvements réalisés ont été les suivants : 3 en air intérieur et 1 en air extérieur sur chaque commune. A Chenôve, le prélèvement extérieur a été réalisé sur le toit de la mairie et les prélèvements intérieurs au premier étage de l'école élémentaire du groupe scolaire des Bourdenières et dans deux locaux à archives (dont 1 bureau).

La campagne a été réalisée de mi avril à mi-août 2006, ce qui correspond à la période où les traitements agricoles sont les plus nombreux. Pour la commune de Chenôve, les prélèvements ont été effectués du 29/06/06 au 20/07/06 pendant 1 semaine sur chacun des lieux.

Les limites de cette campagne tiennent au fait qu'elle n'a pas été réalisée dans l'objectif de caractériser l'exposition des usagers du groupe scolaire des Bourdenières. Ainsi, les prélèvements ont été réalisés pendant la fermeture estivale du groupe scolaire, donc, en absence d'aération et à des températures estivales qui ne reflètent probablement pas les conditions d'exposition habituelles des usagers de ce lieu. Enfin, comme cette campagne de mesures avait pour objet d'étude les pesticides agricoles, elle ne renseigne pas sur l'ensemble des composés de traitement du bois (en particulier le pentachlorophénol) qui constitue cependant l'un des composés d'intérêt de l'expertise menée sur le groupe scolaire des Bourdenières par la suite.

D'un point de vue technique, Atmosf'air Bourgogne a précisé que les prélèvements ont été réalisés avec une cartouche Chemcomb comprenant une seule mousse d'une épaisseur de 2 cm, qui a vraisemblablement « saturée » (le prélèvement a dépassé les capacités de rétention de la mousse), ce qui a entraîné une perte de lindane. Les concentrations en lindane mesurées seraient donc sous-estimées.

Le Tableau 2 présente **les résultats** des concentrations mesurées en parallèle dans l'air intérieur et extérieur pour la commune de Chenôve pour l'ensemble des pesticides détectés sur les 74 recherchés. L'ensemble des résultats des autres communes est disponible dans le rapport complet d'Atmosf'Air Bourgogne présenté sur son site web.

Les concentrations en lindane (gamma-hexachlorocyclohexane) de la salle de classe du groupe scolaire des Bourdenières sont parmi les plus élevées des 12 milieux intérieurs investigués sur l'ensemble des communes. De plus, c'est le seul milieu intérieur où est relevée la présence de 3 autres isomères de l'hexachlorocyclohexane (HCH).

Tableau 2 : Résultats de la campagne de mesures simultanées dans l'air intérieur et extérieur (Atmosf'Air Bourgogne, 2006)

Commune de Chenôve		Semaine 7 (29 juin au 6 juillet)		Semaine 8 (6 au 13 juillet)		Semaine 9 (13 au 20 juillet)	
		Extérieur	local archives	extérieur	bureau/ archives	Extérieur	salle de classe*
	température moyenne	25,9°C	28,7°C	24,3°C	30,0°C	27,8°C	31,6°C
	pression atmosphérique	1017 hPa		1020 hPa		1020 hPa	
Pesticides détectés (concentrations en ng.m ⁻³)	α-HCH	nd	nd	nd	nd	Nd	38,3
	β-HCH	nd	nd	nd	nd	Nd	20,2
	δ-HCH	nd	nd	nd	nd	Nd	25,5
	lindane	1,2	1,8	traces	0,8	Nd	7,7
	chlorothalonil	19,8	nd	4,5	nd	Nd	nd
	chlorpyrifos éthyl	0,3	5,1	nd	nd	0,3	1,8
	dieldrine	nd	nd	nd	nd	Nd	2,9
	fenpropidine	traces	nd	nd	0,2	Nd	nd
	pendiméthaline	traces	nd	nd	nd	Nd	nd
	trifluraline	0,2	0,2	0,1	traces	Nd	nd
Recouvrement du marqueur de prélèvement (%)		102	109	111	95	92	102
Recouvrement du marqueur d'extraction (%)		85	100	105	105	105	96

- : Ecole élémentaire, 1^{er} étage
- nd : non détecté

2.2.2 Mesures dans l'air intérieur, dans les poussières et dans le mobilier (AFSSET, août 2007)

Il s'agit de la **Campagne de mesures de résidus de pesticides réalisées dans trois écoles de la commune de Chenôve (21300) en août 2007** communiquée par l'Afsset en septembre 2007⁸. L'objectif de cette étude était de vérifier les observations réalisées lors de la campagne de mesures de 2006 dans les salles de l'école de Chenôve et de rechercher la (les) cause(s) possible(s) des niveaux de concentrations observés.

Les prélèvements d'air ont été réalisés par Atmosf'Air Bourgogne, les prélèvements de poussières et de matériaux par l'Afsset et les prélèvements de charpente par Atmosf'Air Bourgogne, selon les recommandations transmises par l'Afsset à partir de celles établies par le CSTB et le FCBA. Les analyses ont été réalisées par un laboratoire prestataire.

Les composés recherchés étaient les molécules mises en évidence lors de la campagne 2006 : α-HCH, β-HCH, γ-HCH, δ-HCH, aldrine, dieldrine. D'autres molécules ont également été mesurées par le laboratoire en même temps : 2,4'-DDD ; 4,4'-DDD ; 2,4'-DDE ; 4,4'-DDE ; 2,4'-DDT ; 4,4'-DDT ; α-endosulfan ; chlorothalonil ; chlorpyrifos éthyl ; cis-chlordane et trans-chlordane ; cyfluthrine I, II, III ; cyprodinil ; deltaméthrine ; diazinon ; dichlobénil ; dichlorovos ; fenpropidine ; folpel ; hexaconazole ; méthidathion ; tébutam ; trifluraline.

Les prélèvements ont été réalisés dans trois écoles de la commune de Chenôve :

- Ecole élémentaire des Bourdenières : 1 salle au premier étage avec 2 préleveurs en parallèle (salle E5) et 1 salle au rez-de-chaussée,
- Ecoles Paul Bert (de construction plus ancienne que le groupe scolaire des Bourdenières) : 2 salles de classe,
- Ecole Grands crus (de construction plus récente que le groupe scolaire des Bourdenières) : 2 salles de classe.

Les matrices prélevées ont été les suivantes :

- Air intérieur (avec un support de prélèvement garni d'un filtre en fibre de quartz et de 2 mousses de polyuréthane de 2 cm),
- Matériaux de mobilier : 1-3 mm de surface (sélection du mobilier ancien),
- Matériaux de construction : Paille compressée, prélèvement à cœur,
- Poussières au sol (poussières aspirées par un aspirateur HSV3 à 10-15 mm de la surface),
- Air extérieur : toit de la Mairie (avec un support de prélèvement garni d'un filtre en fibre de quartz et d'une mousse de polyuréthane de 7/8 cm).

Les limites de cette campagne sont :

Comme pour la campagne de 2006, les conditions de prélèvements ne reflètent probablement pas l'exposition habituelle des usagers du groupe scolaire des Bourdenières (absence d'aération des locaux et température élevée). Elles sont par contre similaires à celles de la campagne de 2006, ce qui rend comparables les deux campagnes quant aux conditions de prélèvement. L'un des composés, le pentachlorophénol, identifié comme une substance ayant pu être utilisée en association avec les substances recherchées, n'a pas été mesuré.

Au niveau technique, les experts du CST ont relevé que les prélèvements de poussières avaient été réalisés avant les prélèvements d'air, ce qui a éventuellement pu avoir pour effet de remettre en suspension les poussières dans l'air et donc de surestimer les concentrations en pesticides dans l'air. Il est plutôt indiqué d'effectuer les prélèvements d'air avant les prélèvements de poussières. D'autre part, les prélèvements de poussières ont été effectués du milieu, *a priori*, le plus contaminé (premier étage), vers le milieu, *a priori*, le moins contaminé (rez-de-chaussée). Il est donc possible que le transfert du matériel du premier étage au rez-de-chaussée (aspirateur, non décontaminé entre chaque prélèvement) ait été accompagné d'un transfert de poussières, amenant à une surestimation des concentrations en pesticides au rez-de-chaussée. Cependant, malgré cette éventuelle contamination, les concentrations mesurées au rez-de-chaussée restent inférieures à celles mesurées au premier étage et les différents prélèvements réalisés les uns à la suite des autres dans une même salle donnent des résultats homogènes.

Les Tableau 3, Tableau 4, Tableau 5, Tableau 6 et Tableau 7 présentent **les résultats** des concentrations en pesticides dans les différentes matrices investiguées dans le groupe scolaire des Bourdenières et par comparaison dans deux autres écoles de la commune de Chenôve. L'ensemble des résultats des trois écoles est présenté dans un document disponible sur le site internet de l'Afsset

Tableau 3 : Résultats de la campagne de mesures dans les poussières du sol (Afsset, 2007)

Descriptif	Bourdenières (1 ^{er} étage, salle E5 ou E6)	Bourdenières (rez-de-chaussée : E10)	Paul Bert (classe 1)	Grands Crus (classe 1)
surface échantillonnée	1,56 m ²	1,71 m ²	2,91 m ²	1,26 m ²
Alpha-HCH (mg.kg ⁻¹)	0,85	< 0,11 (LQ)	< 0,020 (LQ)	< 0,0080 (LQ)
bêta-HCH (mg.kg ⁻¹)	0,55	< 0,11 (LQ)	< 0,020 (LQ)	< 0,0080 (LQ)
delta-HCH (mg.kg ⁻¹)	0,40	< 0,11 (LQ)	< 0,020 (LQ)	< 0,0080 (LQ)
gamma-HCH (mg.kg ⁻¹)	0,61	< 0,11 (LQ)	< 0,020 (LQ)	< 0,0080 (LQ)
aldrine (mg.kg ⁻¹)	< 0,065 (LQ)	< 0,11 (LQ)	< 0,020 (LQ)	< 0,0080 (LQ)
dieldrine (mg.kg ⁻¹)	< 0,065 (LQ)	< 0,11 (LQ)	< 0,020 (LQ)	< 0,0080 (LQ)

Sur les trois écoles investiguées, seul le premier étage du groupe scolaire des Bourdenières présente les quatre isomères de l'HCH dans les poussières du sol à des concentrations supérieures aux limites de quantification. Les concentrations au rez-de-chaussée du groupe scolaire des Bourdenières sont inférieures aux limites de quantification, comme dans les deux autres écoles de Chenôve.

Tableau 4 : Résultats de la campagne de mesures dans le mobilier scolaire (Afsset, 2007)

Descriptif	Bourdenières (1 ^{er} étage : E5)	Paul Bert	Grands Crus
alpha-HCH (mg.kg ⁻¹)	0,50	< 0,0080 (LQ)	< 0,0060 (LQ)
bêta-HCH (mg.kg ⁻¹)	0,21	< 0,0080 (LQ)	< 0,0060 (LQ)
delta-HCH (mg.kg ⁻¹)	0,15	< 0,0080 (LQ)	< 0,0060 (LQ)
gamma-HCH (mg.kg ⁻¹)	0,28	< 0,0080 (LQ)	< 0,0060 (LQ)
aldrine (mg.kg ⁻¹)	< 0,0080 (LQ)	< 0,0080 (LQ)	< 0,0060 (LQ)
dieldrine (mg.kg ⁻¹)	0,051	< 0,0080 (LQ)	< 0,0060 (LQ)

Sur les trois écoles investiguées, seul le premier étage du groupe scolaire des Bourdenières présente les quatre isomères de l'HCH et de la dieldrine dans le mobilier scolaire. Les concentrations au rez-de-chaussée du groupe scolaire des Bourdenières n'ont pas été investiguées.

Tableau 5 : Résultats de la campagne de mesures dans les matériaux de construction (Afsset, 2007)

Descriptif	Faux plafond (1 ^{er} étage : E6)	Charpente + panneaux isolants (entre E9 et escalier)
Alpha-HCH (mg.kg ⁻¹)	1,2	54
bêta-HCH (mg.kg ⁻¹)	1,3	64
delta-HCH (mg.kg ⁻¹)	0,80	30
gamma-HCH (mg.kg ⁻¹)	0,58	22
aldrine (mg.kg ⁻¹)	< 0,0080 (LQ)	14

dieldrine (mg.kg ⁻¹)	0,16	4,0
----------------------------------	------	-----

Les 4 isomères de l'HCH et la dieldrine sont présents dans les matériaux de construction du faux plafond et de la charpente. Les concentrations sont plus élevées dans la charpente que dans le faux-plafond, ce qui suggère que la charpente est à l'origine de l'émission de pesticides et de la contamination des poussières par imprégnation.

Tableau 6 : Résultats de la campagne de mesures dans l'air intérieur de l'école élémentaire des Bourdenières (Afsset, 2007)

Descriptif	1 ^{er} étage : E5					1 ^{er} étage : E2	RdC : E10
	14-17/08/07	17-20/08/07	20-23/08/07	24-27/08/07	27-30/08/07	17-20/08/07	14-17/08/07
Date							
volume prélevé (m ³)	68,7	68,6	69,1	69,9	69,1	68,7	69,6
température moyenne (°C)	24,7	24,5	21,3	21,3	24,9	25,0	20,2
alpha-HCH (ng.m ⁻³)	249	316	186	204	189	242	11
bêta-HCH (ng.m ⁻³)	8,9	13	5,6	8,4	9,7	8,6	< 0,10 (LD)
delta-HCH (ng.m ⁻³)	9,5	14	6,1	8,1	5,7	9,9	< 0,10 (LD)
gamma-HCH (ng.m ⁻³)	103	131	66	92	82	105	5,9
aldrine (ng.m ⁻³)	< 0,10 (LD)	< 0,10 (LD)	< 0,10 (LD)	0,30	0,80	< 0,10 (LD)	< 0,10 (LD)
dieldrine (ng.m ⁻³)	2,6	3,2	1,1	2,0	2,3	2,2	< 0,10 (LD)
Taux de recouvrement des marqueurs de prélèvement ¹	89 %	106 %	96 %	87 %	?	113 %	M

¹Le marqueur de prélèvement utilisé était l'atrazine deutériée.

Les 4 isomères de l'HCH et la dieldrine sont retrouvés systématiquement au 1^{er} étage de l'école élémentaire des Bourdenières et pour certains au rez-de-chaussée. L'aldrine est retrouvée dans certains prélèvements d'air du 1^{er} étage. Les concentrations au rez-de-chaussée sont très inférieures aux concentrations mesurées au 1^{er} étage.

Tableau 7 : Résultats de la campagne de mesures dans l'air extérieur (Afsset, 2007)

Descriptif	Mairie Chenôve		
	14 au 20/08/07	20 au 27/08/07	27/08 au 03/09/07
Date	14 au 20/08/07	20 au 27/08/07	27/08 au 03/09/07
volume prélevé (m ³)	134	166	167
température moyenne (°C)	18,9	23,4	17,6
Alpha-HCH (ng.m ⁻³)	< 0,060 (LD)	< 0,050 (LD)	< 0,050 (LD)
bêta-HCH (ng.m ⁻³)	< 0,060 (LD)	< 0,050 (LD)	< 0,050 (LD)
delta-HCH (ng.m ⁻³)	< 0,060 (LD)	< 0,050 (LD)	< 0,050 (LD)
gamma-HCH (ng.m ⁻³)	0,30	< 0,050 (LD)	< 0,050 (LD)
aldrine (ng.m ⁻³)	< 0,060 (LD)	< 0,050 (LD)	< 0,050 (LD)
dieldrine (ng.m ⁻³)	< 0,060 (LD)	< 0,050 (LD)	< 0,050 (LD)

Parmi les mesures issues des prélèvements de 4 isomères de l'HCH, d'aldrine et de dieldrine réalisés en extérieur, seule une mesure de lindane présente une concentration supérieure aux limites de détection. Ces concentrations sont très inférieures à celles mesurées en air intérieur.

Enfin, quatre isomères de l'HCH et la dieldrine sont retrouvés dans l'ensemble des milieux d'exposition (air, poussières du sol, mobilier) et dans les matériaux de construction à l'intérieur des salles du premier étage du groupe scolaire des Bourdenières. L'aldrine n'est retrouvée que dans quelques prélèvements d'air intérieur. Ces composés ne sont pas retrouvés dans les deux autres écoles de Chenôve investiguées. Les concentrations observées mettent en cause la charpente comme source de contamination interne.

2.2.3 Mesures dans les matériaux de construction (Afsset, septembre 2007)

Il s'agit **de mesures de résidus de pesticides réalisées pour la municipalité de Chenôve et financées par l'Afsset, dans les matériaux de construction de plusieurs bâtiments situés à Chenôve (21300) en septembre 2007** et communiquées dans un rapport de l'Afsset en **octobre 2007**⁹. Les objectifs étaient de renseigner précisément le support traité à l'origine de la contamination des bâtiments (l'échantillonnage initial ne permettant pas de distinguer les bois de charpentes des panneaux isolants en paille et copeaux compressés) (i), de vérifier la contamination des matériaux de construction de l'école maternelle pour laquelle aucune mesure n'avait été réalisée lors de la première campagne (ii) et de vérifier la présence de pentachlorophénol dans les matériaux de construction des deux écoles des Bourdenières étant donné que ce composé n'avait pas été recherché dans les campagnes précédentes alors qu'il était suspecté être un composé de traitement du bois pouvant être retrouvé dans les produits à base de lindane (iii).

Les prélèvements de matériaux de construction ont été réalisés par les services techniques de la ville de Chenôve selon les préconisations du CSTB et du FCBA transmises par l'Afsset. Les analyses ont été réalisées par un laboratoire prestataire.

Les composés recherchés étaient les molécules mises en évidence lors de la campagne 2007 : α -HCH, β -HCH, γ -HCH, δ -HCH, aldrine, dieldrine auxquels s'ajoute le pentachlorophénol qui n'avait pas été recherché précédemment.

Les zones de prélèvements : différents sites ont été investigués dont l'école élémentaire et l'école maternelle des Bourdenières, qui avaient fait l'objet de l'alerte sanitaire, et qui sont l'objet de la présente expertise.

Les matrices prélevées ont été :

- la charpente : échantillonnage de surface (2 à 3 mm avec une brosse à usage unique installée sur une perceuse) (5 prélèvements poolés pour l'analyse) et prélèvement à cœur (foret à usage unique installé sur une perceuse) (n=5 poolés),
- les panneaux isolants en paille et copeaux compressés (n=5 poolés),
- les faux plafonds (n=2×5 poolés).

Les prélèvements ont été réalisés du 24 au 30 septembre de l'année 2007, sur 2 jours.

Les limites de cette campagne sont liées à la non validation, *a priori*, des méthodes de prélèvement dans les matériaux. D'après l'expertise CSTB-FCBA ultérieure (2007)¹¹ les outils n'auraient pas été nettoyés entre chaque prise. Ils n'auraient été changés qu'entre chaque type de prélèvement.

Les tableaux suivants présentent **les résultats** des concentrations en pesticides dans les matériaux de construction du groupe scolaire des Bourdenières (maternelle et élémentaire). L'ensemble des résultats est présenté dans un document disponible sur le site de l'AFSSET.

Tableau 8 : Résultats (mg.kg⁻¹) de la campagne de mesures dans les matériaux de l'école élémentaire des Bourdenières (Afsset, 2007)

Descriptif	Charpente (en surface)	Charpente (à cœur)	Panneau de paille compressée	Faux plafonds Point 1	Faux plafonds Point 2
alpha-HCH	15	0,21	2,6	0,19	2,1
bêta-HCH	23	0,60	3,9	0,25	2,6
delta-HCH	6,1	0,47	1,6	0,22	2,1
gamma-HCH	7,0	0,10	1,3	0,12	1,3
aldrine	1,5	< 0,010 (LQ)	0,10	<0,010 (LQ)	< 0,010 (LQ)
dieldrine	1,1	0,11	0,40	0,056	0,50
pentachlorophénol	141	0,73	11	0,094	0,19

Tableau 9 : Résultats (mg.kg⁻¹) de la campagne de mesures dans les matériaux de l'école maternelle des Bourdenières (Afsset, 2007)

Descriptif	Charpente (en surface)	Charpente (à cœur)	Panneau de paille compressée	Faux plafonds Point 1	Faux plafonds Point 2
alpha-HCH	13	46	0,70	8,6	0,25
bêta-HCH	31	27	3,2	3,9	0,46
delta-HCH	13	14	1,2	2,1	0,32
gamma-HCH	6,0	16	0,50	2,8	0,16
aldrine	1,4	9,8	< 0,010 (LQ)	2,4	< 0,010 (LQ)
dieldrine	0,80	2,4	0,10	0,50	0,064
pentachlorophénol	180	101	5,9	0,094	0,19

Les charpentes du groupe scolaire des Bourdenières sont imprégnées des produits de traitement du bois. Les composés déjà suspectés (isomères de l'HCH, l'aldrine et la dieldrine) et le pentachlorophénol qui était recherché pour la première fois, ont été retrouvés. Les faux plafonds sont également, dans une moindre mesure, imprégnés de ces produits de traitement du bois.

2.2.4 Mesures dans les matériaux de construction (CSTB-FCBA, novembre 2007)

Il s'agit de *l'expertise de deux bâtiments du groupe scolaire les Bourdenières, commune de Chenôve, afin de diminuer les concentrations de pesticides dans l'air intérieur* communiquée par le CSTB-FCBA en décembre 2007¹⁰. Cette étude a été complétée par une recherche de dioxines et furanes et isomères du tri- et tétrachlorophénol en mars 2008¹¹. Les objectifs étaient (i) d'étudier les structures des deux bâtiments du groupe scolaire des Bourdenières (ii) de confirmer la contamination des matériaux suspectés d'être la source des pollutions observées (iii) de recommander des travaux visant à ramener les concentrations en pesticides observées à des niveaux acceptables.

Les prélèvements ont été réalisés par le menuisier des services techniques de la ville de Chenôve sur les indications du FCBA et les analyses par le laboratoire de chimie, pôle industries bois construction-CTBA pour les pesticides et par le laboratoire de chimie-écotoxicologie du FCBA pour les dioxines, furanes, trichlorophénols et tétrachlorophénols.

Les composés recherchés ont été les mêmes que ceux déjà investigués lors des analyses réalisées en novembre 2007 : lindane, aldrine, dieldrine, pentachlorophénol, endosulfan, perméthrine, cyperméthrine, deltaméthrine, azaconazole, propiconazole, tebuconazole, dichlofluanide. A la suite de ces analyses, le CST a demandé la recherche d'impuretés pouvant accompagner le pentachlorophénol (mars 2008), il s'agit des dioxines et furanes et des isomères du trichlorophénol et du tétrachlorophénol.

Les zones de prélèvements étaient restreintes au site de l'alerte sanitaire, à savoir les écoles maternelle et élémentaire des Bourdenières.

Les matrices prélevées ont été les suivantes :

- Prélèvement n° 1 : échantillon de solive - école élémentaire,
- Prélèvement n° 2 : échantillon de lattis croisillons - école élémentaire,
- Prélèvement n° 3 : échantillon de tasseaux éléments de doublures de pannes, - école élémentaire
- Prélèvement n° 4 : échantillon de panneau de paille compressée - école élémentaire,
- Prélèvement n° 5 : échantillon de solive - école maternelle,
- Prélèvement n° 6 : échantillon de lattis croisillons - école maternelle.

Les prélèvements ont été réalisés les 12 et 13 novembre 2007.

Les limites de cette campagne, d'après l'expertise elle-même, résident dans l'absence de prélèvement dans l'école maternelle sur les tasseaux en sapin doublure de panne (sur charpente métallique).

Les Tableau 10 et Tableau 11 présentent **les résultats** des concentrations en pesticides dans les matériaux de construction du groupe scolaire des Bourdenières (maternelle et élémentaire). L'ensemble du rapport est présenté sur le site internet de la Ddass de Côte d'or.

Tableau 10 : Résultats (mg.kg⁻¹) de la campagne de mesures dans les matériaux du groupe scolaire des Bourdenières (CSTB-FCBA, 2007)

Ecole	Matériau	Lindane	Dieldrine	Aldrine	Pentachlorophénol	Autres composés
Elémentaire	solive école	81	9,3	21	2 490	-
	lattis croisillon	Déecté < 2,2	Non Déecté (LQ : 1,1)	Non Déecté (LQ : 2,2)	Déecté (LQ : 11)	-
	tasseaux sapins doublures de pannes	133	15	47	3 287	-
	panneau de paille compressée	2,1	Déecté (LQ : 0,89)	Déecté (LQ : 1,8)	26	Perméthrine 7,3
Maternelle	solive	105	16	29	2 951	-
	lattis croisillons	Déecté (LQ : 2,1)	Non Déecté (LQ : 1,0)	Non Déecté (LQ : 2,1)	Non Déecté (LQ : 10)	-

Tableau 11 : Résultats de la campagne de mesures complémentaire dans les matériaux du groupe scolaire des Bourdenières (CSTB-FCBA, 2008)

Analyses complémentaires :	Solives - école élémentaire	Solives – école maternelle
2,3,4,6-tétrachlorophénol	199 mg/kg	284 mg/kg
autres tri- et tétrachlorophénol	Non déecté	Non déecté
dioxines et furanes	33 µg TEQ-OMS/kg sec	13 µg TEQ-OMS/kg sec

Les solives et les tasseaux sont plus contaminés que les panneaux de paille compressée et les lattis (Figure 7 et Figure 8). D'après le FCBA, les niveaux de contamination retrouvés en 2007 lors de l'expertise dans les matériaux en bois de construction du groupe scolaire des Bourdenières, sont similaires à ceux que l'on retrouverait si les charpentes venaient d'être traitées selon les pratiques actuelles. Ils supposent donc que les quantités apportées lors du traitement ont été importantes étant donné qu'une partie des composés s'est évaporée après application.

Cette campagne met en évidence la présence de dioxines et furanes et d'autres chlorophénols dans les produits de traitements du bois utilisés dans le groupe scolaire des Bourdenières, ce qui justifie de retenir ces composés dans l'évaluation des risques sanitaires.



- Solives en sapin croisées
- Lattis croisillons de calage en sapin 6 x18

Figure 7 : Solives et lattis de l'école élémentaire (CSTB-FCBA)¹¹



- Tasseaux en sapin éléments de doublure de pannes
- Panneaux « Stramit » paille compressée panneaux de sous toiture revêtu d'une étanchéité multi-couche

Figure 8 : Tasseaux et panneaux de paille compressée de l'école élémentaire (CSTB-FCBA)¹¹

Sur la base des résultats de la campagne de mesures réalisée en 2006 par Atmos'Air Bourgogne, l'Afsset, dans le cadre des missions de l'ORP, a mis en exergue la présence des isomères du HCH. Les trois campagnes de mesures réalisées en 2007 ont ensuite permis de préciser les matériaux incriminés et d'identifier les composés d'intérêt en termes de risques sanitaires. Cependant compte tenu des difficultés techniques rencontrées dans les campagnes de mesures précédentes (saturation des cartouches, contamination éventuelle lors du prélèvement), les experts du CST ont souhaité réaliser de nouvelles mesures afin de réaliser l'évaluation des risques sanitaires tout en prenant en compte les conclusions issues des précédentes campagnes. Ainsi, une nouvelle campagne de mesures a été réalisée en mars-avril 2008.

3 Evaluation quantitative des risques sanitaires

L'évaluation quantitative des risques sanitaires a pour objectif d'évaluer les risques sanitaires liés à l'exposition des usagers du groupe scolaire des Bourdenières aux produits de traitement du bois avant les travaux de rénovation du toit de l'école réalisés en juin 2008.

3.1 Choix des composés étudiés

La liste des composés étudiés a été établie par le CST à partir des résultats des campagnes de mesures réalisées en 2006 et 2007 et à partir des connaissances des experts sur les produits de traitement du bois. Ces composés sont ceux qui ont été recherchés dans la campagne de mesure réalisée en mars-avril 2008, avant les travaux de rénovation du toit du groupe scolaire des Bourdenières.

Les étapes de réflexion du CST, ayant permis l'établissement de la liste de composés étudiés, peuvent être retracées comme suit :

- L'étude Atmosf'Air Bourgogne de 2006 a mis en évidence 6 pesticides (α -HCH, β -HCH, γ -HCH, δ -HCH, chlorpyrifos ethyl et dieldrine) dans la salle de classe du 1^{er} étage de l'école élémentaire des Bourdenières.

Différentes hypothèses sur les sources de contamination ont été émises (Afsset, septembre août 2007) :

- Erreur analytique : Cette hypothèse a été écartée car les analyses ultérieures de 2007 ont confirmé la présence de ces composés (concentrations dans les analyses de 2007 supérieures aux concentrations dans celles de 2006).
- Source d'émission extérieure industrielle : Le seul site industriel de la région recensé dans la base de données BASOL du Meeddat est un ancien site industriel de conditionnement de produits phytosanitaires (notamment lindane) situé à Nevers (58). Depuis 1988 il a été réhabilité en parc de loisirs au milieu d'une zone d'habitat HLM. Il est trop éloigné de la zone de prélèvement pour constituer une source spécifique de contamination de l'école. Par ailleurs les mesures réalisées après sa réhabilitation montrent qu'il ne constitue plus une source d'émission dans l'environnement. Cette hypothèse a donc été écartée.
- Source d'émission extérieure agricole : Les mesures réalisées à l'extérieur en parallèle des mesures réalisées à l'intérieur montrent que les composés identifiés dans la salle de classe du premier étage ne sont pas retrouvés à l'extérieur, excepté le chlorpyrifos éthyl dont la concentration est plus faible à l'extérieur qu'à l'intérieur. L'hypothèse d'une source d'émission agricole, contaminant l'intérieur de l'école, a donc été écartée pour les produits considérés.
- Source d'émission intérieure : Certainement l'hypothèse la plus vraisemblable. Afin de caractériser précisément la source d'émission, les différents usages du lindane ont été passés en revue :
 - Insecticide à large spectre, il a été largement utilisé, notamment en agriculture mais il est maintenant interdit depuis 1998.
 - Antiparasitaire pour animaux et homme, il est maintenant interdit, mais sans qu'on puisse exclure des usages résiduels. Cependant, cet usage est ponctuel et ne permettrait pas à lui seul d'expliquer des dépôts particuliers et une présence continue dans l'air.
 - Produit de protection du bois, il n'est interdit que depuis décembre 2007. Les analyses des matériaux de construction ont permis d'identifier la présence de ces composés dans les solives et les tasseaux de la charpente en bois

de l'école (Afsset, octobre 2007 ; CSTB-FCBA, 2007). Il a donc été retenu l'hypothèse que le traitement de la charpente est à l'origine des concentrations en pesticides retrouvées dans les salles de classes du premier étage de l'école élémentaire des Bourdenières.

Parmi les 6 pesticides retrouvés à l'issue de la campagne 2006 (**α -HCH, β -HCH, γ -HCH, δ -HCH, chloropyrifos ethyl et dieldrine**) les experts du CST ont écarté le chlorpyrifos éthyl de la liste des composés à investiguer car il n'est pas utilisé en traitement du bois (plutôt comme anti-termite dans les traitements de sols) et donc pas spécifique de l'air intérieur de l'école (il est également retrouvé à l'extérieur). Son utilisation est plus récente que les dates hypothétiques de traitement des bois de la toiture de l'école (plus de 18 ans).

- Les produits utilisés pour la protection du bois contiennent également souvent un fongicide, le **pentachlorophénol**, qui n'a pas été mesuré dans la campagne de 2006, ni celle d'août 2007. Le CST a donc inclus le pentachlorophénol dans la liste des pesticides à rechercher et à étudier. Ce composé a effectivement été mis en évidence dans les analyses de matériaux réalisées ultérieurement en 2007 (Afsset, octobre 2007 ; CSTB-FCBA, 2007).
- Un des experts du CST a indiqué qu'à l'époque d'utilisation de ces produits de traitement du bois (années 70), la part d'impuretés du pentachlorophénol pouvait dépasser la part de substances actives. Parmi les impuretés du pentachlorophénol, on retrouve les **trichlorophénols et les tétrachlorophénols**. Ces deux familles de chlorophénols ont été incluses dans la liste des composés d'intérêt pour l'évaluation des risques sanitaires.

De la même façon, pour le lindane, les autres isomères sont présents au titre des impuretés. Les autres isomères les plus fréquemment retrouvés (α -HCH, β -HCH, δ -HCH) ont été pris en compte. Mais l'**isomère epsilon** (ϵ) n'a pas été retenu étant donné que ses proportions sont moins importantes que les autres isomères dans le HCH technique et en l'absence de donnée toxicologique.

- Les experts ont soulevé la probabilité de la présence de dioxines et furanes comme impuretés de fabrication des produits de traitement du bois à base de dérivés chlorés. Les fabricants français de pentachlorophénol garantissaient l'absence de dioxines et furanes, mais il était possible d'en retrouver dans les produits de traitement du bois, à base de pentachlorophénol, importés. Le CST a donc choisi d'inclure également les **dioxines et furanes** dans la liste des composés d'intérêt. Le CST a discuté de l'intérêt d'inclure **les PCB** qui sont également des impuretés du pentachlorophénol, au même titre que les dioxines et furanes. Mais ils n'ont pas été jugés comme ayant un intérêt aussi élevé que les dioxines et furanes, et ont donc été écartés de l'étude. La présence de dioxines et furanes a été confirmée par les analyses de matériaux en bois de la toiture de l'école. Il est à noter que le document Technical Report Series 909¹² de l'OMS (2002) préconise la mesure de 12 PCB dit « de type dioxine » ou *PCB dioxin-like* pour une évaluation des risques sanitaires.
- Etant donné la présence de dieldrine, l'**aldrine** a également été recherchée. Elle a été mise en évidence dans les matériaux de construction et certains prélèvements d'air intérieur dans la campagne de mesures d'août 2007 (Afsset, septembre 2007).
- La campagne de mesures réalisée en août 2007 a, de plus, mis en évidence dans l'air intérieur la présence de **dichlobenil, fenpropidine, tebutam et trifluraline** parmi 24 pesticides inclus automatiquement dans la batterie d'analyses du laboratoire. Ces pesticides n'ont pas été retenus dans la suite de l'étude car utilisés comme herbicides (dichlobenil, tebutam et trifluraline) ou fongicide (fenpropidine) pour des usages agricoles (donc extérieurs). Ils n'ont pas été recherchés dans les matériaux de construction en bois de l'école.
- La campagne d'analyses menée par le CSTB-FCBA (2007) a recherché également, en plus des composés d'intérêt identifiés, 8 autres insecticides et fongicides organiques parmi lesquels a été mise en évidence la présence de **perméthrine**. Ce composé n'a cependant pas été retenu car c'est un produit contemporain de traitement du bois, utilisé comme insecticide ménager. D'après le FCBA, les niveaux de concentrations retrouvés dans un panneau de paille

compressée (7,3 mg.kg⁻¹) sont insuffisants pour que des concentrations de perméthrine puissent être retrouvées dans l'air ou dans les poussières.

Les composés retenus comme présentant un intérêt pour la question du risque sanitaire sont :

- Les substances actives des produits de traitement du bois ayant pu être utilisés dans les années 1970 : **γ -HCH (lindane), pentachlorophénol, aldrine et dieldrine ;**
- Les impuretés accompagnant ces substances actives ou leurs produits de transformation : **α -HCH, β -HCH, δ -HCH, trichlorophénols, tétrachlorophénols, dioxines et furanes.**

Cette démarche a permis de cibler les principaux composés d'intérêt, les délais impartis et les contraintes économiques rendant impossibles la prise en compte de toutes les substances.

3.2 Identification des dangers

Cette étape présente les effets sur la santé des composés ou familles de composés retenus, à savoir :

- Les isomères de l'hexachlorocyclohexane : α -HCH, β -HCH, γ -HCH, δ -HCH,
- Les chlorophénols : pentachlorophénol, trichlorophénols, tétrachlorophénols,
- L'aldrine et la dieldrine

Les travaux du CST se sont prioritairement centrés sur les substances actives des produits de traitement du bois. Les dioxines et furanes qui sont des impuretés des produits de traitement du bois n'ont pas fait l'objet d'une identification des dangers. Pour ces substances, les experts du CST ont retenu la VTR faisant l'objet d'un consensus actuellement, sans réaliser d'analyse détaillée des VTR existantes.

3.2.1 Méthode

Pour chacune des substances identifiées dans les produits de traitement du bois comme substance d'intérêt, des fiches toxicologiques ont été réalisées. Ces fiches sont structurées selon les chapitres suivants :

- Identification de la substance,
- Propriétés physico-chimiques,
- Données toxicocinétiques (absorption, distribution, métabolisme, excrétion),
- Toxicité aiguë,
- Toxicité chronique et sub-chronique,
- Génotoxicité,
- Effets cancérigènes,
- Effets sur la reproduction et le développement,
- Valeurs toxicologiques de références disponibles dans la littérature.

Les bases de données consultées en première intention sont :

- « L'United-States Environmental Protection Agency » (US-EPA),
- « L'Agency for Toxic Substances and Disease Registry » (ATSDR),
- L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS),

- « L'International Program on Chemical Safety » (IPCS),
- Santé Canada (« Health Canada »),
- L'Institut National de Santé Publique et de l'Environnement des Pays-Bas (« Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu », RIVM),
- « L'Office of Environmental Health Hazard Assessment » (OEHHA), antenne californienne de l'US-EPA.
- L'Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques (INERIS),
- L'Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS)

Les articles des auteurs mentionnés dans ces monographies ont été spécifiquement examinés en fonction des précisions nécessaires aux experts du CST pour déterminer les organes cibles et le mode d'action (à seuil ou sans seuil) des composés d'intérêt.

Ces fiches toxicologiques sont intégralement présentées en Annexe 4 (4.1 à 4.3). Il n'est repris dans ce chapitre qu'une synthèse des dangers correspondant à une durée d'exposition chronique (puisque l'alerte sanitaire a été définie en tant que telle), à savoir quelques éléments de toxicité chronique chez l'homme, de cancérogénicité et de génotoxicité. Il est rapporté les arguments des experts du CST ayant permis d'adopter une position sur le mode d'action (à seuil ou sans seuil) et la cible de chacun des composés étudiés. Par ailleurs, pour les hexachlorocyclohexanes, le pentachlorophénol, l'aldrine et le dieldrine, les experts se sont assurés que les VTR proposées pour des expositions chroniques garantissaient aussi une protection pour d'éventuels effets aigus. Pour les tri et tétrachlorophénols, cette analyse n'ayant pas été faite lors de la sélection des VTR, la comparaison des VTR aiguës et chroniques est discutée dans le paragraphe 3.6.1.1 du chapitre relatif à l'analyse des incertitudes.

3.2.2 Hexachlorocyclohexanes

- **Toxicité chronique chez l'homme** : Chez l'homme, **le foie et le système nerveux central** seraient les principaux organes cibles après une exposition par inhalation au lindane. Les cellules sanguines et le système immunitaire seraient des cibles secondaires.

Des modifications au niveau biologique ont également été rapportées sans qu'elles puissent être associées à une éventuelle toxicité (augmentation de la concentration sanguine des immunoglobulines M par exemple).

Les effets chroniques chez l'homme sont mal renseignés. La toxicité a donc été évaluée essentiellement à partir des études animales obtenues en particulier après exposition par voie orale.

- **Cancérogénicité** : Le lindane a été examiné mais n'a pas été classé par l'union européenne (JOCE, 2004). Concernant le mélange d'isomères α -, β -, γ - HCH-technique : les HCH sont classés par l'IARC en 2003¹³ en groupe 2B : le mélange pourrait être cancérogène pour l'homme, à la suite d'une première évaluation en 1987 qui avait conclu que les preuves en faveur d'un effet cancérogène chez l'homme pour tous les isomères du HCH n'étaient pas suffisantes. L'US EPA a classé l'HCHt comme probablement cancérogène pour l'homme. Aucun autre organisme n'a proposé de classification pour le mélange d'HCH.

L' α -HCH n'est pas classé cancérogène par l'UE et l'US-EPA l'a classé 2B (cancérogène probable)

Le β -HCH n'est pas classé cancérogène par l'UE et l'US-EPA l'a classé C (cancérogène possible)

Le γ -HCH n'est pas classé cancérogène par l'UE et l'US-EPA ne l'a pas classé en raison de l'insuffisance de données.

Plusieurs études de cas chez l'homme ont suggéré l'existence d'une association possible entre les isomères de l'HCH dont le β -HCH et le γ -HCH et des leucémies, anémies aplasiques, cancers du foie, sarcomes des tissus mous et cancers du poumon. Toutefois, les expositions étant mal documentées (niveaux d'exposition et co-exposition à d'autres pesticides possibles), ce lien n'a pas été confirmé. Concernant les effets cancérigènes chez l'animal, il semble, au vu des études disponibles, que l'isomère alpha soit responsable des cancers observés après exposition à de l'HCH-t.

Chez l'animal, les isomères α -, β - et γ -HCH et le HCH-t ont des effets cancérigènes hépatiques chez la souris (avec une sensibilité différente selon les souches) et chez le rat (moins sensible que la souris).

- **Génotoxicité** : La génotoxicité des hexachlorocyclohexanes n'est pas clairement exprimée et justifiée par la plupart des organismes consultés (ATSDR, RIVM, EPA).
 - **α -hexachlorocyclohexane** : Il a été difficile pour les experts du CST de déterminer si l' α -HCH était un génotoxique direct (effet sur l'ADN) ou non et donc s'il pouvait être considéré comme un composé à effet sans seuil ou à effet à seuil. Sur environ 10 études disponibles, deux études (Mattioli *et al.*, 1996¹⁴ ; Hitachi *et al.*, 1975¹⁵) restent en faveur d'un effet génotoxique, ce qui conduirait à retenir une approche sans seuil de dose. Des experts extérieurs au CST ont été consultés. Ils ont estimé que les arguments en faveur d'un effet génotoxique direct rapportés dans l'étude de Mattioli *et al.* n'étaient pas suffisamment probants, pour les raisons suivantes :
 - la technique de l'élution alcaline utilisée dans l'étude de Mattioli *et al.*, qui permet de mesurer des lésions de l'ADN de nature diverse, n'est plus utilisée et a été remplacée par le « test des comètes » qui permet de travailler sur des cellules individualisées. Ce test seul de l'élution alcaline ne suffit pas à conclure sur la génotoxicité directe ou non de l'alpha-HCH, il permet de trancher face à des résultats contradictoires, or ici il n'y a pas d'autre résultat. Aucune conclusion ne peut donc être émise sur la base de ce seul test.
 - les cassures de brins sont observées dans l'étude de Mattioli *et al.* chez les rats mais pas chez les souris alors que les tumeurs sont observées chez les souris ce qui ne plaide pas en faveur d'un potentiel initiateur de tumeurs de l' α -HCH.
 - même si aucune cytotoxicité n'est rapportée aux doses fortes auxquelles l'induction de cassures des brins de l'ADN est observée, le test utilisé (bleu trypan) n'est pas jugé suffisamment sensible pour renseigner sur la présence ou non d'une cytotoxicité à ces doses.
 - des liaisons à l'ADN sont possibles mais *a priori* pas responsables des tumeurs (Sageldorff *et al.*, 1983¹⁶).
 - le résultat observé avec la métapyrone (inhibition de l'induction des cassures simple brin), ne peut pas être interprété car des études ont montré que cette substance pouvait soit inhiber l'activité des cytochromes P450 soit l'activer (en fonction des doses, des tissus...). En l'absence de précisions sur l'activité enzymatique dans cette étude, les effets de la métapyrone ne peuvent pas être interprétés.
 - il n'y a pas de réparation constatée dans l'étude de Mattioli *et al.* mais cela peut être lié soit au test effectué (critiques du protocole par les auteurs eux-mêmes), soit à un phénomène aspécifique ou à l'utilisation de lignées tumorales.
 - une seule étude n'est pas suffisante pour remettre en cause les autres.

Concernant l'étude d'Hitachi *et al.* (1975), elle a été considérée comme insuffisamment solide sur le plan scientifique pour être retenue :

- il s'agit d'une publication brève assez ancienne (1975) qui aurait dû être suivie d'autres articles, ce qui n'a pas été le cas,
- seuls 2 rats ont été testés,
- on ne connaît pas précisément les niveaux d'exposition de ces 2 rats,
- les lésions observées sont décrites sous le terme de « chromosome abnormality » sans que l'on sache de quel type d'anomalie il s'agit ; d'ailleurs certains des effets décrits tels que les trisomies et les monosomies sont des effets à seuil de dose.

Au final l' α -HCH n'a donc pas été considéré par les experts comme un génotoxique direct ; un mécanisme d'action sans seuil de dose a donc été écarté. Concernant le mécanisme d'apparition des tumeurs hépatiques, les experts sont en faveur d'un effet à seuil, partant du fait que le α - HCH agirait plutôt comme un promoteur de tumeurs.

- **β -hexachlorocyclohexane** : Il y a peu de données disponibles. Une seule étude (*in vivo*) conduit, selon l'ATSDR, à un test d'aberrations chromosomiques positif (Shimazu *et al.*, 1976¹⁷). Il n'a donc pas été considéré comme un génotoxique direct.
- **γ -hexachlorocyclohexane** : Absence d'effet génotoxique (ATSDR, 2005)¹⁸.

3.2.3 Chlorophénols

- **Toxicité chronique** : Chez l'homme, le principal effet clinique consécutif à une exposition (professionnelle) au pentachlorophénol est la chloracné. Cet effet est également retrouvé pour l'exposition aux trichlorophénols, associé à des troubles psychologiques divers et à des faiblesses musculaires. Ces effets seraient tout ou partie liés aux impuretés dont fait partie la 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine (TCDD).

Des irritations des yeux et des voies aériennes ont été observées chez des personnes exposées aux trichlorophénols sur du court ou moyen terme (isomères non déterminés). L'étude de la fonction respiratoire a montré une diminution de la capacité vitale expiratoire forcée. Enfin, les expositions prolongées aux tétrachlorophénols pourraient conduire à des dermatites acnéiformes.

Il a également été constaté des effets hépatiques par interaction avec le métabolisme hépatique. Ces effets sont identiques à ceux provoqués par la TCDD. Enfin, des effets endocriniens (insuffisance ovarienne et adrénérergique) ont été observés chez des femmes exposées à des produits de traitement du bois.

- **Cancérogénicité** : L'Union Européenne a classé le PCP en catégorie 3 : substance préoccupante pour l'homme en raison d'effets cancérogènes possibles. Les sels de PCP (Na-PCP) sont également classés en catégorie 3, (JOCE, 1993)¹⁹.

Le CIRC a classé le PCP dans le Groupe 2B (1991)²⁰, comme l'US EPA : l'agent pourrait être cancérigène pour l'homme.

Parmi les autres chlorophénols, seul le 2,4,6-trichlorophénol est classé B2 (probablement cancérogène chez l'Homme) par l'US EPA. La classification repose sur l'observation d'une augmentation de l'incidence des lymphomes et leucémies chez les rats mâles, et des adénomes et carcinomes hépatiques chez les souris des deux sexes.

Le pentachlorophénol serait un promoteur de tumeur plutôt qu'un initiateur, au vu des résultats de l'étude de cancérogénèse du National Toxicology Program (NTP) (1989)²¹ et de Umemura *et al.* (1999)²². Le pentachlorophénol peut augmenter l'expression des enzymes du

métabolisme, ce qui conforte l'hypothèse d'un effet promoteur. Le NTP utilise le même référentiel que l'OCDE ce qui en fait une source documentaire pertinente. En complément, les experts remarquent que les effets cancérigènes observés chez la souris n'ont pas été observés chez le rat (NTP, 1999)²³.

- **Génotoxicité** : L'ATSDR estime que l'effet cancérigène du 2,4,6-trichlorophénol, qui est la seule molécule possédant une étude positive chez le rat (leucémie) et la souris (cancer hépatique), est plutôt promoteur et se prononce en faveur d'un effet à seuil. Il existe peu de données pour les autres trichlorophénols et pour les tétrachlorophénols.

Le pentachlorophénol n'est pas considéré comme génotoxique par les différents organismes consultés (ATSDR, US-EPA, Circ). Cette position est confortée par le fait que c'est un composé peu métabolisé (or le métabolisme est souvent à l'origine de composés plus réactifs que le composé parent, pouvant induire des dommages à l'ADN).

Les experts du CST notent qu'un effet génotoxique est observé sur cellules CHO (Chinese Hamster Ovary = cellules d'ovaires de hamster chinois) après activation métabolique (avec S9) dans une étude. Cependant, ils ne remettent pas en cause la non génotoxicité du pentachlorophénol car les cellules CHO utilisées dans ces deux études sont maintenant de plus en plus considérées comme un modèle inadéquat pour mettre en évidence un effet génotoxique étant donné qu'elles sont potentiellement tumorales.

3.2.4 Aldrine et dieldrine

- **Toxicité chronique** : Les études animales sont cohérentes avec les études chez l'homme qui concluent que **le système nerveux central** est une cible importante de l'aldrine et de la dieldrine. Chez l'animal, une toxicité hépatique et rénale est observée. Une toxicité fœtale, une augmentation de la mortalité postnatale, des effets neuro-développementaux et une diminution des fonctions de reproduction ont également été mis en évidence dans les études sur le développement.
- **Cancérogénicité** : Il est probable que l'aldrine et la dieldrine soient cancérigènes mais les tumeurs hépatiques mises en évidence seraient spécifiques d'une seule espèce (souris) parmi celles testées. Le CIRC considère que l'aldrine et la dieldrine sont inclassables quant à leur cancérogénicité (groupe 3 -inclassable en 2001). En revanche, l'US EPA a classé l'aldrine et la dieldrine dans le groupe B2 (probablement cancérogène pour l'homme, en raison de preuves suffisantes chez l'animal et d'une structure moléculaire et conformationnelle proche de molécules telles que le chlordane ou l'heptachlore qui sont eux classés dans le groupe B2).
- Au niveau européen, l'aldrine et la dieldrine sont classées cancérogènes de catégorie 3 (R40, effets cancérogènes suspectés, preuves insuffisantes).
- **Génotoxicité** : Les résultats de la plupart des essais de génotoxicité sont négatifs ou équivoques. Les études mécanistiques suggèrent un **mode d'action non génotoxique**.

3.2.5 Synthèse de l'identification des dangers

Le Tableau 12 présente une synthèse des conclusions des experts du CST concernant les effets chroniques pouvant être observés suite à l'exposition aux pesticides et impuretés, retenus pour l'évaluation des risques sanitaires.

Tableau 12 : Synthèse des experts sur les effets chroniques des composés d'intérêt

Composé	Organes cibles principaux chez l'homme	Génotoxicité directe	Cancérogénicité
α -HCH	- Foie - Système nerveux central - Système hématopoïétique - Système immunitaire	Non	oui (promoteur)
β -HCH			
γ -HCH			
δ -HCH			
pentachlorophénol trichlorophénols	- Peau (chloracné) - Système nerveux central (troubles psychologiques) - Muscles (faiblesse musculaire) - Système endocrine - foie	Non	oui (promoteur)
tétrachlorophénols			
aldrine	- Système nerveux central - Foie (discuté chez l'homme)	Non	oui (augmentation de la survie des cellules)
dieldrine			
dioxines et furanes	- Peau (chloracné) - Foie (augmentation du volume et de certaines enzymes) - Prostate - Système reproducteur	Non	discutée

L'ensemble des composés a été considéré comme non mutagène et donc associé à un mécanisme d'action à effet de seuil.

3.3 Etude des relations dose-réponse et choix des valeurs toxicologiques de référence (VTR)

L'étude des relations dose-réponse consiste à recueillir dans la littérature, l'ensemble des valeurs établissant une relation entre les doses ou les niveaux d'exposition auxquels les personnes peuvent être exposées et l'incidence ou la gravité de ces effets. Les VTR sont spécifiques d'un effet appelé « effet critique », d'une durée d'exposition (aiguë c'est-à-dire lié à une courte durée d'exposition, chronique c'est-à-dire lié à une exposition prolongée ou subchronique c'est-à-dire intermédiaire entre les deux définitions précédentes) et d'une voie d'exposition (respiratoire, digestive ou cutanée).

3.3.1 Méthode

Les VTR ont été recherchées dans les bases de données suivantes :

- « L'United-States Environmental Protection Agency » (US-EPA),
- « L'Agency for Toxic Substances and Disease Registry » (ATSDR),
- L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)
- Santé Canada (« Health Canada »),
- L'Institut National de Santé Publique et de l'Environnement des Pays-Bas (« Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu », RIVM)
- « L'Office of Environmental Health Hazard Assessment » (OEHHA), antenne californienne de l'US-EPA.
- « L'International Program on Chemical Safety » (IPCS),
- « Joint Meeting on Pesticide Residues » (JMPR).

Ensuite, les articles des auteurs mentionnés dans ces monographies ont été spécifiquement examinés en fonction des précisions nécessaires aux experts du CST pour choisir une VTR parmi celles proposées pour l'évaluation des risques sanitaires liés aux produits de traitement du bois dans le groupe scolaire des Bourdenières à Chenôve.

L'ensemble des données recueillies est présenté en Annexe 4.

Le Tableau 13 précise quelles sont les VTR disponibles dans la littérature pour les composés d'intérêt. Il est à noter que :

- les VTR des tri- et tétrachlorophénols sont présentées pour chacun des isomères considérés individuellement et non pour l'ensemble de la famille.
- bien qu'il existe des VTR pour le HCH technique, les experts ont écarté de leur champ d'investigation l'étude de ce mélange par manque de connaissance sur la composition du produit de traitement du bois utilisé pour le groupe scolaire des Bourdenières et en particulier sans savoir s'il correspond au HCH technique.

Tableau 13 : VTR chroniques à seuil disponibles (√) pour les composés étudiés dans la littérature consultée

Composés	VTR à seuil	
	Voie respiratoire	Voie orale
α -HCH	√	√
β -HCH	-	√
γ -HCH	√	√
δ -HCH		
pentachlorophénol	√	√
2,4,5-trichlorophénol	-	√
2,4,6-trichlorophénol		
Autres isomères du trichlorophénol		
2,3,4,6-tétrachlorophénol	-	√
Autres isomères du tétrachlorophénol		
Aldrine	√	√
Dieldrine	√	√
Dioxines et furanes	√	√

- : pas de donnée

√ : VTR disponible

Etant donné que les VTR pour les voies respiratoire et cutanée, quand elles existaient, étaient dérivées des VTR pour la voie orale, les experts ont préféré ne retenir que des VTR pour la voie orale et les transposer en VTR interne. Ils ont pour cela fait l'hypothèse que les effets des différentes voies d'exposition sont similaires étant donné qu'il n'était pas possible de le vérifier à partir des éléments recueillis dans la littérature consultée. Ainsi, les doses de composés obtenues

par les différentes voies d'exposition ont été transposées en doses internes pour pouvoir être comparées aux VTR internes ainsi obtenues.

3.3.2 Alpha-hexachlorocyclohexane

Deux VTR chroniques à seuil s'appuyant sur 2 études différentes sont disponibles :

- **RIVM (2000)** : Une VTR de $1 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ a été construite sur la base d'une étude par voie orale de 90 jours chez le rat (Slooff and Matthijsen, 1988)²⁴. Il a été déterminé un LOAEL de $0,5 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour des altérations hépatiques et une leucocytopénie et un NOAEL de $0,1 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$. L'étude source de Sloof *et al.* est citée dans le document du RIVM sans référence. Un facteur d'incertitude global de 100 a été utilisé (sans précision sur la décomposition de ce facteur). La VTR n'a pas été changée depuis 1991 car, selon le RIVM, aucune donnée nouvelle n'est venue infirmer les VTR produites à cette époque.

La VTR du RIVM a été écartée car l'étude source n'a pas été publiée dans la littérature internationale (rapport en langue néerlandaise uniquement) et les informations disponibles étaient insuffisantes.

- **ATSDR (2005)** : Une VTR chronique de $8 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ a été proposée, basée sur des effets hépatiques (atrophie, dégénérescence des hépatocytes) chez le rat (NOAEL à $0,8 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ et LOAEL à $3,5 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$) exposé par la nourriture pendant 107 semaines (Fitzhugh *et al.*, 1950)²⁵. Un facteur d'incertitude de 100 a été appliqué au NOAEL (10 pour l'extrapolation de l'animal à l'homme et 10 pour la variabilité humaine). Cette VTR a été retenue par les experts.

La VTR chronique de l' α -HCH retenue par les experts du CST est de $8 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (ATSDR, 2005).

3.3.3 Bêta-hexachlorocyclohexane

Deux VTR chroniques s'appuyant sur deux études différentes sont disponibles dans la littérature :

- **RIVM (2000)** : Une VTR de $0,02 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ a été construite sur la base d'une diminution de la fertilité chez le rat pour des expositions supérieures à $0,02 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$, valeur retenue comme NOAEL (Sloof *et al.*, 1988). Un facteur d'incertitude de 1000 a été utilisé (sans précision sur la décomposition de ce facteur). La VTR n'a pas été changée depuis 1991 car, selon le RIVM aucune donnée nouvelle n'est venue infirmer les VTR produites à cette époque.

La construction de cette VTR est bien détaillée par le RIVM mais établie à partir d'une étude en néerlandais, non publiée. Les effets critiques retenus par le RIVM ne rejoignent pas les éléments vus jusqu'à présent sur la toxicité de ce composé. L'étude source de Sloof *et al.* est citée dans le document du RIVM mais non référencée. Les experts ne sont donc pas favorables à l'utilisation d'une VTR dont l'étude source n'est pas accessible.

- **ATSDR (2005)** : Une VTR intermédiaire de $0,6 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ a été proposée, basée sur des effets hépatiques dans une étude de 13 semaines chez le rat (Van Velsen *et al.*, 1986)²⁶. Seul un LOAEL a été déterminé à $0,18 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ et un facteur d'incertitude global de 300 a été appliqué (3 pour l'utilisation d'un LOAEL, 10 pour l'extrapolation de l'animal à l'homme et 10 pour la variabilité humaine). L'effet hépatique est considéré comme modéré (= prolifération du réticulum endoplasmique, hypertrophie des hépatocytes, hyalinisation des cellules centrolobulaires, augmentation du poids du foie...) ce qui explique l'emploi d'un facteur 3 au lieu d'un facteur 10. L'étude est disponible et bien détaillée, elle est jugée recevable par les experts du CST.

Les experts du CST retiennent la seule VTR chronique à seuil dont les sources bibliographiques sont disponibles, à savoir la VTR de l'ATSDR (2005) de $0,6 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$.

3.3.4 Gamma-hexachlorocyclohexane

- **EPA (1988)²⁷** : Une VTR orale chronique de **0,3 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$** a été proposée, fondée sur un NOAEL de $0,33 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ issu d'une étude subchronique non publiée (et non disponible) ayant mis en évidence une toxicité hépatique et rénale et prenant en compte un facteur d'incertitude de 1000 (Zeocon Corp, 1983) (10 pour l'utilisation d'une étude subchronique au lieu d'une étude vie entière, 10 pour les variations inter-espèces et 10 pour protéger les populations sensibles). Dans cette étude, des rats ont été exposés au γ -HCH pendant 12 semaines par voie orale *via* l'alimentation à différentes doses (0 – 0,2 - 0,8 - 4 – 20 et 100 mg.kg^{-1} de nourriture ; 20 rats/doses). A 12 semaines 15 animaux par groupe sont sacrifiés, les 5 autres servant à évaluer la réversibilité des effets sur 6 semaines. Aucun effet sur la mortalité, ni sur les paramètres hématologiques, cliniques et urinaires n'a été observé dans les groupes traités. Une hypertrophie hépatique, une dégénérescence tubulaire et rénale, une néphrite interstitielle, une distension tubulaire et des dépôts hyalins ont été relevés à 20 et 100 mg.kg^{-1} . Le NOAEL est de 4 mg.kg^{-1} ($0,29 \text{ mg.kg}^{-1}$ de poids corporel. j^{-1} pour les mâles et $0,33 \text{ mg.kg}^{-1}$ de poids corporel. j^{-1} pour les femelles).
- **RIVM (2001)²⁸** : Le RIVM a ré-évalué en 2001 la VTR orale du lindane sur la base de l'étude de Meera *et al.*, 1992²⁹, également reprise par l'ATSDR en 2005. A partir du LOAEL de $0,012 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$, un facteur d'incertitude de 300 a été utilisé, pour conduire à une VTR de **0,04 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$** .
- **ATSDR (2005)** : Une VTR intermédiaire de **0,01 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$** a été proposée, basée sur les mêmes effets immunologiques que précédemment relevés dans l'étude de Meera *et al.* (1992). A partir du LOAEL de $0,012 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ un facteur d'incertitude global de 1000 a été appliqué (10 pour l'utilisation d'un LOAEL, 10 pour l'extrapolation de l'animal à l'homme et 10 pour la variabilité humaine).

Pour une exposition intermédiaire ou chronique, l'US-EPA (pour une exposition chronique) propose une VTR sur la base d'une étude non publiée (ZEOCON Corp., 1983) et le RIVM (pour une exposition chronique) et l'ATSDR (pour une exposition intermédiaire) proposent une VTR sur la base d'une même étude ayant montré des effets immunomodulateurs de l'HCH chez la souris (Meera *et al.*, 1992). L'étude de l'EPA faisant l'objet d'un caractère de confidentialité, elle ne pouvait être mise à disposition des experts et du grand public. De ce fait les experts n'ont pu émettre un avis dessus et l'ont donc écartée.

Les experts du CST ont sollicité l'avis d'un expert extérieur spécialisé en immunotoxicologie (Université de Paris XI) pour évaluer la pertinence de l'étude de Meera *et al.* (1992). L'expert extérieur consulté a indiqué que cette étude était de bonne qualité et que les résultats étaient en faveur d'un effet immunosuppresseur mis en évidence après 12-24 semaines. Le test SRBC (« Sheep Red Blood Cells ») utilisé pour explorer la production d'anticorps lymphocyte T-dépendante est celui recommandé par les lignes directrices de l'ICH (« International Conference on Harmonization »), utilisées pour mettre en évidence des effets immunosuppresseurs des substances pharmaceutiques chez l'homme ; ce test est clairement positif dans l'étude de Meera *et al.* En conclusion, les observations faites ne peuvent être attribuées à une simple variation physiologique. En outre, une extrapolation de ces effets à l'homme ne peut pas être écartée. Les experts du CST retiennent donc cette étude, à la lumière de cette tierce expertise.

Les VTR proposées par l'ATSDR et le RIVM diffèrent uniquement par la valeur du facteur d'incertitude associé à l'absence de NOAEL (dans l'étude c'est un LOAEL). L'ATSDR lui attribue la valeur de 10, ce qui donne un facteur d'incertitude total de 1000 et le RIVM lui attribue la valeur de 3 car l'effet est jugé « peu grave », ce qui donne un facteur d'incertitude de 300. Les experts s'accordent pour estimer que les conséquences sanitaires liées aux modifications immunologiques observées chez la souris ne peuvent pas être qualifiées de « peu graves », comme pourraient l'être des modifications physiologiques.

Parmi les deux VTR proposées à partir de l'étude de Meera *et al.* (1992), les experts du CST recommandent donc l'utilisation de la VTR utilisant un facteur d'incertitude de 10 pour l'absence de NOAEL, ce qui amène à un facteur d'incertitude total de 1000. Il s'agit de la VTR de l'**ATSDR (2005) de $0,01 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$** .

3.3.5 Pentachlorophénol

Deux études sources (Schwetz *et al.*, 1978³⁰ ; Beard et Rawling, 1998³¹) ont servi aux différents organismes pour dériver une VTR chronique à seuil pour le pentachlorophénol :

- L'**US EPA (1993)**³² et **Cal-EPA (1998)**³³ (agence californienne de l'EPA) ont défini une VTR à seuil pour la voie orale et une exposition chronique de **$0,03 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$** en considérant les résultats de l'étude de Schwetz *et al.* (1978) où des rats ont été exposés par la nourriture à 3, 10 et 30 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$. Il s'agit d'une étude de 2 ans de toxicité sur la reproduction du pentachlorophénol, cependant les effets retenus par l'US EPA pour la construction de la VTR ne sont pas des effets reprotoxiques mais des effets annexes observés à l'issue de l'étude, à savoir des pigmentations au niveau hépatique et rénal qui ont été observées chez les femelles exposées à 10 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$. Le NOAEL a donc été proposé à 3 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$. Des effets fœtotoxiques ont été mis en évidence pour des doses de 30 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$ en présence d'une toxicité maternelle. Un facteur d'incertitude de 100 a été proposé (10 pour la transposition de l'animal à l'homme et 10 pour la variabilité humaine).

Un expert extérieur au CST (Ecole vétérinaire de Maisons-Alfort) consulté, précise que ces pigmentations ne peuvent pas être considérées comme des effets précurseurs de tumeurs hépatiques. Les experts du CST rejettent donc cet effet critique.

- L'**ATSDR**, l'**OEHHA** et le **RIVM** ont défini une VTR à seuil pour la voie orale et une exposition chronique en considérant les résultats de l'étude de Beard *et al.* (1998) avec comme effet critique une diminution de l'hormone T4 sur les visons nouveau-nés de première et deuxième générations dont les mères avaient reçu du pentachlorophénol, à chaque génération, par voie alimentaire. Cependant, l'étude comporte des limites puisqu'une seule dose a été testée (1 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$) et qu'aucun NOAEL n'a été déterminé :
 - L'**ATSDR (2001)** a proposé une VTR de **$1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$** . Un facteur de 1000 a été appliqué (10 pour l'utilisation d'un LOAEL, 10 pour l'extrapolation de l'homme à l'animal et 10 pour la variabilité humaine).
 - Le **RIVM (2001)** a proposé une VTR de **$3 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$** . Un facteur de 300 a été appliqué (3 pour l'utilisation d'un LOAEL mais pour des effets considérés comme « mineurs », 10 pour l'extrapolation de l'animal à l'homme et 10 pour la variabilité humaine).
 - L'**OEHHA** a plus récemment (**2006**)³⁴ proposé une VTR de **$1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$** .
En 1997³⁵, L'OEHHA avait proposé une VTR construite à partir d'un NOAEL chez le rat de 1,21 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$ (étude subchronique de 12 semaines de Knudsen *et al.*, 1974³⁶, mise en évidence d'une anémie chez le rat mâle). Un facteur d'incertitude de 1000 a été utilisé.

Les experts soulignent les avantages de l'étude de Beard *et al.* (1998) :

- La mesure de la diminution de l'hormone T4 observée chez le vison et le mouton est confirmée par l'étude de cohorte de Sandau *et al.* (2002)³⁷ qui apporte des arguments supplémentaires sur la mesure de la diminution d'hormone thyroïdienne chez l'homme suite à l'exposition au pentachlorophénol,
- Un nombre important d'animaux a été étudié,
- Le choix de l'utilisation d'une dose unique administrée est justifié dans la partie « matériels et méthodes » de l'article (10% de la dose pour laquelle des effets aigus sont observés),

- il s'agit d'un effet qui se retrouve chez trois espèces animales différentes (vison, rat et mouton).

Parmi les 3 VTR à seuil, établies à partir de l'étude de Beard *et al.* (1998), les experts retiennent la VTR la plus protectrice, c'est-à-dire la **VTR de 1 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ de l'ATSDR (2001)**.

3.3.6 Trichlorophénols et tétrachlorophénols

Les experts du CST choisissent de suivre le raisonnement de l'ATSDR (1999)³⁸ qui est de considérer la somme des chlorophénols retrouvés dans l'école et de la comparer à la VTR jugée par les experts du CST comme la plus pertinente. En effet, il n'y a pas suffisamment de données pour toutes les molécules. Le pentachlorophénol, pour lequel il a été recueilli une VTR, fait l'objet d'une étude distincte, il ne sera pas inclus dans cette somme.

Les tri- et tétrachlorophénols pour lesquels il existe des VTR à seuil sont :

- **2,3,4,6-tétrachlorophénol (EPA, 1992)³⁹** : VTR de **30 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$** . Cette VTR est fondée sur l'étude de l'US EPA de 1986 conduite chez des rats pendant 90 jours. L'effet retenu est une augmentation du poids du foie et une hyperplasie centrilobulaire mises en évidence à 100 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$. Le NOAEL a été identifié à 25 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$. Un facteur d'incertitude de 1000 a été appliqué (10 pour la durée d'exposition subchronique au lieu de vie entière, 10 pour la transposition inter-espèce et 10 pour la variabilité humaine). La VTR de l'US-EPA a une confiance moyenne. L'étude est critiquable compte tenu des doses élevées qui ont été testées et du caractère peu spécifique des effets observés. Mais, en l'état actuel des connaissances, cette VTR peut être conservée.
- **2,4,5-trichlorophénol (EPA, 1988)⁴⁰** : VTR de **10 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$** . Cette VTR est fondée sur l'étude de Mc Collister *et al.* (1961)⁴¹ conduite chez des rats pendant 98 jours. L'effet retenu est l'altération des cellules hépatiques et rénales à 300 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$. Le NOAEL a été identifié à 100 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$. Un facteur d'incertitude de 1000 a été appliqué (10 pour la durée d'exposition subchronique au lieu de vie entière, 10 pour la transposition inter-espèce et 10 pour la variabilité humaine). L'étude source est jugée de mauvaise qualité par les experts du CST (étude ancienne, non basée sur des protocoles standardisés) et ne peut être retenue, cette VTR est donc rejetée par les experts du CST.
- **Pour le 2,4,6-trichlorophénol**, il n'a pas été retrouvé de VTR à seuil dans la littérature consultée.
- **somme des chlorophénols** : La VTR de l'ATSDR est basée sur une étude avec le 2,4-Dichlorophénol (2,4-DCP), qui n'a pas été retrouvé dans l'école. Les experts décident donc de rejeter cette VTR.

La seule VTR chronique à seuil jugée recevable par les experts du CST est celle du 2,3,4,6-tétrachlorophénol de **30 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (US-EPA, 1992)** qui sera appliquée à la somme des tri- et tétrachlorophénols.

3.3.7 Aldrine et dieldrine

Si les résultats sur la présence d'un seuil ne sont pas totalement clairs, les agences proposant des VTR se positionnent plutôt pour des effets à seuil. Des VTR ont été proposées par l'OEHHA, l'ATSDR, l'US EPA, le RIVM et le JMPR (« Joint Meeting on Pesticide Residues »). L'effet critique pour une exposition chronique est un effet hépatique « mineur ». Toutes les VTR sont fondées sur les mêmes études (Fitzhugh *et al.*, 1964⁴² pour l'aldrine et Walker *et al.*, 1969⁴³ pour la dieldrine).

Il est à noter qu'aucun résultat n'est disponible pour les cancers hormono-dépendants qui semblent être mis en évidence dans les études épidémiologiques.

- **Aldrine**

- **L'ATSDR (2002)**⁴⁴ a proposé une VTR orale chronique de **0,03 µg.kg⁻¹.j⁻¹** établie à partir d'une étude de 2 ans chez des rats Osborne-Mendel sevrés (Fitzhugh *et al.*, 1964) exposés à 0 – 0,5 – 2 – 10 – 50 – 100 et 150 mg.kg⁻¹ de nourriture d'aldrine (99 % de pureté, dissoute dans l'huile de maïs, n=24 rats/dose) dans la nourriture. A la plus faible dose, correspondant à une exposition de 0,025 mg.kg⁻¹.j⁻¹, une augmentation statistiquement significative du ratio des poids du foie et du corps a été observée ainsi que des modifications histopathologiques au niveau du foie (hypertrophie des cellules centrolobulaires avec augmentation de l'oxyphilie et de l'éosinophilie et migration périphérique des granules basophiles) dont la sévérité augmente avec la dose. A 10 mg.kg⁻¹ de nourriture, l'apparition de vacuoles dans les hépatocytes est notée. A partir de 50 mg.kg⁻¹ de nourriture, une diminution de la survie des rats est observée (hémorragies au niveau de la vessie observée chez les rats morts) et à partir de 100 mg.kg⁻¹ de nourriture, des lésions rénales sont mises en évidence, plus marquées chez les mâles (nécroses des tubules rénaux chez les rats morts).

Les modifications mises en évidence à 0,5 mg.kg⁻¹ de nourriture sont caractéristiques de phénomènes adaptatifs associés à une induction des cytochromes P450 et à une prolifération du reticulum endoplasmique lisse dans les cellules du parenchyme hépatique. La présence de vacuoles est une manifestation courante de la dégénérescence cellulaire.

L'ATSDR suggérait que la réponse adaptative devait être considérée comme un effet néfaste, et l'a retenu comme effet critique car les mécanismes d'induction de l'hépatotoxicité ne sont pas connus chez le rongeur. Un facteur d'incertitude de 1000 a été appliqué au LOAEL (10 pour l'extrapolation d'un LOAEL à un NOAEL, 10 pour l'extrapolation de l'animal à l'homme et 10 pour la variabilité humaine).

- **L'US EPA (1988)**⁴⁵ a proposé la même VTR sur la base de la même étude toxicologique et des mêmes arguments. L'US EPA indiquait un niveau de confiance moyen pour l'étude source et la VTR.

- **Dieldrine :**

- **L'ATSDR (2002)** a proposé une VTR orale chronique de **0,05 µg.kg⁻¹.j⁻¹** à partir d'une étude de 2 ans sur le rat et le chien (Walker *et al.*, 1969). 25 rats par sexe et par groupe de dose (et 45 rats par sexe pour le groupe témoin) ont été exposés par la nourriture à 0 – 0,1 – 1 et 10 mg.kg⁻¹ de nourriture de dieldrine pendant 2 ans, correspondant à 0,005 – 0,05 et 0,5 mg.kg⁻¹ de poids corporel.j⁻¹. Une augmentation de poids du foie (absolu et relatif) a été observée chez les femelles à 0,05 mg.kg⁻¹.j⁻¹. Des modifications cellulaires caractéristiques de la toxicité des organochlorés ont été observées dans le dernier groupe de dose chez les femelles (6/23 femelles versus 0/23 dans les autres groupes) mais chez un seul mâle. D'autres lésions hépatiques (nécroses, fibrose) ont été observées pour les deux sexes mais sans relation dose-réponse (dispersion des résultats dans les groupes exposés et chez les témoins). Les phosphatases alcalines sanguines n'ont pas été modifiées et les autres tissus n'étaient pas altérés. En revanche, une irritabilité, des tremblements et des convulsions ont été observés à 0,5 mg.kg⁻¹ de poids corporel.j⁻¹. L'ATSDR a considéré que la dose de 0,005 mg.kg⁻¹.j⁻¹ était un NOAEL et a appliqué un facteur d'incertitude de 100 (10 pour l'extrapolation de l'animal à l'homme et 10 pour la variabilité humaine).
- **L'US EPA (1990)**⁴⁶ a proposé la même VTR sur la base de la même étude et des mêmes considérations. L'US EPA indique un niveau de confiance faible pour l'étude source et moyen pour la VTR.

Les VTR retenues sont les seules disponibles pour une exposition chronique et reconnues à chaque fois par deux organismes :

Aldrine : 0,03 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$ (ATSDR, 2002 ; US-EPA, 1988)

Dieldrine : 0,05 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$ (ATSDR, 2002 ; US-EPA, 1990)

Par ailleurs le RIVM a proposé une VTR pour le mélange aldrine + dieldrine ($0,5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$) qui correspond globalement aux VTR de l'ATSDR et de l'US-EPA pour les 2 substances prises séparément.

3.3.8 Dioxines et furanes

Les experts du CST ont retenu la dose mensuelle tolérable provisoire (DMTP) de **70 picogrammes $\text{TEQ}_{\text{OMS}}^{\text{e}}\cdot\text{kg}^{-1}$ par mois**, comme VTR pour les dioxines et furanes, en conformité avec le consensus (AFSSA, INSERM, Union Européenne, France) autour des valeurs proposées par l'OMS depuis 2001 (1 et 4 **picogrammes $\text{TEQ}_{\text{OMS}}^{\text{f}}\cdot\text{kg}^{-1}$ par jour**).

En fait cette VTR inclut également les PCB « de type dioxine » mais qui n'ont pas été mesurés dans le cadre des campagnes de mesures réalisées dans le groupe scolaire des Bourdenières. Cette différence entraîne une minoration du risque calculé (paragraphe 3.6.1.3).

3.3.9 Synthèse des valeurs toxicologiques de référence retenues

Le Tableau 14 présente une synthèse des caractéristiques des VTR retenues par les experts. Trois composés ou familles de composés, l' α -HCH, le β -HCH, les tri- et tétrachlorophénols, l'aldrine et la dieldrine ont des effets critiques hépatiques. Le lindane, le pentachlorophénol et les dioxines et furanes ont des effets critiques associés aux VTR retenues qui ne sont pas communs avec d'autres composés ou familles de composés.

^e Pour rendre compte de la toxicité globale des mélanges de dioxines, furanes et PCS « de type dioxine », les concentrations sont exprimées au niveau international en équivalent toxique (TEQ) par rapport au composé le plus toxique (2,3,7,8-TCDD). Par définition, ce dernier a un facteur de toxicité de 1 et les autres congénères des facteurs relatifs moindres, déterminés expérimentalement.

^f Pour rendre compte de la toxicité globale des mélanges de dioxines, furanes et PCS « de type dioxine », les concentrations sont exprimées au niveau international en équivalent toxique (TEQ) par rapport au composé le plus toxique (2,3,7,8-TCDD). Par définition, ce dernier a un facteur de toxicité de 1 et les autres congénères des facteurs relatifs moindres, déterminés expérimentalement.

Tableau 14 : Synthèse des VTR retenues par les experts du CST

Composés	VTR à seuil voie orale	Effet critique	Espèce	Facteur d'incertitude	Auteur
α -HCH	$8 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$	hépatique (augmentation du poids du foie, atrophie et dégénérescence des hépatocytes)	rat	100	Fitzhugh <i>et al.</i> , 1950 (ATSDR, 2005)
β -HCH	$0,6 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$	hépatique (augmentation du poids du foie)	rat	300	Van Velsen <i>et al.</i> , 1986 (ATSDR, 2005)
γ -HCH	$0,01 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$	Immunotoxicité	souris	1000	Meera <i>et al.</i> , 1992 (ATSDR, 2005)
pentachlorophénol	$1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$	thyroïdien (diminution des T4)	vison	1000	Beard <i>et al.</i> , 1998 (ATSDR, 2001)
2,4,5-trichlorophénol	$30 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$	hépatique (augmentation du poids du foie et hyperplasie centrilobulaire)	rat	1000	US-EPA, 1986 (US-EPA, 1992)
2,4,5-trichlorophénol					
2,3,4,6-tétrachlorophénol					
Aldrine	$0,03 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$	hépatique (modifications histologiques, augmentation du ratio des poids du foie et du corps)	rat	1000	Fitzhugh <i>et al.</i> , 1964 (ATSDR, 2002 ; US-EPA, 1988)
dieldrine	$0,05 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$	hépatique (augmentation du poids du foie chez les femelles et hyperplasie cellulaire)	rat	100	Walker <i>et al.</i> , 1969 (ATSDR, 2002 ; US-EPA, 1990)
dioxines et furanes	$70 \text{ pg TEQ}_{\text{OMS}} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{mois}^{-1}$	prostatique et développemental	rat	3,2	Ohsako <i>et al.</i> , 2001 (OMS, 2001) ⁴⁷
		reproduction et développement	rat	9,6	Faqi <i>et al.</i> , 1998 (OMS, 2001) ⁴⁸

3.4 Evaluation de l'exposition des populations

3.4.1 Scénarios d'exposition

3.4.1.1 Populations exposées

Effectifs

La population étudiée est définie par les personnes ayant fréquenté le groupe scolaire des Bourdenières pendant au moins un an (correspondant à une exposition chronique), avant sa fermeture en septembre 2007.

En effet, l'alerte sanitaire portant uniquement sur les risques chroniques, les personnes ayant fréquenté occasionnellement le groupe scolaire des Bourdenières sont exclues de l'étude. Les risques liés à une exposition de courte durée (risques aigus) ont été écartés (paragraphe 3.6.1.1). Les parents d'élèves ayant occasionnellement été à l'intérieur du groupe scolaire des Bourdenières ne sont donc pas concernés par une exposition chronique.

De plus, l'étude ne porte que sur les risques liés aux produits de traitement du bois à l'intérieur du groupe scolaire. Les personnes résidant ou travaillant à proximité du groupe scolaire des Bourdenières sans y pénétrer ne sont donc pas incluses dans cette étude car non exposées aux produits de traitement du bois du toit de l'école, qui font l'objet de cette étude.

Les populations fréquentant régulièrement l'école sont présentées dans le Tableau 15. Il y est répertorié, pour l'ensemble des 2 écoles au moins 25 adultes qui interviennent régulièrement dans le cadre de leur profession et 188 enfants d'environ 3 ans jusqu'à 12 ou 13 ans. D'autres adultes interviennent régulièrement dans l'école (personnel de la mairie, médecin scolaire...) mais pour des temps d'exposition moins importants que les adultes y intervenant régulièrement.

Remarque :

Dans le cadre de cette étude : il est considéré que les enfants sont à l'école maternelle durant 3 années (soit de 3 ans à 5 ans inclu) puis sont à l'école élémentaire de 6 ans (inclu) à 12 ans (inclu) en considérant la possibilité d'une année de redoublement.

Tableau 15 : Description et effectifs des populations exposées aux produits de traitement du bois dans le groupe scolaire des Bourdenières

Population	Caractéristiques	Postes occupés	Effectifs en 2007		
			Maternelle	Elémentaire	total
Adultes	Personnes aptes au travail, en termes d'âge et de santé. Cette population peut inclure des femmes enceintes	enseignants	4	6	10
		personnel Rased	2	3	5
		ATSEM	3	-	3
		agents d'entretien	1	2	3
		agents de contrats « aidés » par la ville ou l'éducation nationale	2	0	2
		autres adultes : personnel de soutien, assistant d'éducation et assistant de vie scolaire	0	2	2
		médecin scolaire, personnel de la mairie...	nc	nc	nc
Enfants	- Maternelle 3 ans à 6 ans (exclu) - Elémentaire : 6 ans à 12 ou 13 ans	-	72	116	188

nc : non connu

- : n'a pas lieu d'être

Il a été choisi de retenir dans l'étude :

- **l'ensemble des enfants**, en distinguant l'école maternelle de l'école élémentaire, et les différentes tranches d'âge chaque fois que la précision des données le permet pour les variables humaines d'exposition.

les ATSEM, les enseignants et les agents d'entretien. Les deux dernières populations ont été retenues en distinguant l'école maternelle de l'école élémentaire. Au total, ce sont cinq populations d'adultes qui sont étudiées correspondant à trois durées d'exposition différentes liées à leurs emplois du temps différents et aux deux lieux d'exposition différents (maternelle et élémentaire).

Variables humaines d'exposition

Parmi les données d'entrée des équations de calculs de doses d'exposition (paragraphe 3.4.3.1.1, 3.4.3.1.2, 3.4.3.1.3), il est nécessaire de renseigner un certain nombre de variables humaines d'exposition (paramètres physiologiques, comportementaux et morphologiques) spécifiques à chaque âge. Etant donné que certaines variables humaines d'exposition ont pu être renseignées pour chaque tranche d'âge des enfants, l'unité d'étude retenue pour les enfants est l'année. Pour les adultes, qui sont en âge de travailler, les variables humaines d'exposition ne sont pas détaillées par âge.

- **Poids** : La source de données françaises la plus récente est l'enquête décennale santé 2002-2003 de l'Insee. Ses résultats ont été repris dans l'article de Tanguy *et al.* (2007)⁴⁹ qui a servi de source indirecte de données.
- **Volume respiratoire** : Les volumes respiratoires sont différents pour les 2 sexes. Une moyenne des volumes respiratoires des 2 sexes pour chaque tranche d'âge a été utilisée. Les données de l'EPA sont les plus récentes et tiennent compte de l'ensemble des activités de la journée, sommeil, activités sédentaires et exercice physique (EPA, 1997⁵⁰ pour les adultes ; EPA, 2006⁵¹ pour les enfants).
- **Quantités de sol et de poussières ingérées** : Les quantités de sols et de poussières ingérées quotidiennement sont également issues des documents de l'EPA. Pour les adultes et les enfants de plus de 6 ans, les recommandations de l'EPA (1997)⁵⁰ sont de 50 mg.j⁻¹ et sont issues de l'étude princeps de Layton (1993) portant sur 30 000 personnes (hommes, femmes et enfants) et qui amène aux mêmes résultats par 3 méthodes différentes. Pour les enfants de moins de 6 ans, les recommandations de l'EPA (2006)⁵¹ sont de 100 mg.j⁻¹ et sont issues de l'étude princeps de Lordo *et al.* (2006) portant sur 19 022 enfants. Ces renseignements ne sont pas détaillés pour chacun des milieux d'exposition étudiés ici (école, extérieur, autres intérieurs que l'école).

En l'absence d'information sur les quantités de sol et de poussières ingérées par les populations étudiées dans les différents milieux fréquentés, il a été posé l'hypothèse que les quantités de sol et de poussières ingérées sont proportionnelles au temps passé dans chacun des milieux (paragraphe 3.4.1.3). Il n'est pas possible d'apprécier le sens d'influence de cette hypothèse sur les résultats à partir de la littérature française et internationale.

- **Surface de peau en contact** : C'est la somme des surfaces corporelles susceptibles d'être en contact avec les milieux d'exposition. Les vêtements limitent en partie le contact entre la peau et les milieux d'exposition. Les surfaces de peau en contact utilisées sont issues des recommandations de l'EPA (2004)⁵² correspondant aux moyennes des surfaces de peau médianes des hommes et des femmes.

Pour les adultes, la valeur fournie correspond à un adulte de plus de 18 ans portant une chemise à manches courtes, un short et des chaussures. La surface de la peau exposée est ainsi limitée à la tête, aux mains, aux avant-bras et aux bas des jambes.

Pour les enfants, la valeur fournie par l'EPA correspond à un enfant de 1 à 6 ans portant une chemise à manches courtes et un short (pas de chaussures). La peau exposée est limitée à la tête, aux mains, aux avant-bras, à la partie inférieure des jambes et aux pieds. Il est recommandé d'utiliser cette valeur pour l'ensemble des enfants étudiés, ce qui peut amener à une minoration de la surface de peau de contact pour les enfants les plus âgés et donc à une minoration du risque lié à l'exposition par voie cutanée. Par ailleurs, les vêtements pris en compte peuvent majorer les risques pour les enfants les plus âgés qui sont plus couverts, en particulier au niveau des pieds et pour les périodes hivernales où les enfants sont plus couverts également. L'EPA ne recommande pas pour autant d'utiliser les surfaces de peau de contact des adultes pour les enfants les plus âgés.

- **Facteur d'adhérence sol-peau** : C'est la quantité de poussières adhérant à la peau par unité de surface de peau. La valeur de ce paramètre est influencée par les propriétés du sol, les

parties de corps concernées et l'activité. En l'absence de données spécifiques, il est utilisé les recommandations de l'EPA (2004)⁵² qui distinguent les adultes et les enfants. Pour les adultes, la valeur proposée correspond à la médiane pour un jardinier (représentant une activité importante). Pour les enfants (1 à 6 ans), la valeur proposée correspond au 95^{ème} percentile pour des enfants jouant dans une garderie ou encore à la médiane pour des enfants jouant sur un sol humide (c'est la même valeur dans les deux cas).

- **Fréquence de l'évènement** : C'est la fréquence à laquelle le contact peau-milieu d'exposition est établi. En l'absence d'information sur ce paramètre, l'EPA (2004)⁵² recommande de lui attribuer par défaut la valeur de 1, ce qui signifie que la peau est en permanence en contact avec le milieu d'exposition. Cette hypothèse est majorante.

Le Tableau 16 présente les valeurs de variables humaines d'exposition pour chacune des populations retenues à l'étude.

3.4.1.2 Voies d'exposition

Trois principales voies d'exposition peuvent être envisagées pour les enfants et les adultes exposés aux produits de traitement du bois émis dans les classes de l'école à partir des éléments en bois de la charpente traitée :

- **Voie d'exposition respiratoire** : Les personnes présentes dans les milieux intérieurs respirent les substances chimiques présentes dans l'air des classes, à l'état gazeux et/ou adsorbées sur les particules dans l'air, et issues des produits de traitement du bois.
- **Voie d'exposition orale** : Les personnes ingèrent involontairement des poussières se trouvant sur le sol et sur les éléments de mobiliers dans les classes de l'école. Ces poussières peuvent provenir directement du toit, dont les matériaux sont chargés en produits de traitement du bois ou les poussières peuvent avoir été contaminées indirectement par les émissions de gaz et particules à partir des matériaux. Les enfants, de par leurs comportements (directement par léchage, indirectement par contact mains-bouche...), ingèrent des quantités de poussières plus importantes que les adultes.
- **Voie cutanée** : Les personnes sont en contact par la peau avec les poussières au sol et déposées sur le mobilier.

Afin de relativiser l'exposition aux produits de traitement du bois dans le groupe scolaire des Bourdenières, il est calculé également, pour ces trois voies d'exposition et pour les composés étudiés, la contribution des milieux autres que l'école. Il est à noter que le nombre de milieux autres que l'école est limité par les connaissances scientifiques actuellement disponibles et ce, notamment sur les concentrations en produits de traitement du bois et sur les durées d'exposition des différentes populations étudiées dans ces milieux.

Le Tableau 17 présente les milieux d'exposition qui ont pu être pris en compte pour chacune des voies d'exposition, dans l'école et en dehors du groupe scolaire des Bourdenières.

Tableau 16 : Variables humaines d'exposition utilisées pour l'évaluation des risques sanitaires

Paramètres	3 ans	4 ans	5 ans	6 ans	7 ans	8 ans	9 ans	10 ans	11 ans	12 ans	enseignant maternelle	enseignant élémentaire	ATSEM	agent d'entretien
Poids (kg)	15,5	17,8	20,1	22,6	25,3	28,8	32,1	34,8	40	44,9	70	70	70	70
Volume respiratoire (m ³ .j ⁻¹)	12,4	12,4	12,4	12,9	12,9	12,9	12,9	12,9	14,4	14,4	13,25	13,25	13,25	13,25
Quantité de sol et poussières ingérées dans l'école (mg.j ⁻¹)	10,2	10,2	10,2	10,2	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	8,1	8,3	10,4	6,0
Quantité de sol et poussières ingérées dans la cantine (mg.j ⁻¹)	1,8	1,8	1,8	1,8	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	0,0	0,0	0,0	0,0
Quantité de sol et poussières ingérées dans les milieux intérieurs autres que l'école (mg.j ⁻¹)	74,8	74,8	74,8	74,8	36,5	36,5	36,5	36,5	36,5	36,5	38,2	38,0	35,9	40,3
Quantité de sol et poussières ingérées à l'extérieur (mg.j ⁻¹)	13,2	13,2	13,2	13,2	6,6	6,6	6,6	6,6	6,6	6,6	3,7	3,7	3,7	3,7
Surface de peau de contact (cm ²)	2800	2800	2800	2800	2800	2800	2800	2800	2800	2800	5700	5700	5700	5700
Facteur d'adhérence sol-peau (mg.cm ² .évènement ⁻¹)	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,07	0,07	0,07	0,07
Fréquence de l'évènement (évènement.j ⁻¹)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

Tableau 17 : Milieux d'exposition retenus pour chacune des trois voies d'exposition

Voie d'exposition	Véhicule de contamination	Milieux d'exposition		Source de données
Voie respiratoire	Air	Ecole	Classes	Mesures
			Cantine	Mesures
		Hors école	Milieux intérieurs autres que l'école	Littérature
			Extérieur	Mesures
Voie orale	Poussières	Ecole	Classes	Mesures
			Cantine	Mesures
		Hors école	Milieux intérieurs autres que l'école	Littérature
			Extérieur	Littérature
	Alimentation	Aliments	Littérature	
Voie cutanée	Poussières	Ecole	Classes	Mesures
			Cantine	Mesures
		Hors école	Milieux intérieurs autres que l'école	Littérature
			Extérieur	Littérature

3.4.1.3 Fréquences et durées d'exposition

Les fréquences et durées d'exposition (qui définissent le budget espace-temps des populations exposées) ont été renseignées pour chacune des populations retenues dans l'étude (enfants de la maternelle, enfants de l'élémentaire, enseignants de la maternelle, enseignants de l'élémentaire, ATSEM et agents d'entretien) et pour chacun des milieux d'exposition (les classes, la cantine, l'extérieur, les autres intérieurs que l'école et l'alimentation). Ces données ont été annualisées pour obtenir une fraction de temps passée dans chacun des milieux et pour chacune des populations étudiées.

- **Les fréquences et durées d'exposition dans les milieux intérieurs de l'école** ont été déterminées lors d'entretien avec les représentants des populations (dont enseignants) présents en CST.

Le Tableau 18 présente en détail les fréquences et durées d'exposition dans les milieux intérieurs du groupe scolaire des Bourdenières. Il est à noter que ces temps n'incluent pas les temps de récréation qui sont considérés comme un temps passé à l'extérieur.

Remarques :

1/ Un tiers des élèves du groupe scolaire des Bourdenières déjeune à la cantine et un cinquième fréquente l'étude, aussi dans le cadre de cette étude, la durée d'exposition des élèves retenue comprend le temps à la cantine et à la garderie en plus de celui de l'école proprement dit, comme durée d'exposition de tous les élèves. .

2/ Concernant la durée hebdomadaire d'école, celle-ci a été arrondie à 4,5 j.semaine⁻¹ (elle est en réalité plus proche de 4,25 j.semaine⁻¹ depuis 2002).

Tableau 18 : Sources de données et caractéristiques des fréquences et durées d'exposition dans les milieux intérieurs du groupe scolaire des Bourdenières

Temps passé à l'intérieur de l'école	Enfants		Adultes			
	Maternelle	Elémentaire	Enseignants maternelle	Enseignants élémentaire	ATSEM	Agents d'entretien
Fréquences d'exposition	4,5 j.semaine ⁻¹		- 4,5 j.semaine ⁻¹ - Réunion : 40 min.semaine ⁻¹		37,25 h.semaine ⁻¹	25 h.semaine ⁻¹
	36 semaines.an ⁻¹		36 semaines.an ⁻¹		42 semaines.an ⁻¹	
Durées d'exposition d'une journée d'école :						
- classes	5h30		5h30	5h45	-	-
- temps hors classes (j ⁻¹)	-		- Midi : 1h40 - Matin et soir : 1h30	- Matin : 50 min - Midi : 1h40 - Soir : 30 min	-	-
- cantine (j ⁻¹)	1h		-	-	1h30	-
- étude (j ⁻¹)	-	1h	-	1h	-	-

- : n'a pas lieu d'être

- **Les fréquences et les durées d'exposition à l'extérieur** ont été obtenues dans la littérature à partir de deux publications relatives à des données françaises. Pour les adultes il s'agit de données Insee (2000)⁵³ dont les précisions permettent de renseigner spécifiquement le temps passé à l'extérieur par les adultes en région Bourgogne. Mais cette publication ne renseigne pas sur les temps passés à l'extérieur par les enfants. Or, les enfants passent plus de temps à l'extérieur que les adultes, il a donc été nécessaire de rechercher des données spécifiques pour eux. Le temps passé à l'extérieur par les enfants a été recueilli dans la publication française de Roy M., J.L. Malarbet et C. Courtay (1993)⁵⁴.

Valeurs utilisées pour la fraction de temps passée à l'extérieur :

- Enfants : 13,2 % du temps d'une journée
 - Adultes : 7,4 % du temps d'une journée
- **Les temps passés dans les milieux intérieurs autres que l'école** ont été calculés par différence entre le temps total d'exposition à l'ensemble des milieux et le temps passé à l'extérieur. Ce paramètre compense les divergences qui pourraient exister entre les différentes sources bibliographiques pour que la fraction de temps total ne soit pas supérieure à 1.

Remarques :

Tel que vu dans le chapitre « Identification des dangers », l'ensemble des composés étudiés a été considéré comme non mutagène et donc associé à un mécanisme d'action à effet de seuil. Dans ce cadre, la durée d'exposition n'apparaît plus dans les équations mathématiques permettant de calculer les doses d'exposition.

La période de temps sur laquelle la notion de chronicité s'entend, est d'au moins un an puisque les effets toxicologiques retenus sont tous à seuil.

3.4.2 Concentrations des composés étudiés dans les milieux d'exposition

Les milieux d'exposition sont distingués en fonction de la problématique de santé publique à l'origine de l'étude : d'une part les milieux intérieurs à l'établissement des Bourdenières dont les concentrations en produits de traitement du bois sont à l'origine de l'alerte sanitaire ; d'autre part les milieux autres que l'établissement des Bourdenières dont les concentrations peuvent contribuer à l'exposition de ces personnes pour les composés étudiés.

3.4.2.1 Concentrations dans le groupe scolaire

Comme indiqué dans le chapitre 2 « caractérisation du site », l'ensemble des données disponibles pour le groupe des Bourdenières n'ont pas été jugées satisfaisantes par le CST pour réaliser, de façon optimum une caractérisation des risques sanitaires. De ce fait, afin d'acquérir les données manquantes ou affiner les données disponibles, les experts du CST ont préconisé la conduite d'une nouvelle campagne de mesures dans le groupe scolaire des Bourdenières avant les travaux de rénovation et le retrait des matériaux incriminés.

Un rapport spécifique décrivant plus en détail les étapes de conception, réalisation et les résultats de cette campagne est disponible « *Résultats des campagnes de mesure de résidus de pesticides réalisées dans le groupe scolaire des Bourdenières de la commune de Chenôve (21300) en 2008 – Note descriptive* »⁵⁵, seuls les principaux points sont rappelés dans le cadre de ce rapport.

Cette campagne de mesures a été réalisée en mars et en avril 2008 et visait à définir les concentrations dans les milieux d'exposition pour les personnes ayant fréquenté le groupe scolaire des Bourdenières avant sa fermeture en septembre 2007.

Cette campagne se distingue des précédentes par les éléments suivants :

- L'ensemble des composés considérés d'intérêt par les experts ont été mesurés dans une même campagne,
- L'ensemble des milieux d'exposition dans l'école a été investigué : air et poussières (de sol et de mobilier),
- Les prélèvements ont été réalisés dans des conditions d'aération des locaux, de réalisation du ménage et de température, les plus proches possibles des conditions d'exposition des personnes fréquentant l'école,
- Une nouvelle technique de prélèvement d'air, destinée à limiter les pertes de composés lors des prélèvements, a été utilisée.
- Deux techniques de prélèvement des poussières ont été utilisées à défaut de disposer d'une méthode couramment mise en œuvre et standardisée pour ce type d'analyses. Dans chaque pièce, la surface de prélèvement de poussières était identique.

3.4.2.1.1 Présentation des mesures dans l'air et les poussières intérieurs et dans l'air extérieur réalisées avant les travaux de rénovation (Campagne 2008 Afsset, 2009)

Cette campagne de mesures a été recommandée par le CST qui a participé à l'élaboration du protocole. Son objectif était de réaliser des prélèvements dans les milieux d'exposition du groupe scolaire des Bourdenières dans des conditions proches des conditions réelles d'exposition en vue de l'évaluation des risques sanitaires.

Les composés recherchés ont été choisis par les experts du CST, il s'agit de α -HCH, β -HCH, γ -HCH, δ -HCH, aldrine, dieldrine, trichlorophénols, tétrachlorophénols, pentachlorophénol, dioxines et furanes.

Les zones de prélèvements sont, pour les milieux intérieurs du groupe scolaire des Bourdenières (voir emplacements sur la Figure 4, la Figure 5 et la Figure 6) :

- Dans l'école maternelle, une salle de classe (notée M6), le local ATSEM, une salle de jeux-repos (notée M1) et les sanitaires (notée M2),
- Dans l'école élémentaire, 3 salles de classe au 1^{er} étage (notées E5, E7, E9) et 1 salle de classe au rez-de-chaussée (notée E10).

De plus il a été réalisé des prélèvements d'air extérieur sur le toit de la mairie à défaut de pouvoir le réaliser dans la cour de l'école du fait de travaux à l'extérieur.

Les matrices prélevées sont :

- Air intérieur (Prélèvement d'air sur un filtre quartz, une mousse PUF, 20 g de résine, deux mousses PUF en série),

- Poussières au sol (2 techniques : aspirateur HVS3 et lingettes imprégnées d'isopropanol),
- Poussières déposées sur le mobilier (lingettes imprégnées d'isopropanol),
- Air extérieur : Même technique que pour les prélèvements d'air intérieur.

Les prélèvements à Chenôve ont été réalisés entre le 5 mars 2008 et le 8 avril 2008. Ils ont été réalisés selon deux scénarios :

- Le premier scénario, appelé « pire cas » consiste en des prélèvements en conditions habituelles de chauffage de l'école, mais en absence d'aération et sans intervention de ménage. Ce scénario reproduit, au plus près, les conditions de prélèvements d'Atmosf'Air Bourgogne en juillet 2006 et de l'Afsset en août 2007.
- Le second scénario, appelé « cas réel » consiste en des prélèvements en conditions habituelles de chauffage, d'aération des locaux (ouverture des fenêtres) et de ménage quotidien. Ce scénario a pour objectif de reproduire le plus fidèlement possible les conditions d'exposition des usagers de l'établissement scolaire. Dans un souci de prélever une quantité de matière suffisante pour pouvoir être analysée tout en limitant les pertes dues au caractère volatil de certains composés, les durées de prélèvements des pesticides ont été fixées à 24 heures pour les deux scénarios (3 par salle pour les scénarios « pire cas » et 2 par salle pour les scénarios « cas réel »). Et dans l'intention de se rapprocher des durées d'exposition des usagers, des prélèvements de 8 heures ont, de plus, été réalisés pour le scénario « cas réel » (1 par salle). Pour les dioxines et furanes, les durées de prélèvements sont de 84 heures en raison des faibles quantités attendues (3 salles par école).

A l'extérieur, il a été effectué un prélèvement de courte durée (14 heures initialement prévu 24 heures et un prélèvement de 7 jours).

Les limites de cette campagne proviennent du manque de connaissance de la limite de détection ; seule la limite de quantification est donnée par le laboratoire. Il n'est donc pas possible de distinguer les composés non quantifiés inférieurs à la limite de détection (non détectables) de ceux compris entre la limite de détection et la limite de quantification (traces).

Les résultats de cette campagne de mesures ont été utilisés pour réaliser l'évaluation des risques sanitaires avant les travaux de rénovation. Les modalités de traitement des données et les résultats synthétiques sont présentés dans le paragraphe 3.4.2.1.2.

3.4.2.1.2 *Traitement des résultats de la campagne de mesures réalisée en mars-avril 2008*

Critères d'inclusion des résultats dans le traitement des données :

- Les experts du CST ont choisi de ne retenir que les résultats de pesticides dont les recouvrements des marqueurs d'extraction étaient compris entre 60 et 120 % en conformité avec la norme relative au dosage des pesticides dans l'air ambiant (AFNOR XP X 43-059, 2007)⁵⁶. Les résultats en dehors de ces rendements ne sont pas considérés.
- Pour les dioxines et furanes, il a été vérifié que les rendements d'extraction étaient compris entre 50 et 130 % pour les composés chlorosubstitués au niveau tetra et hexa et 40 à 130 % pour les congénères chlorosubstitués au niveau hepta et octa en conformité avec la norme relative à la détermination de la concentration massique en dioxines et furanes (AFNOR NF EN 1948-3, 2006)⁵⁷.

Comparaison de sous-ensembles de résultats en vue de leur agrégation ou de leur distinction :

- Comparaison des résultats en fonction des lieux de mesures :
 - Ecole maternelle / école élémentaire : la campagne de mesures a été réalisée dans l'école maternelle et dans l'école élémentaire. Les concentrations relevées dans l'école élémentaire (au premier étage) sont plus élevées que celles relevées dans l'école maternelle. Les calculs de risques sanitaires sont donc effectués pour chacune des deux écoles.
 - Dans l'école élémentaire : salles du premier étage / salle du rez-de-chaussée : les concentrations relevées au premier étage, plus proche de la charpente traitée, sont plus élevées que celles mesurées au rez-de-chaussée. Les experts du CST ont choisi de distinguer le premier étage et le rez-de-chaussée suite à ces observations (il n'a pas été réalisé de test statistique).
 - Dans l'école maternelle : salle ATSEM / autres salles : les concentrations relevées dans la salle ATSEM, ne semblent pas différentes des concentrations relevées dans les autres pièces de l'école maternelle. Suite à ces observations, les experts du CST ont choisi d'agréger les données de la salle ATSEM et celles des autres salles de l'école maternelle.

- Comparaison des résultats en fonction des conditions de prélèvement :
 - 24 h / 8 h : des prélèvements ont été réalisés pendant 24 heures dans l'intention de recueillir des quantités suffisantes de composés sans perte excessive et d'autres prélèvements ont été réalisés pendant 8 heures dans l'intention de se rapprocher le plus possible des conditions d'exposition des populations fréquentant l'école. N'observant pas de variations importantes entre les concentrations mesurées sur 8h ou sur 24h, les experts du CST ont choisi d'agréger les deux séries de données
 - « Pire cas » / « cas réel » : des prélèvements ont été réalisés sans ménage depuis plusieurs mois et sans aération et d'autres prélèvements ont été réalisés après un « grand ménage », plusieurs jours de ménage quotidien et de conditions d'aération habituels. Les experts du CST ont choisi de distinguer *a priori* ces deux types de prélèvements.

Ces choix sont valables pour les concentrations dans l'air et dans les poussières pour l'ensemble des composés analysés.

Modalités d'utilisation des concentrations dans les poussières :

Pour les poussières, il n'existe actuellement aucune norme française de prélèvement.

En s'appuyant sur les connaissances disponibles, les experts du CST ont proposé deux techniques de prélèvements des poussières :

- une première technique consistant à prélever les poussières du sol et du mobilier en essuyant le sol avec des lingettes et,
- une seconde technique consistant à prélever les poussières du sol à l'aide d'un aspirateur spécifique de type HVS3 (High-Volume Small Surface Sampler) maintenu à une certaine distance du sol.

Pour l'évaluation du risque sanitaire par voie orale et par voie cutanée à partir de l'exposition aux poussières, les experts du CST ont proposé les calculs des risques selon les deux types de prélèvements réalisés. Ces deux méthodes ne permettent pas d'encadrer le risque. Elles permettent de prendre en compte l'exposition *via* les poussières sans chercher à privilégier l'une des deux méthodes :

- Cas 1 : A partir des résultats obtenus avec les lingettes auxquels il est appliqué la masse moyenne recueillie par l'aspirateur dans les deux écoles (maternelle et élémentaire, dans

l'intention de limiter l'impact de la variabilité de cette mesure). Il est donc supposé que la quantité de poussières et de mobilier imprégné, recueillie avec les lingettes est la même que celle recueillie avec l'aspirateur pour une surface identique.

$$C_{p_ecole} (\text{masse.masse}^{-1}) = \frac{C_{p_ecole} (\text{masse.surface}^{-1}) \times \text{Surface}_{\text{lingette}} (\text{surface})}{P_{p_aspirateur} (\text{masse})} \quad \text{Équation 1}$$

Avec :

- C_{p_ecole} : Concentration de poussières dans l'école
- $\text{Surface}_{\text{lingette}}$: Surface de la lingette imprégnée d'isopropanol
- $P_{p_aspirateur}$: Poids moyen des poussières recueillies avec l'aspirateur HVS3 (n=3)

- Cas 2 : A partir des résultats obtenus avec l'aspirateur uniquement (méthode standardisée aux Etats-Unis).

Les risques seront calculés et présentés à partir des mesures de ces deux techniques.

Il est à noter que les prélèvements réalisés sur le mobilier n'ont pas été inclus dans les données utilisées car il n'a pas été effectué de double prélèvement avec l'aspirateur HVS3 sur le mobilier. Or, considérer que la quantité de poussières recueillie au sol est la même que celle qui aurait pu être recueillie sur le mobilier constituerait une incertitude supplémentaire. Etant donné que les concentrations maximales de composés dans les poussières mesurées sur le mobilier sont inférieures à celles mesurées au sol avec la même technique des lingettes (excepté pour les concentrations d'aldrine, de dieldrine et de tri- et tétrachlorophénols au 1^{er} étage de l'école élémentaire), le choix d'écartier les mesures sur le mobilier est majorant (paragraphe 3.6.2.3).

Utilisation des données pour l'évaluation des risques sanitaires :

Pour les composés dont les concentrations sont inférieures à la limite de quantification, le laboratoire n'indique pas si ces concentrations sont supérieures ou non à la limite de détection. Il n'est donc pas possible de distinguer les composés non détectés de ceux compris entre la limite de détection et la limite de quantification. A défaut de disposer de cette information, les experts du CST ont choisi d'attribuer la valeur de la limite de quantification aux composés pour lesquels la mesure était inférieure à la limite de quantification. Cette hypothèse adoptée par précaution, amène à majorer les concentrations auxquelles les usagers de l'école sont exposés.

Le Tableau 19, le Tableau 20 et le Tableau 21 présentent les résultats médians (paramètre de position), minimum et maximum (paramètres de dispersion) des données dont le rendement d'extraction correspond à la norme, en considérant les distinctions de lieux et de conditions de prélèvement retenues par les experts du CST. Les données de la situation « pire cas » n'ont pas été retenues dans le cadre de l'évaluation des risques sanitaires, au profit des données « cas réel », plus représentatives de l'exposition des populations fréquentant le groupe scolaire des Bourdenières.

En première approche, les calculs de risques sont réalisés avec les concentrations maximales dans les milieux intérieurs (dans l'air et dans les poussières). Si des risques probables sont calculés, des concentrations complémentaires sont alors utilisées (médiane et minimum) pour affiner la caractérisation des risques.

Il est rappelé ici que la VTR des tri- et tétrachlorophénols est une seule VTR relative à la somme des composés des trichlorophénols et des tétrachlorophénols, ce qui explique que les concentrations soient également présentées sous forme de la somme correspondante.

Tableau 19 : Résultats synthétiques des concentrations en produits de traitement du bois dans l'air avant rénovation du toit (ng.m⁻³)

Composés	Maternelle				Elémentaire (1 ^{er} étage)				Elémentaire (rez-de-chaussée)			
	min	max	médiane	nombre de valeurs recevables	min	max	médiane	nombre de valeurs recevables / 9	min	max	médiane	nombre de valeurs recevables / 3
α-HCH (ng.m ⁻³)	23,4	60,8	42,7	12/16	30,0	92,5	75,9	9/9	19,5	25,8	19,6	3/3
β-HCH (ng.m ⁻³)	0,400	2,80	1,28	12/16	0,800	2,50	1,60	9/9	0,800	2,50	1,20	3/3
γ-HCH (ng.m ⁻³)	5,60	14,5	10,8	12/16	14,4	49,5	27,3	9/9	6,60	15,9	9,10	3/3
somme des trichlorophénols et tétrachlorophénols (ng.m ⁻³)	4,90	34,9	6,30	12/16	3,60	11,3	4,00	9/9	3,60	11,3	3,80	3/3
pentachlorophénol (ng.m ⁻³)	0,400	7,90	1,80	12/16	0,500	3,40	1,30	9/9	1,25	2,30	1,775	2/3
aldrine (ng.m ⁻³)	0,800	2,50	0,800	12/16	0,400	3,75	1,30	9/9	0,800	2,50	1,20	3/3
dieldrine (ng.m ⁻³)	0,800	2,50	0,800	12/16	0,800	6,25	1,30	9/9	1,20	3,75	1,60	3/3
dioxines et furanes (pg TEQ _{OMS} .m ⁻³ incluant LQ)	0,00500	0,0530	0,0520	3/3	0,0870	0,380	0,233	2/2	0,0984			1/1

Légende :

Chiffres en bleu : Comprend au moins un nombre inférieur à la limite de quantification

Tableau 20 : Résultats synthétiques des concentrations en produits de traitement du bois dans les poussières à partir des données lingettes avant rénovation du toit (ng.g⁻¹)

Composés	Maternelle			Elémentaire (1 ^{er} étage)			Elémentaire (rez-de-chaussée)
	min	max	médiane	min	max	médiane	1 valeur
α-HCH	1436	11773	7396	23682	34118	34100	6382
β-HCH	309	8755	4346	15073	16246	15155	946
γ-HCH	2782	8709	6509	14027	19400	18646	2891
somme des trichlorophénols et tétrachlorophénols	909	3182	1723	1064	1509	1282	1009
pentachlorophénol	191	3655	877	809	1382	1218	655
aldrine	182	309	232	546	545	546	636
dieldrine	182	564	246	909	909	909	909
dioxines et furanes (TEQ _{OMS} incluant LQ)	0,264	0,500	0,332	0,390	0,500	0,500	0,370

Tableau 21 : Résultats synthétiques des concentrations en produits de traitement du bois dans les poussières à partir des données de l'aspirateur avant rénovation du toit (ng.g⁻¹)

Composés	Maternelle	Elémentaire (1 ^{er} étage)	Elémentaire (rez-de-chaussée)
α-HCH	700	988	182
β-HCH	500	725	182
γ-HCH	300	613	182
somme des trichlorophénols et tétrachlorophénols	1503	563	819
pentachlorophénol	1517	125	1046
aldrine	334	125	364
dieldrine	334	125	637
dioxines et furanes (TEQ _{OMS} incluant LQ)	0,424	0,110	0,169

Légende :

Chiffres en bleu : Comprend au moins un nombre inférieur à la limite de quantification

3.4.2.1.3 Evaluation des concentrations en produits de traitement du bois dans le groupe scolaire des Bourdenières de 1968 à 2007

Les mesures réalisées par le laboratoire prestataire en mars-avril 2008 ne sont représentatives que de la période à laquelle elles ont été réalisées. Il est difficile d'énumérer et de quantifier l'ensemble des paramètres pouvant influencer les mesures. Parmi les paramètres de variabilité, extérieurs aux méthodes de prélèvement et d'analyse, on peut citer les conditions météorologiques (température, pression atmosphérique...), le taux de renouvellement d'air des pièces... Il est donc difficile d'extrapoler ces mesures à une période plus large que celle de la mesure.

Or, afin d'estimer les risques sanitaires liés aux émissions de produits de traitement du bois depuis leur application sur la charpente du groupe scolaire des Bourdenières (environ 1968 selon les prévisions les plus anciennes) jusqu'à la fermeture en 2007, il faudrait pouvoir :

- estimer les concentrations dans les milieux d'exposition depuis la construction du groupe scolaire en 1968,
- caractériser l'évolution de ces concentrations dans le temps, entre 1968 et 2007.

Ces informations ne sont pas disponibles. A défaut, de ces informations directes sur les concentrations dans les milieux d'exposition, il pourrait être envisagé des hypothèses d'émission à partir des concentrations dans les matériaux. Cependant, les caractéristiques de la source d'émission au moment de l'application, en particulier les quantités appliquées, n'ont pas pu être renseignées *a posteriori*. Du fait de ces contraintes, les experts du CST n'ont pas pu proposer de modèles d'extrapolation des concentrations connues actuellement aux années plus anciennes.

Même s'il n'est pas possible de quantifier les concentrations passées, on peut décrire trois hypothèses d'évolution :

- Hypothèse 1 : Les matériaux ont reçu une quantité suffisante de produits de traitement du bois pour que les émissions de certains composés, soient actuellement les mêmes que dans les premières années d'application,
- Hypothèse 2 : Les quantités dans les matériaux et dans les produits du bois ont diminué au cours du temps (peut-être après une phase stationnaire) selon une certaine cinétique qui n'est pas connue.
- Hypothèse 3 : Les quantités dans la partie sous le toit, et par conséquent dans les faux-plafonds et les salles de classes ont augmenté ces dernières années depuis la reprise d'étanchéité de la toiture, puis le changement des fenêtres.

Il est possible que les hypothèses 1 et 2 coexistent en fonction des composés. En effet, les composés ont en particulier des propriétés de volatilité différentes (α -HCH et γ -HCH plus volatils que β -HCH par exemple) qui peuvent amener à des comportements différents d'émission à partir des matériaux.

Le CST a interrogé sur ces points les experts du CSTB, du FCBA et de l'INRA. Ces derniers **s'accordent sur le fait que, compte tenu des quantités de produits mesurées dans les poutres en 2008, les flux d'émissions moyens depuis le début du fonctionnement de l'école peuvent être considérés comme constants après une période de relargage rapide et important qui suit immédiatement l'application lors du traitement d'origine des éléments de bois de la toiture. Ces flux d'émissions auraient pu continuer longtemps, d'où l'intérêt de les avoir retirés.**

En ce qui concerne les conditions d'aération et de ventilation moyennes dans les bâtiments du groupe scolaire, trois périodes sont distinguées :

– Lors de la situation initiale, les charpentes étaient aérées naturellement par des voies d'aération. Le faux plafond était très perméable et non isolé des salles de classe. Les fenêtres étaient simples et présentaient une certaine perméabilité même quand elles étaient fermées. Sous

le toit, les écarts de température pouvaient être extrêmes. Des températures de 40°C peuvent être facilement atteintes en été.

– Lors de la période intermédiaire, après les travaux d'isolation par de la laine de verre posée à la base du toit et sous la charpente au dessus du faux plafond, les voies d'aération des combles étaient alors partiellement bouchées par la laine de verre posée sur le plafond, de même la perméabilité du faux plafond pouvait se trouver légèrement réduite. En l'absence de ventilation naturelle, la température sous les combles pouvait encore être plus élevée en été. Cette obstruction partielle n'est constatée que dans le bâtiment de l'école élémentaire.

– La période actuelle (depuis 2002 ou 2003) après le changement des fenêtres anciennes pour des fenêtres PVC qui sont moins perméables. L'étanchéité de ces nouveaux éléments a conduit à une réduction du renouvellement d'air naturel des salles de classes. Les mesures faites en mars 2008 ont été effectuées à cette période.

Les experts du CSTB, du FCBA et de l'INRA s'accordent pour dire que les différents travaux de rénovation des bâtiments ont sans doute globalement conduit à une augmentation des concentrations en produits de protection des bois dans les salles de classe parallèlement à l'augmentation des concentrations dans l'espace sous le toit, liée à la diminution du renouvellement d'air dans cet espace par l'obturation de certaines ventilations. La légère perte de perméabilité des faux-plafonds n'a vraisemblablement eu que peu d'influence sur la situation.

En conséquence, l'hypothèse faite que les niveaux moyens annuels rencontrés dans le passé étaient équivalents ou plutôt inférieurs aux niveaux moyens annuels rencontrés depuis l'installation des fenêtres en PVC et de l'isolation dans les combles est une hypothèse raisonnable.

3.4.2.2 Concentrations dans les milieux d'exposition autres que le groupe scolaire

Dans les autres milieux d'exposition (air des milieux intérieurs autres que l'école, poussières du sol à l'extérieur...), seul le compartiment air extérieur a fait l'objet d'investigations complémentaires :

- en réalisant d'une part une campagne de mesures et,
- en utilisant d'autre part les résultats des autres campagnes réalisées les années précédentes dans l'agglomération de Chenôve.

Les autres milieux d'exposition ont été renseignés uniquement en consultant les données bibliographiques disponibles, en privilégiant systématiquement le niveau géographique le plus proche de la situation locale.

Le Tableau 22 donne les références bibliographiques complètes et les caractéristiques des données utilisées pour renseigner les concentrations dans les différents milieux d'exposition autres que l'école.

Le Tableau 23 renseigne les valeurs des concentrations dans les différents milieux d'exposition autres que l'école pour les composés étudiés.

L'absence d'information sur les concentrations de certains milieux pour certains composés amène à une sous-estimation des doses calculées pour les milieux autres que l'école et des risques calculés ensuite à partir de ces doses. Afin de garder à l'esprit cette information, elle figure sous forme de signes « + » et « - » à côté des résultats de calculs de doses et de risques. Le signe « + » indique que toutes les concentrations dans les milieux d'exposition autres que l'école sont renseignées et les signes « - » indiquent le manque de concentrations dans les milieux d'exposition autres que l'école. Ces signes ne renseignent pas sur la qualité des données utilisées.

Tableau 22 : Source de données et caractéristiques des concentrations dans les différents milieux d'exposition autres que l'école

Paramètres	Références bibliographiques de la source de données	Caractéristique des données
Concentration dans l'air intérieur des milieux intérieurs autres que l'école (ng.m ⁻³)	Bouvier G., 2005, Contribution à l'évaluation de l'exposition de la population francilienne aux pesticides, Thèse de Doctorat, 295 p.	Médiane (n=130) pour α -HCH et γ -HHC Limite de quantification pour aldrine et dieldrine
	Desmettres P. (Comité départemental d'habitat et d'aménagement rural Pas-de-Calais (CDHR62)), 2006, Phase 1 du programme Habit'air Nord-Pas-de-Calais, 78 p.	Médiane (n=4) pour PCP sur la phase gazeuse uniquement (phase particulière inférieure à la limite de détection)
	Von Manikowsky S. <i>et al.</i> , 1998, PCDD/PCDF Indoor exposure in day-care centers and PCDD/PCDF blood concentrations of female employees, Environmental Health Perspectives Supplements, 106 (S2), 707-714, http://www.ehponline.org/members/1998/Suppl-2/707-714manikowsky/manikowsky.html	Médiane (n=11) pour dioxines et furanes. Dans 10 hôpitaux de jour dans la région d'Hambourg (Allemagne)
Concentration dans l'air extérieur (ng.m ⁻³)	Atmosf Air Bourgogne, 2006 Afsset, septembre 2007 Afsset, Campagnes de mesures 2008 avant et après travaux	Médiane (n=4 à 8 selon les composés)
Concentration dans les poussières des milieux intérieurs autres que l'école (ng.kg ⁻¹)	Müssig-Zufika M. <i>et al.</i> (Umweltbundesamt (UBA)), 2008, Kinder-Umwelt-Survey 2003/06 - KUS - Hausstaub Stoffgehalte im Hausstaub aus Haushalten mit Kindern in Deutschland, 59 p. http://www.umweltdaten.de/publikationen/fpdf-l/3356.pdf	PCP et γ -HCH : médiane (n=741) valeur de LQ pour le γ -HCH
	Blanchard O. (Ineris), 2001, Mise au point des techniques de prélèvement et d'analyse des biocides dans l'environnement intérieur, 20 p.	α -HCH, aldrine et dieldrine : médiane (n=9) dans la salle à manger ou le salon, région du Nord. Médiane < LD
Concentration dans les poussières du sol à l'extérieur (ng.kg ⁻¹)	PCP, γ -HCH : IPCS Inchem, monographies EHC des composés	- PCP : Suisse (1983), 0-10 cm, sol témoin - γ -HCH : concentration maximale dans les sols (1972)
	Dioxines : INSERM, 2000, Dioxines dans l'environnement quels risques pour la santé, expertise collective 2000, 406 p. http://ist.inserm.fr/basisrapports/dioxine.html	dioxines : France, zone urbaine (1999)
Dose journalière d'exposition par l'alimentation (ng.kg ⁻¹ .j ⁻¹)	PCP, γ -HCH, aldrine et dieldrine : IPCS Inchem, monographies EHC des composés	- PCP : Allemagne (1982), intérieur sans traitement PCP, unité « personnes » converties en « g/P » avec P=70kg - γ -HCH : USA (1980), 30 paniers de marchés, 30 villes - aldrine : 0 - dieldrine : GB (1981)
	α -HCH, β -HCH : HSDB	α -HCH : USA (1995) pour les enfants de 2 ans (car valeur la plus élevée)
	dioxines : AFSSA (2005)	dioxines : France pour les enfants et uniquement pour les PCDD/F (car valeur plus élevée que pour les adultes)

Tableau 23 : Valeurs des concentrations dans les différents milieux d'exposition autres que l'école

Paramètres	α -HCH	β -HCH	γ -HCH	tri-tetra-chlorophénols	pentachlorophénol	aldrine	dieldrine	dioxines et furanes
Concentration dans l'air intérieur des milieux intérieurs autres que l'école (ng.m ⁻³)	0,2	-	2,9	-	1,89	0,4	0,4	0,00042
Concentration dans l'air extérieur (ng.m ⁻³)	3,0E-02	3,0E-02	1,8E-01	3,9E-01	5,4E-02	6,0E-02	6,0E-02	1,5E-04
Concentration dans les poussières du sol des milieux intérieurs autres que l'école (ng.kg ⁻¹)	0,0	-	50000	-	200000	0	0	-
Concentration dans les poussières du sol à l'extérieur (ng.kg ⁻¹)	-	-	1000	-	35000	-	-	1,70E+01
Dose journalière d'exposition par l'alimentation (ng.kg-1.j ⁻¹)	2,7	2,7	2,8	-	14,286	0	10	8,00E-04

- : pas de donnée

Concentrations dans l'air à l'extérieur :

Parmi les campagnes de mesures réalisées entre 2006 et 2008, quatre campagnes de mesures ont inclus des prélèvements d'air extérieur selon des méthodes et des durées qui peuvent différer : La campagne d'Atmosf'Air Bourgogne (2006), la campagne de l'Afsset (septembre 2007) et les deux campagnes Afsset (2008). Il n'y a pas de raison apparente d'écarter plus une campagne qu'une autre, l'ensemble de ces mesures (n=8) est donc conservé pour établir une médiane, qui sera utilisée pour représenter la concentration en composés dans l'air extérieur sur la commune de Chenôve. Il est alors posé l'hypothèse que les populations étudiées sont exposées en moyenne, à l'extérieur, à ces concentrations. En réalité, les populations se déplacent et ne sont pas exposées en permanence à ces concentrations. Il est difficile de connaître le sens d'influence de cette hypothèse, mais la concentration médiane est du même ordre de grandeur que les concentrations qui ont pu être mesurées dans des études précédentes en France (Ineris, 2001⁵⁸ ; Ineris, 2002⁵⁹ ; ORS, 2005⁶⁰ ; InVS, 2006⁶¹ ; Airparif, 2007⁶²).

Concentrations dans les poussières du sol à l'extérieur :

Les concentrations dans les poussières à l'extérieur n'ont pas été mesurées lors des campagnes réalisées à Chenôve. Il n'a pas été retrouvé de données sur les concentrations en poussières à l'extérieur dans la littérature, même à l'échelle internationale. En l'absence de telles données, il est proposé d'utiliser les concentrations dans les sols, disponibles dans la littérature (IPCS-Inchem et INSERM), mais pour quelques composés seulement (γ -HCH, pentachlorophénol et dioxines et furanes). Les études sources sont très hétérogènes (date de publication, caractéristiques des sols, profondeur des sols...) et les valeurs renseignées peu caractérisées dans les synthèses de la littérature consultées. Le sens d'influence de cette hypothèse sur les résultats n'est pas connu et ne peut pas être appréhendé.

Il n'a pas pu être recueilli de données pour l' α -HCH, le β -HCH, l'aldrine et la dieldrine et les tri et tétra chlorophénols.

Concentrations dans l'air des milieux intérieurs autres que l'école :

- Les concentrations en pesticides dans l'air des milieux intérieurs autres que l'école ont été assimilées aux concentrations dans les logements en référence à l'étude française la plus fournie et la plus récente pour les milieux intérieurs (Bouvier, 2005). Parmi les composés étudiés, elle fournit des valeurs pour α -HCH et γ -HCH. Le seul paramètre de position centrale publié est la médiane. La valeur de la médiane sera donc utilisée pour l'évaluation des risques sanitaires. Les concentrations en aldrine et dieldrine sont inférieures à la limite de quantification, aussi il leur a été attribué la valeur de la limite de quantification dans une hypothèse majorante. Les autres composés n'étaient pas traités dans ce travail. Des concentrations en pentachlorophénol ont été recueillies dans une étude du comité départemental d'habitat et d'aménagement rural Nord-Pas-de-Calais(2006). Il a été utilisé la médiane de 4 valeurs.
- Pour les dioxines et furanes, il n'a pas été retrouvé de données françaises de concentrations dans l'air intérieur. Les valeurs utilisées dans l'évaluation des risques sanitaires s'appuient sur la médiane de 11 valeurs d'une publication allemande (Von Manikowsky S. *et al.*, 1998)⁶³.

Concentrations dans les poussières des milieux intérieurs autres que l'école :

Dans le cadre de la recherche des données disponibles en France, deux types de de résultats ont été trouvés :

1/ une série de 9 résultats pour trois composés (lindane et α -HCH et dieldrine) obtenus dans les logements de la région Nord dans le cadre d'une étude menée par l'Ineris (2001)⁶⁴ avec l'aspirateur HVS3.

2/ trois résultats pour 2 composés (lindane et α -HCH) obtenus dans le cadre de l'étude de Bouvier pour des poussières prélevées avec des lingettes d'isopropanol (exprimés en masse par m² et non en masse par masse).

Face au manque de recul et de représentativité de ces données françaises peu nombreuses, les résultats d'une étude allemande ont été préférés en faisant l'hypothèse qu'il n'y avait pas de différence entre les poussières des habitations allemandes et françaises. Il s'agit d'une étude allemande menée dans 741 logements (Müssig-Zufika M. *et al.*, 2008)⁶⁵. Les prélèvements de poussières ont été obtenus par la collecte des sacs des aspirateurs domestiques des participants. Les poussières ont été récupérées et analysées. Par ailleurs, ces résultats sont du même ordre de grandeur que les données françaises disponibles.

Il n'a pas pu être recueilli de données pour le β -HCH, les tri- et tétrachlorophénols et les dioxines et furanes.

Doses journalières d'exposition par l'alimentation :

Pour calculer les doses journalières d'exposition par l'alimentation, il est nécessaire de disposer d'une part de connaissances sur les habitudes de consommation des personnes étudiées et d'autre part des niveaux de contamination des aliments en composés étudiés. Les quantités d'aliments consommées par les français sont connues grâce à 2 publications : l'enquête INCA pour les adultes et les enfants de plus de 3 ans et l'étude Alliance-SOFRES-CHU/Dijon 1997 pour les enfants de moins de 3 ans. Par contre, les concentrations en pesticides dans les aliments sont en cours d'étude en France (AFSSA, prévu 2010) et ne sont pas encore disponibles pour cette étude. Les seules informations qui ont été recueillies sont donc directement des doses journalières d'exposition, issues de la littérature internationale, donc ni spécifiques des habitudes de consommation locales ou françaises, ni des niveaux actuels de contamination des aliments français. Les études princeps citées dans les synthèses toxicologiques (IPCS-Inchem, HSDB) sont hétérogènes quant au pays, à la date de publication, aux mesures réalisées... Les valeurs citées ne sont pas caractérisées. Il a ainsi pu être obtenu des données pour le γ -HCH, le pentachlorophénol, l'aldrine et la dieldrine dans les monographies IPCS-Inchem et pour le α -HCH dans HSDB. On ne peut pas appréhender le sens de l'influence sur les résultats de la non spécificité de la source de données.

Pour les dioxines et furanes, l'AFSSA renseigne des doses journalières d'exposition aux dioxines et furanes par l'alimentation en France. Il a été utilisé les doses journalières d'exposition par l'alimentation des enfants, ce qui majore les doses journalières d'exposition par l'alimentation pour les adultes.

Seuls les tri- et tétrachlorophénols n'ont pas pu être renseignés.

3.4.3 Estimation des doses d'exposition

Les doses d'exposition ont été calculées pour chacune des 3 voies d'exposition identifiées (voie respiratoire, voie orale et voie cutanée) en distinguant les doses liées à l'exposition dans le groupe scolaire des doses liées à l'exposition aux milieux autres que l'intérieur de l'école. Certaines de ces doses sont parcellaires car il n'a pas pu être recueilli d'estimation des concentrations de l'ensemble des milieux d'exposition pour tous les composés étudiés.

3.4.3.1 Equations des doses d'exposition

3.4.3.1.1 Exposition par voie respiratoire

- dans le groupe scolaire des Bourdenières

$$DJE_{r_ecole} = \frac{(C_{air_ecole} \times F_{ecole} + C_{air_cantine} \times F_{cantine}) \times V_{resp}}{P} \quad \text{Équation 2}$$

Avec :

- DJE_{r_ecole} : Dose journalière d'exposition par voie respiratoire dans l'école ($ng.kg^{-1}.j^{-1}$)
- C_{air_ecole} : Concentration dans l'air intérieur des salles de classes ($ng.m^{-3}$)
- $C_{air_cantine}$: Concentration dans l'air intérieur de la cantine ($ng.m^{-3}$)
- F_{ecole} : Fraction de temps passée à l'intérieur des salles de classes (-)
- $F_{cantine}$: Fraction de temps passée à l'intérieur de la cantine (-)
- V_{resp} : Volume respiratoire ($m^3.j^{-1}$)
- P : Poids (kg)

- dans les milieux autres que le groupe scolaire des Bourdenières

$$DJE_{r_autresm} = \frac{(C_{air_autres_int} \times F_{autres_int} + C_{air_ext} \times F_{ext}) \times V_{resp}}{P} \quad \text{Équation 3}$$

Avec :

- $DJE_{r_autresm}$: Dose journalière d'exposition par voie respiratoire dans les milieux autres que l'école ($ng.kg^{-1}.j^{-1}$)
- $C_{air_autres_int}$: Concentration dans l'air intérieur des milieux intérieurs autres que l'école ($ng.m^{-3}$)
- C_{air_ext} : Concentration dans l'air extérieur ($ng.m^{-3}$)
- F_{autres_int} : Fraction de temps passée dans les milieux intérieurs autres que l'école (-)
- F_{ext} : Fraction de temps passée à l'extérieur (-)
- V_{resp} : Volume respiratoire ($m^3.j^{-1}$)
- P : Poids (kg)

3.4.3.1.2 Exposition par voie orale

- dans le groupe scolaire des Bourdenières

$$DJE_{d_ecole} = \frac{C_{p_ecole} \times Q_{p_ecole} + C_{p_cantine} \times Q_{p_cantine}}{P \times FC} \quad \text{Équation 4}$$

Avec :

- DJE_{d_ecole} : Dose journalière d'exposition par voie digestive dans l'école ($ng.kg^{-1}.j^{-1}$)
- C_{p_ecole} : Concentration dans les poussières des salles de classes ($ng.kg^{-1}$)
- $C_{p_cantine}$: Concentration dans les poussières de la cantine ($ng.kg^{-1}$)
- Q_{p_ecole} : Quantité de sol et poussières ingérées dans l'école ($mg.j^{-1}$)
- $Q_{p_cantine}$: Quantité de sol et poussières ingérées dans la cantine ($mg.j^{-1}$)
- P : Poids (kg)
- FC : Facteur de conversion = 1.10^6 ($mg.kg^{-1}$)

Les doses obtenues par exposition par voie orale dans le groupe scolaire des Bourdenières sont entachées d'incertitudes liées aux incertitudes sur la fiabilité des mesures de pesticides dans les poussières.

- dans les milieux autres que le groupe scolaire des Bourdenières

$$DJE_{d_autresm} = \frac{C_{p_autres_int} \times Q_{p_autres_int} + C_{p_ext} \times Q_{p_ext}}{P \times FC} + DJE_{alim} \quad \text{Équation 5}$$

Avec :

- $DJE_{d_autresm}$: Dose journalière d'exposition par voie digestive dans les milieux autres que l'école ($ng.kg^{-1}.j^{-1}$)
- $C_{p_autres_int}$: Concentration dans les poussières des milieux intérieurs autres que l'école ($ng.kg^{-1}$)
- C_{p_ext} : Concentration dans les poussières à l'extérieur ($ng.kg^{-1}$)
- $Q_{p_autres_int}$: Quantité de sol et poussières ingérées dans les milieux intérieurs autres que l'école ($mg.j^{-1}$)
- Q_{p_ext} : Quantité de sol et poussières ingérées à l'extérieur ($mg.j^{-1}$)
- DJE_{alim} : Dose journalière d'exposition par l'alimentation ($ng.kg^{-1}.j^{-1}$)
- P : Poids (kg)
- FC : Facteur de conversion = 1.10^6 ($mg.kg^{-1}$)

3.4.3.1.3 Exposition par voie cutanée

- dans le groupe scolaire des Bourdenières

$$DJE_{c_ecole} = \frac{(C_{p_ecole} \times F_{ecole} + C_{p_cantine} \times F_{cantine}) \times S \times F_{sol_peau} \times F_{evt}}{P \times FC} \quad \text{Équation 6}$$

Avec :

- DJE_{c_ecole} : Dose journalière d'exposition par voie cutanée dans l'école ($ng.kg^{-1}.j^{-1}$)
- C_{p_ecole} : Concentration dans les poussières des salles de classes ($ng.kg^{-1}$)
- $C_{p_cantine}$: Concentration dans les poussières de la cantine ($ng.kg^{-1}$)
- F_{ecole} : Fraction de temps passée à l'intérieur des salles de l'école (-)
- $F_{cantine}$: Fraction de temps passée à l'intérieur de la cantine (-)
- S : Surface de peau de contact (cm^2)
- F_{sol_peau} : Facteur d'adhérence sol-peau ($mg.cm^{-2}.évènement^{-1}$)
- F_{evt} : Fréquence de l'évènement ($évènement.j^{-1}$), valeur égale à 1 par défaut (EPA, 2004)⁵²
- P : Poids (kg)
- FC : Facteur de conversion = 1.10^6 ($mg.kg^{-1}$)

- dans les milieux autres que le groupe scolaire des Bourdenières

$$DJE_{c_autresm} = \frac{(C_{p_autres_int} \times F_{autres_int} + C_{p_ext} \times F_{ext}) \times S \times F_{sol_peau} \times F_{evt}}{P \times FC} \quad \text{Équation 7}$$

Avec :

- $DJE_{c_autresm}$: Dose journalière d'exposition par voie cutanée dans les milieux autres que l'école ($ng.kg^{-1}.j^{-1}$)
- $C_{p_autres_int}$: Concentration dans les poussières des milieux intérieurs autres que l'école ($ng.kg^{-1}$)
- C_{p_ext} : Concentration dans les poussières à l'extérieur ($ng.kg^{-1}$)
- F_{autres_int} : Fraction de temps passée dans les milieux intérieurs autres que l'école (-)
- F_{ext} : Fraction de temps passée à l'extérieur (-)
- S : Surface de peau de contact (cm^2)
- F_{sol_peau} : Facteur d'adhérence sol-peau ($mg.cm^{-2}.évènement^{-1}$)
- F_{evt} : Fréquence de l'évènement ($évènement.j^{-1}$), valeur égale à 1 par défaut (EPA, 2004)⁵²
- P : Poids (kg)
- FC : Facteur de conversion = 1.10^6 ($mg.kg^{-1}$)

3.4.3.2 Equations des doses internes

Pour les composés étudiés, il n'existe pas de VTR à seuil spécifiques pour les voies respiratoires et cutanées.

Les données toxicologiques consultées n'ont pas permis d'écarter la possibilité d'effets similaires par exposition respiratoire ou cutanée à ceux rencontrés par exposition orale,

Dans ces conditions, le CST a préconisé de caractériser, autant que possible, les risques respiratoires et cutanés étant donné que la situation avait été révélée initialement dans l'air intérieur et les poussières.

De ce fait, pour chaque composé, une VTR interne a été calculée à partir de la VTR externe orale.

En conséquence, toutes les voies d'exposition ont été prises en compte en calculant une dose journalière d'exposition interne (prenant en compte les expositions orale, cutanée et respiratoire et les facteurs d'absorption respectifs à chacune de ces voies) :

Pour la voie respiratoire : $D_{Ir} = D_{JEr} \times T_{Ar}$

Équation 8

Pour la voie digestive : $D_{Id} = D_{JEd} \times T_{Ad}$

Équation 9

Pour la voie cutanée : $D_{Ic} = D_{JEc} \times T_{Ac}$

Équation 10

Avec :

- D_{Ir} : Dose interne respiratoire (école ou milieux autres que l'école) ($\text{ng.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$)
- D_{Id} : Dose interne digestive (école ou milieux autres que l'école) ($\text{ng.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$)
- D_{Ic} : Dose interne cutanée (école ou milieux autres que l'école) ($\text{ng.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$)
- D_{JEr} : Dose d'exposition respiratoire (école ou milieux autres que l'école) ($\text{ng.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$)
- D_{JEd} : Dose d'exposition digestive (école ou milieux autres que l'école) ($\text{ng.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$)
- D_{JEc} : Dose d'exposition cutanée (école ou milieux autres que l'école) ($\text{ng.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$)
- T_{Ar} : Taux d'absorption respiratoire (-)
- T_{Ad} : Taux d'absorption digestive (-)
- T_{Ac} : Taux d'absorption cutanée (-)

Le Tableau 24 présente les valeurs des taux d'absorption des composés étudiés pour chacune des voies d'exposition. En l'absence de source de données, dans une hypothèse majorante, les taux d'absorption respiratoire et digestif ont été fixés à 1 (valeur maximum). Il est à noter que l'Ineris (2005)⁶⁶ propose un taux d'absorption respiratoire de 0,8 pour le pentachlorophénol, mais étant donné qu'il n'a pas pu être retrouvé la source de cette information, les membres du CST ont préféré lui attribuer la même valeur majorante de 1 que pour les autres composés.

Les taux d'absorption cutanée ont été renseignés à partir de l'EPA (2004)⁵² qui fournit des valeurs spécifiques pour le γ -HCH, le pentachlorophénol et les dioxines et furanes. Pour les autres composés il a été utilisé le taux d'absorption cutanée proposé par défaut par l'EPA (2004)⁵² de 10 %.

Tableau 24 : Taux d'absorption des composés étudiés pour les 3 voies d'exposition

Voie d'exposition	α -HCH	β -HCH	γ -HCH	tri- et tetra-chlorophénol	penta-chlorophénol	aldrine	dieldrine	dioxines
orale (-)	1	1	1	1	1	1	1	1
respiratoire (-)	1	1	1	1	1	1	1	1
cutanée (-)	0,1	0,1	0,04	0,1	0,25	0,1	0,1	0,03

3.4.3.3 Résultats et discussions

Le Tableau 25, le Tableau 26, le Tableau 27 et le Tableau 28 présentent les résultats des doses internes à partir des concentrations maximales relevées dans l'air et dans les poussières de l'école en distinguant les composés pour lesquels l'ensemble des milieux d'exposition autres que l'école a été renseigné et ceux pour lesquels une ou plusieurs concentrations sont manquantes.

Pour tous les composés, les doses ont été calculées à partir des mesures obtenues avec la technique des lingettes et à partir des mesures obtenues avec l'aspirateur.

Tableau 25 : Doses internes maximales dont l'ensemble des milieux d'exposition est renseigné. Concentrations dans les poussières calculées avec les mesures lingettes.

Composés	Doses (ng.kg-1.j-1)	3 ans	4 ans	5 ans	6 ans	7 ans	8 ans	9 ans	10 ans	11 ans	12 ans	enseignant maternelle	enseignant élémentaire	ATSEM	agent d'entretien maternelle	agent d'entretien élémentaire	Part de la quantification	
γ-HCH	Voie respiratoire :	3,2	2,7	2,4	4,3	4,3	3,8	3,4	3,1	3,0	2,7	0,9	2,0	1,0	0,8	1,6		
	- voie respiratoire école	1,4	1,2	1,1	3,0	3,2	2,8	2,5	2,3	2,2	2,0	0,4	1,6	0,6	0,3	1,1		
	- voie respiratoire autres	1,7	1,5	1,3	1,2	1,1	1,0	0,9	0,8	0,8	0,7	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	+	
	Voie digestive	9,1	8,3	7,7	11,9	7,6	7,0	6,6	6,3	5,8	5,5	3,8	5,1	4,1	3,6	4,5		
	- voie digestive école	6,1	5,3	4,7	9,0	4,7	4,1	3,7	3,4	3,0	2,7	1,0	2,3	1,3	0,7	1,7		
	- voie digestive autres	3,0	3,0	3,0	3,0	2,9	2,9	2,9	2,9	2,8	2,8	2,8	2,8	2,8	2,8	2,8	+	
	Voie cutanée	1,4	1,2	1,1	2,0	2,1	1,9	1,7	1,6	1,4	1,2	1,2	0,3	0,7	0,4	0,2	0,5	
	- voie cutanée école	1,4	1,2	1,0	2,0	2,1	1,9	1,7	1,5	1,3	1,2	1,2	0,3	0,7	0,4	0,2	0,5	
	- voie cutanée autres	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	+
pentachlorophénol	Voie respiratoire :	1,8	1,6	1,4	1,0	0,9	0,8	0,7	0,7	0,7	0,6	0,5	0,4	0,6	0,5	0,4		
	- voie respiratoire école	0,7	0,6	0,5	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1	0,2	0,1	0,3	0,2	0,1		
	- voie respiratoire autres	1,1	1,0	0,9	0,8	0,7	0,6	0,6	0,5	0,5	0,4	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	+	
	Voie digestive	17,8	17,3	17,0	15,6	14,9	14,9	14,8	14,8	14,7	14,7	14,8	14,6	14,9	14,7	14,5		
	- voie digestive école	2,5	2,2	1,9	0,7	0,4	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2	0,4	0,2	0,5	0,3	0,1		
	- voie digestive autres	15,3	15,2	15,1	15,0	14,6	14,5	14,5	14,5	14,5	14,5	14,4	14,4	14,4	14,4	14,4	+	
	Voie cutanée	4,9	4,2	3,7	1,9	1,8	1,6	1,4	1,3	1,2	1,0	1,1	0,5	1,3	0,9	0,5		
	- voie cutanée école	3,5	3,0	2,7	0,9	1,0	0,9	0,8	0,7	0,6	0,6	0,8	0,3	1,1	0,6	0,2		
	- voie cutanée autres	1,4	1,2	1,1	1,0	0,8	0,7	0,7	0,6	0,5	0,5	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	+	

Tableau 26 : Doses internes maximales dont l'ensemble des milieux d'exposition est renseigné. Concentrations dans les poussières calculées avec les mesures de l'aspirateur.

Composés	Doses (ng.kg-1.j-1)	3 ans	4 ans	5 ans	6 ans	7 ans	8 ans	9 ans	10 ans	11 ans	12 ans	enseignant maternelle	enseignant élémentaire	ATSEM	agent d'entretien maternelle	agent d'entretien élémentaire	Part de la quantification	
γ-HCH	Voie respiratoire :	3,2	2,7	2,4	4,3	4,3	3,8	3,4	3,1	3,0	2,7	0,9	2,0	1,0	0,8	1,6		
	- voie respiratoire école	1,4	1,2	1,1	3,0	3,2	2,8	2,5	2,3	2,2	2,0	0,4	1,6	0,6	0,3	1,1		
	- voie respiratoire autres	1,7	1,5	1,3	1,2	1,1	1,0	0,9	0,8	0,8	0,7	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	+	
	Voie digestive	3,3	3,2	3,2	3,3	3,0	3,0	3,0	3,0	2,9	2,9	2,9	2,9	2,9	2,9	2,9		
	- voie digestive école	0,2	0,2	0,2	0,3	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,0	0,1	0,0	0,0	0,1	
	- voie digestive autres	3,0	3,0	3,0	3,0	2,9	2,9	2,9	2,9	2,8	2,8	2,8	2,8	2,8	2,8	2,8	2,8	+
	Voie cutanée	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	
	- voie cutanée école	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	
	- voie cutanée autres	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	+
pentachlorophénol	Voie respiratoire :	1,8	1,6	1,4	1,0	0,9	0,8	0,7	0,7	0,7	0,6	0,5	0,4	0,6	0,5	0,4		
	- voie respiratoire école	0,7	0,6	0,5	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1	0,2	0,1	0,3	0,2	0,1		
	- voie respiratoire autres	1,1	1,0	0,9	0,8	0,7	0,6	0,6	0,5	0,5	0,4	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	+	
	Voie digestive	16,4	16,1	15,9	15,1	14,7	14,6	14,6	14,6	14,5	14,5	14,6	14,4	14,6	14,5	14,4		
	- voie digestive école	1,1	1,0	0,9	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,0	0,0	0,2	0,0	0,2	0,1	0,0		
	- voie digestive autres	15,3	15,2	15,1	15,0	14,6	14,5	14,5	14,5	14,5	14,5	14,4	14,4	14,4	14,4	14,4	+	
	Voie cutanée	3,0	2,6	2,3	1,2	1,0	0,9	0,8	0,7	0,6	0,6	0,6	0,2	0,7	0,5	0,3		
	- voie cutanée école	1,6	1,4	1,2	0,2	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,4	0,0	0,3	0,0		
	- voie cutanée autres	1,4	1,2	1,1	1,0	0,8	0,7	0,7	0,6	0,5	0,5	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	+	

Légende :

 Voie et milieu (école ou milieux autres que l'école) pour lesquels la dose est la plus élevée

Part de la quantification = Indication du nombre de milieux dont les concentrations sont renseignées dans les équations :

+	Part maximale de la quantification : Toutes les concentrations ont été renseignées
-	Un milieu n'a pas été renseigné
--	Deux milieux n'ont pas été renseignés sur trois
---	Trois milieux n'ont pas été renseignés sur trois

Tableau 27 : Doses internes maximales dont un ou plusieurs milieux d'exposition ne sont pas renseignés. Concentrations dans les poussières calculées avec les mesures lingettes.

Composés	Doses (ng.kg-1.j-1)	3 ans	4 ans	5 ans	6 ans	7 ans	8 ans	9 ans	10 ans	11 ans	12 ans	enseignant	enseignant	ATSEM	agent d'entretien	agent d'entretien	Part de la	
α-HCH	Voie respiratoire :	5,5	4,8	4,2	5,7	6,0	5,3	4,7	4,4	4,2	3,8	1,9	2,9	2,4	1,4	2,1		
	- voie respiratoire école	5,3	4,6	4,1	5,6	5,9	5,2	4,7	4,3	4,2	3,7	1,9	2,9	2,4	1,4	2,1		
	- voie respiratoire autres	1,2E-01	1,1E-01	9,6E-02	8,9E-02	7,8E-02	6,8E-02	6,1E-02	5,7E-02	5,5E-02	4,9E-02	3,0E-02	2,9E-02	2,8E-02	3,1E-02	3,1E-02	+	
	Voie digestive	11,2	10,1	9,2	18,6	11,0	10,0	9,3	8,8	8,0	7,4	4,1	6,8	4,4	5,6	3,7	5,6	
	- voie digestive école	8,5	7,4	6,5	15,9	8,3	7,3	6,6	6,1	5,3	4,7	1,4	4,1	1,7	1,0	2,9		
	- voie digestive autres	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7	-
	Voie cutanée	4,8	4,1	3,7	8,9	9,3	8,2	7,4	6,8	5,9	5,3	1,1	3,2	1,4	0,8	2,3		
	- voie cutanée école	4,8	4,1	3,7	8,9	9,3	8,2	7,4	6,8	5,9	5,3	1,1	3,2	1,4	0,8	2,3		
	- voie cutanée autres	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	-
	β-HCH	Voie respiratoire :	0,3	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	
- voie respiratoire école		0,3	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1		
- voie respiratoire autres		5,3E-03	4,6E-03	4,1E-03	3,8E-03	3,4E-03	3,0E-03	2,7E-03	2,4E-03	2,4E-03	2,1E-03	7,0E-04	7,0E-04	7,0E-04	7,0E-04	7,0E-04	-	
Voie digestive		8,6	7,8	7,2	10,1	6,6	6,1	5,8	5,5	5,2	4,9	3,7	4,6	4,0	3,4	4,1		
- voie digestive école		5,9	5,1	4,5	7,4	3,9	3,4	3,1	2,8	2,5	2,2	1,0	1,9	1,3	0,7	1,4		
- voie digestive autres		2,7	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7	--
Voie cutanée		3,3	2,9	2,5	4,1	4,4	3,8	3,4	3,2	2,8	2,5	0,8	1,5	1,0	0,6	1,1		
- voie cutanée école		3,3	2,9	2,5	4,1	4,4	3,8	3,4	3,2	2,8	2,5	0,8	1,5	1,0	0,6	1,1		
- voie cutanée autres		0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	--
tri-tetra-CP		Voie respiratoire :	3,0	2,7	2,4	0,8	0,8	0,7	0,6	0,6	0,6	0,5	1,1	0,4	1,4	0,8	0,3	
	- voie respiratoire école	3,0	2,6	2,3	0,8	0,8	0,7	0,6	0,6	0,6	0,5	1,1	0,4	1,4	0,8	0,3		
	- voie respiratoire autres	4,1E-02	3,5E-02	3,1E-02	2,9E-02	2,6E-02	2,3E-02	2,0E-02	1,9E-02	1,8E-02	1,6E-02	5,4E-03	5,4E-03	5,4E-03	5,4E-03	5,4E-03	-	
	Voie digestive	2,2	1,9	1,7	0,8	0,4	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,4	0,2	0,3	0,3	0,3	0,1	
	- voie digestive école	2,2	1,9	1,7	0,8	0,4	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,4	0,2	0,5	0,3	0,1		
	- voie digestive autres	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	---
	Voie cutanée	1,2	1,1	1,0	0,4	0,4	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,3	0,1	0,4	0,2	0,1		
	- voie cutanée école	1,2	1,1	1,0	0,4	0,4	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,3	0,1	0,4	0,2	0,1		
	- voie cutanée autres	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	---
	aldrine	Voie respiratoire :	0,5	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,3	0,3	0,3	0,3	0,1	0,2	0,2	0,1	0,1	
- voie respiratoire école		2,4E-01	2,1E-01	1,9E-01	2,4E-01	2,5E-01	2,2E-01	2,0E-01	1,8E-01	1,8E-01	1,6E-01	7,7E-02	1,2E-01	9,8E-02	5,7E-02	8,5E-02		
- voie respiratoire autres		2,4E-01	2,1E-01	1,9E-01	1,7E-01	1,5E-01	1,3E-01	1,2E-01	1,1E-01	1,1E-01	9,6E-02	5,8E-02	5,8E-02	5,8E-02	6,2E-02	6,2E-02	+	
Voie digestive		2,8E-01	2,4E-01	2,1E-01	3,0E-01	1,5E-01	1,3E-01	1,2E-01	1,1E-01	9,7E-02	8,6E-02	3,6E-02	6,5E-02	4,6E-02	2,6E-02	4,7E-02		
- voie digestive école		2,8E-01	2,4E-01	2,1E-01	3,0E-01	1,5E-01	1,3E-01	1,2E-01	1,1E-01	9,7E-02	8,6E-02	3,6E-02	6,5E-02	4,6E-02	2,6E-02	4,7E-02		
- voie digestive autres		0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	-	
milieux		0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	-
Voie cutanée		1,6E-01	1,4E-01	1,2E-01	1,7E-01	1,7E-01	1,5E-01	1,3E-01	1,2E-01	1,1E-01	9,6E-02	2,9E-02	5,2E-02	3,7E-02	2,1E-02	3,7E-02		
- voie cutanée école		1,6E-01	1,4E-01	1,2E-01	1,7E-01	1,7E-01	1,5E-01	1,3E-01	1,2E-01	1,1E-01	9,6E-02	2,9E-02	5,2E-02	3,7E-02	2,1E-02	3,7E-02		
- voie cutanée autres		0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	-
dieldrine	Voie respiratoire :	0,5	0,4	0,4	0,6	0,6	0,5	0,5	0,4	0,4	0,4	0,1	0,3	0,2	0,1	0,2		
	- voie respiratoire école	0,3	0,2	0,2	0,4	0,4	0,4	0,3	0,3	0,3	0,3	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1		
	- voie respiratoire autres	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	+	
	Voie digestive	10,5	10,4	10,4	10,5	10,2	10,2	10,2	10,2	10,2	10,1	10,1	10,1	10,1	10,0	10,1		
	- voie digestive école	0,5	0,4	0,4	0,5	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	4,8E-02	0,1		
	- voie digestive autres	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	-	
	milieux	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	-
	Voie cutanée	2,7E-01	2,3E-01	2,1E-01	2,7E-01	2,8E-01	2,5E-01	2,2E-01	2,0E-01	1,8E-01	1,6E-01	5,2E-02	8,6E-02	6,7E-02	3,9E-02	6,2E-02		
	- voie cutanée école	2,7E-01	2,3E-01	2,1E-01	2,7E-01	2,8E-01	2,5E-01	2,2E-01	2,0E-01	1,8E-01	1,6E-01	5,2E-02	8,6E-02	6,7E-02	3,9E-02	6,2E-02		
	- voie cutanée autres	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	-
dioxines et furanes	Voie respiratoire :	2,7E-04	2,4E-04	2,1E-04	2,1E-04	1,9E-04	1,7E-04	1,5E-04	1,4E-04	1,3E-04	1,2E-04	6,4E-05	7,4E-05	6,1E-05	6,7E-05	7,5E-05		
	- voie respiratoire école	5,8E-06	5,0E-06	4,5E-06	2,3E-05	2,4E-05	2,1E-05	1,9E-05	1,8E-05	1,7E-05	1,5E-05	1,6E-06	1,2E-05	2,1E-06	1,2E-06	8,6E-06		
	- voie respiratoire autres	2,7E-04	2,3E-04	2,1E-04	1,9E-04	1,7E-04	1,5E-04	1,3E-04	1,2E-04	1,2E-04	1,0E-04	6,3E-05	6,2E-05	5,9E-05	6,6E-05	6,6E-05	+	
	Voie digestive	1,2E-03	1,1E-03	1,1E-03	1,1E-03	9,4E-04	9,2E-04	9,1E-04	9,0E-04	8,9E-04	8,8E-04	8,6E-04	8,6E-04	8,7E-04	8,4E-04	8,4E-04		
	- voie digestive école	3,7E-04	3,2E-04	2,9E-04	2,6E-04	1,3E-04	1,2E-04	1,0E-04	9,6E-05	8,4E-05	7,5E-05	5,8E-05	5,9E-05	7,4E-05	4,3E-05	4,3E-05		
	- voie digestive autres	8,1E-04	8,1E-04	8,1E-04	8,1E-04	8,0E-04	8,0E-04	8,0E-04	8,0E-04	8,0E-04	-							
	milieux	8,1E-04	8,1E-04	8,1E-04	8,1E-04	8,0E-04	8,0E-04	8,0E-04	8,0E-04	8,0E-04	8,0E-04	-						
	Voie cutanée	6,5E-05	5,7E-05	5,0E-05	4,5E-05	4,6E-05	4,0E-05	3,6E-05	3,3E-05	2,9E-05	2,6E-05	1,4E-05	1,4E-05	1,8E-05	1,0E-05	1,0E-05		
	- voie cutanée école	6,3E-05	5,5E-05	4,8E-05	4,3E-05	4,4E-05	3,9E-05	3,5E-05	3,2E-05	2,8E-05	2,5E-05	1,4E-05	1,4E-05	1,8E-05	1,0E-05	1,0E-05		
	- voie cutanée autres	2,4E-06	2,1E-06	1,9E-06	1,7E-06	1,5E-06	1,3E-06	1,2E-06	1,1E-06	9,4E-07	8,4E-07	2,2E-07	2,2E-07	2,2E-07	2,2E-07	2,2E-07	-	
milieux	2,4E-06	2,1E-06	1,9E-06	1,7E-06	1,5E-06	1,3E-06	1,2E-06	1,1E-06	9,4E-07	8,4E-07	2,2E-07	2,2E-07	2,2E-07	2,2E-07	2,2E-07	2,2E-07	-	

Tableau 28 : Doses internes maximales dont un ou plusieurs milieux d'exposition ne sont pas renseignés. . Concentrations dans les poussières calculées avec les mesures de l'aspirateur.

Composés	Doses (ng.kg-1.j-1)	3 ans	4 ans	5 ans	6 ans	7 ans	8 ans	9 ans	10 ans	11 ans	12 ans	enseignant maternelle	enseignant élémentaire	ATSEM	agent d'entretien maternelle	agent d'entretien élémentaire	Part de la quantification	
α-HCH	Voie respiratoire :	5,5	4,8	4,2	5,7	6,0	5,3	4,7	4,4	4,2	3,8	1,9	2,9	2,4	1,4	2,1		
	- voie respiratoire école	5,3	4,6	4,1	5,6	5,9	5,2	4,7	4,3	4,2	3,7	1,9	2,9	2,4	1,4	2,1		
	- voie respiratoire autres	1,2E-01	1,1E-01	9,6E-02	8,9E-02	7,8E-02	6,8E-02	6,1E-02	5,7E-02	5,5E-02	4,9E-02	3,0E-02	2,9E-02	2,8E-02	3,1E-02	3,1E-02	+	
	Voie digestive	3,2	3,1	3,1	3,2	2,9	2,9	2,9	2,9	2,9	2,8	2,8	2,8	2,8	2,8	2,8	2,8	
	- voie digestive école	0,5	0,4	0,4	0,5	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	
	- voie digestive autres m	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7	-
	Voie cutanée	2,7E-01	2,3E-01	2,1E-01	2,6E-01	2,7E-01	2,4E-01	2,1E-01	2,0E-01	1,7E-01	1,5E-01	6,5E-02	9,4E-02	8,3E-02	4,8E-02	6,7E-02	6,7E-02	
	- voie cutanée école	2,7E-01	2,3E-01	2,1E-01	2,6E-01	2,7E-01	2,4E-01	2,1E-01	2,0E-01	1,7E-01	1,5E-01	6,5E-02	9,4E-02	8,3E-02	4,8E-02	6,7E-02	6,7E-02	
- voie cutanée autres mi	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	-	
β-HCH	Voie respiratoire :	2,7E-01	2,4E-01	2,1E-01	1,8E-01	1,8E-01	1,6E-01	1,4E-01	1,3E-01	1,3E-01	1,1E-01	8,7E-02	7,9E-02	1,1E-01	6,4E-02	5,7E-02		
	- voie respiratoire école	2,6E-01	2,3E-01	2,0E-01	1,7E-01	1,8E-01	1,6E-01	1,4E-01	1,3E-01	1,2E-01	1,1E-01	8,6E-02	7,9E-02	1,1E-01	6,4E-02	5,7E-02		
	- voie respiratoire autres	5,3E-03	4,6E-03	4,1E-03	3,8E-03	3,4E-03	3,0E-03	2,7E-03	2,4E-03	2,4E-03	2,1E-03	7,0E-04	7,0E-04	7,0E-04	7,0E-04	7,0E-04	-	
	Voie digestive	3,0	3,0	3,0	3,0	2,9	2,9	2,8	2,8	2,8	2,8	2,8	2,8	2,8	2,7	2,8	2,8	
	- voie digestive école	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,0	0,1	0,1	
	- voie digestive autres m	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7	--
	Voie cutanée	2,0E-01	1,7E-01	1,5E-01	1,9E-01	2,0E-01	1,8E-01	1,6E-01	1,5E-01	1,3E-01	1,1E-01	4,6E-02	6,9E-02	5,9E-02	3,4E-02	5,0E-02	5,0E-02	
	- voie cutanée école	2,0E-01	1,7E-01	1,5E-01	1,9E-01	2,0E-01	1,8E-01	1,6E-01	1,5E-01	1,3E-01	1,1E-01	4,6E-02	6,9E-02	5,9E-02	3,4E-02	5,0E-02	5,0E-02	
- voie cutanée autres mi	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	--	
tri-tetra-CP	Voie respiratoire :	3,0	2,7	2,4	0,8	0,8	0,7	0,6	0,6	0,6	0,5	1,1	0,4	1,4	0,8	0,3		
	- voie respiratoire école	3,0	2,6	2,3	0,8	0,8	0,7	0,6	0,6	0,6	0,5	1,1	0,4	1,4	0,8	0,3		
	- voie respiratoire autres milieux	4,1E-02	3,5E-02	3,1E-02	2,9E-02	2,6E-02	2,3E-02	2,0E-02	1,9E-02	1,8E-02	1,6E-02	5,4E-03	5,4E-03	5,4E-03	5,4E-03	5,4E-03	-	
	Voie digestive	1,1	0,9	0,8	0,3	1,6E-01	1,4E-01	1,3E-01	1,2E-01	1,0E-01	9,2E-02	1,7E-01	6,7E-02	2,2E-01	1,3E-01	4,8E-02	4,8E-02	
	- voie digestive école	1,1	0,9	0,8	0,3	1,6E-01	1,4E-01	1,3E-01	1,2E-01	1,0E-01	9,2E-02	1,7E-01	6,7E-02	2,2E-01	1,3E-01	4,8E-02	4,8E-02	
	- voie digestive autres milieux	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	---										
	Voie cutanée	6,1E-01	5,3E-01	4,7E-01	1,8E-01	1,8E-01	1,6E-01	1,4E-01	1,3E-01	1,2E-01	1,0E-01	1,4E-01	5,3E-02	1,8E-01	1,0E-01	3,8E-02	3,8E-02	
	- voie cutanée école	6,1E-01	5,3E-01	4,7E-01	1,8E-01	1,8E-01	1,6E-01	1,4E-01	1,3E-01	1,2E-01	1,0E-01	1,4E-01	5,3E-02	1,8E-01	1,0E-01	3,8E-02	3,8E-02	
- voie cutanée autres milieux	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	---	
aldrine	Voie respiratoire :	4,9E-01	4,2E-01	3,7E-01	4,2E-01	4,1E-01	3,6E-01	3,2E-01	3,0E-01	2,9E-01	2,5E-01	1,4E-01	1,8E-01	1,5E-01	1,2E-01	1,5E-01		
	- voie respiratoire école	2,4E-01	2,1E-01	1,9E-01	2,4E-01	2,5E-01	2,2E-01	2,0E-01	1,8E-01	1,8E-01	1,6E-01	7,7E-02	1,2E-01	9,8E-02	5,7E-02	8,5E-02		
	- voie respiratoire autres	2,4E-01	2,1E-01	1,9E-01	1,7E-01	1,5E-01	1,3E-01	1,2E-01	1,1E-01	1,1E-01	9,6E-02	5,8E-02	5,8E-02	6,2E-02	6,2E-02	6,2E-02	+	
	Voie digestive	2,6E-01	2,3E-01	2,0E-01	8,6E-02	4,3E-02	3,8E-02	3,4E-02	3,1E-02	2,7E-02	2,4E-02	3,9E-02	3,9E-02	3,9E-02	2,9E-02	1,1E-02	1,1E-02	
	- voie digestive école	2,6E-01	2,3E-01	2,0E-01	8,6E-02	4,3E-02	3,8E-02	3,4E-02	3,1E-02	2,7E-02	2,4E-02	3,9E-02	3,9E-02	3,9E-02	2,9E-02	1,1E-02	1,1E-02	
	- voie digestive autres m	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	-										
	Voie cutanée	1,5E-01	1,3E-01	1,1E-01	4,8E-02	4,8E-02	4,2E-02	3,8E-02	3,5E-02	3,0E-02	2,7E-02	3,1E-02	1,2E-02	3,9E-02	2,3E-02	8,5E-03	8,5E-03	
	- voie cutanée école	1,5E-01	1,3E-01	1,1E-01	4,8E-02	4,8E-02	4,2E-02	3,8E-02	3,5E-02	3,0E-02	2,7E-02	3,1E-02	1,2E-02	3,9E-02	2,3E-02	8,5E-03	8,5E-03	
- voie cutanée autres mi	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	-	
dieldrine	Voie respiratoire :	0,5	0,4	0,4	0,6	0,6	0,5	0,5	0,4	0,4	0,4	0,1	0,3	0,2	0,1	0,2		
	- voie respiratoire école	0,3	0,2	0,2	0,4	0,4	0,4	0,3	0,3	0,3	0,3	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1		
	- voie respiratoire autres	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	+	
	Voie digestive	10,3	10,3	10,2	10,1	10,1	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	
	- voie digestive école	3,0E-01	2,6E-01	2,3E-01	1,1E-01	5,3E-02	4,7E-02	4,2E-02	3,9E-02	3,4E-02	3,0E-02	3,9E-02	1,5E-02	4,9E-02	2,9E-02	1,1E-02	1,1E-02	
	- voie digestive autres m	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	-
	Voie cutanée	1,7E-01	1,4E-01	1,3E-01	6,1E-02	5,9E-02	5,2E-02	4,7E-02	4,3E-02	3,8E-02	3,3E-02	3,1E-02	1,2E-02	3,9E-02	2,3E-02	8,5E-03	8,5E-03	
	- voie cutanée école	1,7E-01	1,4E-01	1,3E-01	6,1E-02	5,9E-02	5,2E-02	4,7E-02	4,3E-02	3,8E-02	3,3E-02	3,1E-02	1,2E-02	3,9E-02	2,3E-02	8,5E-03	8,5E-03	
- voie cutanée autres mi	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	-	
dioxines et furanes	Voie respiratoire :	2,7E-04	2,4E-04	2,1E-04	2,1E-04	1,9E-04	1,7E-04	1,5E-04	1,4E-04	1,3E-04	1,2E-04	6,4E-05	7,4E-05	6,1E-05	6,7E-05	7,5E-05		
	- voie respiratoire école	5,8E-06	5,0E-06	4,5E-06	2,3E-05	2,4E-05	2,1E-05	1,9E-05	1,8E-05	1,7E-05	1,5E-05	1,6E-06	1,2E-05	2,1E-06	1,2E-06	8,6E-06	8,6E-06	
	- voie respiratoire autres	2,7E-04	2,3E-04	2,1E-04	1,9E-04	1,7E-04	1,5E-04	1,3E-04	1,2E-04	1,2E-04	1,0E-04	6,3E-05	6,2E-05	5,9E-05	6,6E-05	6,6E-05	+	
	Voie digestive	1,1E-03	1,1E-03	1,0E-03	8,7E-04	8,4E-04	8,3E-04	8,3E-04	8,3E-04	8,2E-04	8,2E-04	8,5E-04	8,1E-04	8,6E-04	8,4E-04	8,1E-04	8,1E-04	
	- voie digestive école	3,0E-04	2,6E-04	2,3E-04	6,3E-05	3,2E-05	2,8E-05	2,5E-05	2,3E-05	2,0E-05	1,8E-05	4,9E-05	1,3E-05	6,3E-05	3,6E-05	9,4E-06	9,4E-06	
	- voie digestive autres m	8,1E-04	8,1E-04	8,1E-04	8,1E-04	8,0E-04	8,0E-04	8,0E-04	8,0E-04	8,0E-04	8,0E-04	-						
	Voie cutanée	5,3E-05	4,6E-05	4,1E-05	1,2E-05	1,2E-05	1,1E-05	9,7E-06	9,0E-06	7,8E-06	7,0E-06	1,2E-05	3,3E-06	1,5E-05	8,9E-06	2,5E-06	2,5E-06	
	- voie cutanée école	5,0E-05	4,4E-05	3,9E-05	1,1E-05	1,1E-05	9,5E-06	8,6E-06	7,9E-06	6,9E-06	6,1E-06	1,2E-05	3,1E-06	1,5E-05	8,7E-06	2,3E-06	2,3E-06	
- voie cutanée autres mi	2,4E-06	2,1E-06	1,9E-06	1,7E-06	1,5E-06	1,3E-06	1,2E-06	1,1E-06	9,4E-07	8,4E-07	2,2E-07	2,2E-07	2,2E-07	2,2E-07	2,2E-07	2,2E-07	-	

La lecture des résultats des doses internes doit distinguer les composés pour lesquels l'ensemble des milieux d'exposition autres que l'école ont pu être renseignés complètement et ceux pour lesquels il manque une ou plusieurs concentrations.

Le γ -HCH et le pentachlorophénol sont les deux seuls composés pour lesquels l'ensemble des milieux d'exposition a pu être renseigné (sans tenir compte de la qualité des informations).

D'emblée, il est important de noter que les apports liés à l'alimentation représentent un quart à trois quart des apports totaux selon les âges pour le lindane et plus de deux tiers des apports totaux pour le pentachlorophénol.

Par ailleurs, pour le γ -HCH, pour la voie orale :

- les apports de l'école calculés à partir des mesures dans les lingettes (Tableau 25) sont supérieurs à ceux provenant des milieux autres que l'école chez les enfants. La tendance s'inverse avec l'âge de la population : chez les adultes, ce sont les apports oraux des milieux autres que l'école qui sont supérieurs aux apports oraux de l'école.
- les apports de l'école calculés à partir des mesures de poussières obtenues avec l'aspirateur (Tableau 26) sont inférieurs à ceux des milieux d'exposition autres que l'école pour l'ensemble des populations cibles.

Pour le pentachlorophénol, pour la voie orale :

- les apports oraux des milieux d'exposition autres que l'école sont supérieurs à ceux de l'école, quelle que soit la population. La part des milieux d'exposition autres que l'école est croissante avec l'âge (de 63 % pour les enfants de 3 ans jusqu'à environ 90 % pour les adultes). Ces observations sont valables quelle que soit la technique de mesure des poussières prise en compte avec des pourcentages pour la voie orale pour les milieux d'exposition autres que l'école qui sont encore plus élevés en utilisant les mesures de l'aspirateur.

Les résultats pour le γ -HCH et le pentachlorophénol sont les plus complets, les doses calculées pour les autres composés sont partielles. Quelques observations peuvent cependant être émises, même si elles sont moins précises :

- Pour l' α -HCH, la dieldrine et les dioxines et furanes : Bien que les apports par voie orale soient sous-estimés par manque de renseignements pour les concentrations autres que l'école, la voie orale reste cependant la principale voie d'exposition. Etant donné que le poids des données manquantes dans les apports n'est pas connu, il n'est pas possible de conclure sur la part relative de l'école et des milieux autres que l'école.
- Pour le β -HCH, les tri- et tétrachlorophénols et l'aldrine, trop de données sont manquantes pour pouvoir conclure sur les parts relatives des différentes voies d'exposition et de l'école et des milieux autres que l'école. Pour le β -HCH, les tri- et tétrachlorophénols, les apports liés aux milieux autres que l'école sont sous-estimés pour l'ensemble des voies mais sans qu'il soit possible de savoir dans quelles proportions. Pour l'aldrine, les apports liés aux concentrations dans les milieux d'exposition autres que l'école sont sous-estimés pour la voie orale uniquement.

Les doses liées à l'exposition à l'école sont complètement renseignées pour l'ensemble des voies d'exposition et l'ensemble des composés considérés. Cependant, les experts du CST ont émis des réserves sur la validité des mesures réalisées dans les poussières, que ce soit avec les lingettes ou avec l'aspirateur, ce qui invite à considérer avec précaution les résultats de doses par voie orale pour l'ensemble des composés. Au vu des calculs de dose réalisés, il existe des différences importantes dans la part des sources d'exposition selon que l'on considère les résultats obtenus par la technique aspirateur ou par la technique lingette.

Le Tableau 29 présente les résultats des doses sans tenir compte des résultats obtenus pour les poussières et pour lesquels l'ensemble des milieux a pu être renseigné. Ces résultats sont restreints et limités à la voie respiratoire. Les apports par telle ou telle voie ne présentent aucunement du risque sanitaire encouru par la population. Il est nécessaire pour le définir de confronter ces résultats aux valeurs toxicologiques de référence.

Tableau 29 : Doses internes maximales pour la voie respiratoire

Composés	Doses (ng.kg-1.j-1)	3 ans	4 ans	5 ans	6 ans	7 ans	8 ans	9 ans	10 ans	11 ans	12 ans	enseignant maternelle	enseignant élémentaire	ATSEM	agent d'entretien maternelle	agent d'entretien élémentaire	Part de la quantification
α-HCH	Voie respiratoire :	5,5	4,8	4,2	5,7	6,0	5,3	4,7	4,4	4,2	3,8	1,9	2,9	2,4	1,4	2,1	
	- voie respiratoire école	5,3	4,6	4,1	5,6	5,9	5,2	4,7	4,3	4,2	3,7	1,9	2,9	2,4	1,4	2,1	
	- voie respiratoire autres	1,2E-01	1,1E-01	9,6E-02	8,9E-02	7,8E-02	6,8E-02	6,1E-02	5,7E-02	5,5E-02	4,9E-02	3,0E-02	2,9E-02	2,8E-02	3,1E-02	3,1E-02	+
β-HCH	Voie respiratoire :	2,7E-01	2,4E-01	2,1E-01	1,8E-01	1,8E-01	1,6E-01	1,4E-01	1,3E-01	1,3E-01	1,1E-01	8,7E-02	7,9E-02	1,1E-01	6,4E-02	5,7E-02	
	- voie respiratoire école	2,6E-01	2,3E-01	2,0E-01	1,7E-01	1,8E-01	1,6E-01	1,4E-01	1,3E-01	1,2E-01	1,1E-01	8,6E-02	7,9E-02	1,1E-01	6,4E-02	5,7E-02	
	- voie respiratoire autres	5,3E-03	4,6E-03	4,1E-03	3,8E-03	3,4E-03	3,0E-03	2,7E-03	2,4E-03	2,4E-03	2,1E-03	7,0E-04	7,0E-04	7,0E-04	7,0E-04	7,0E-04	-
γ-HCH	Voie respiratoire :	3,2	2,7	2,4	4,3	4,3	3,8	3,4	3,1	3,0	2,7	0,9	2,0	1,0	0,8	1,6	
	- voie respiratoire école	1,4	1,2	1,1	3,0	3,2	2,8	2,5	2,3	2,2	2,0	0,4	1,6	0,6	0,3	1,1	
	- voie respiratoire autres	1,7	1,5	1,3	1,2	1,1	1,0	0,9	0,8	0,8	0,7	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	+
tri-tetra-CP	Voie respiratoire :	3,0	2,7	2,4	0,8	0,8	0,7	0,6	0,6	0,6	0,5	1,1	0,4	1,4	0,8	0,3	
	- voie respiratoire école	3,0	2,6	2,3	0,8	0,8	0,7	0,6	0,6	0,6	0,5	1,1	0,4	1,4	0,8	0,3	
	- voie respiratoire autres milieux	4,1E-02	3,5E-02	3,1E-02	2,9E-02	2,6E-02	2,3E-02	2,0E-02	1,9E-02	1,8E-02	1,6E-02	5,4E-03	5,4E-03	5,4E-03	5,4E-03	5,4E-03	-
pentachlorophénol	Voie respiratoire :	1,8	1,6	1,4	1,0	0,9	0,8	0,7	0,7	0,7	0,6	0,5	0,4	0,6	0,5	0,4	
	- voie respiratoire école	0,7	0,6	0,5	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1	0,2	0,1	0,3	0,2	0,1	
	- voie respiratoire autres	1,1	1,0	0,9	0,8	0,7	0,6	0,6	0,5	0,5	0,4	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	+
aldrine	Voie respiratoire :	4,9E-01	4,2E-01	3,7E-01	4,2E-01	4,1E-01	3,6E-01	3,2E-01	3,0E-01	2,9E-01	2,5E-01	1,4E-01	1,8E-01	1,5E-01	1,2E-01	1,5E-01	
	- voie respiratoire école	2,4E-01	2,1E-01	1,9E-01	2,4E-01	2,5E-01	2,2E-01	2,0E-01	1,8E-01	1,8E-01	1,6E-01	7,7E-02	1,2E-01	9,8E-02	5,7E-02	8,5E-02	
	- voie respiratoire autres	2,4E-01	2,1E-01	1,9E-01	1,7E-01	1,5E-01	1,3E-01	1,2E-01	1,1E-01	1,1E-01	9,6E-02	5,8E-02	5,8E-02	5,5E-02	6,2E-02	6,2E-02	+
dieldrine	Voie respiratoire :	0,5	0,4	0,4	0,6	0,6	0,5	0,5	0,4	0,4	0,4	0,1	0,3	0,2	0,1	0,2	
	- voie respiratoire école	0,3	0,2	0,2	0,4	0,4	0,4	0,3	0,3	0,3	0,3	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1	
	- voie respiratoire autres	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	+
dioxines et furanes	Voie respiratoire :	2,7E-04	2,4E-04	2,1E-04	2,1E-04	1,9E-04	1,7E-04	1,5E-04	1,4E-04	1,3E-04	1,2E-04	6,4E-05	7,4E-05	6,1E-05	6,7E-05	7,5E-05	
	- voie respiratoire école	5,8E-06	5,0E-06	4,5E-06	2,3E-05	2,4E-05	2,1E-05	1,9E-05	1,8E-05	1,7E-05	1,5E-05	1,6E-06	1,2E-05	2,1E-06	1,2E-06	8,6E-06	
	- voie respiratoire autres	2,7E-04	2,3E-04	2,1E-04	1,9E-04	1,7E-04	1,5E-04	1,3E-04	1,2E-04	1,2E-04	1,0E-04	6,3E-05	6,2E-05	5,9E-05	6,6E-05	6,6E-05	+

3.5 Caractérisation des risques

La caractérisation du risque est la dernière étape de la démarche d'évaluation des risques sanitaires. Elle consiste à confronter les doses auxquelles les populations sont exposées avec les Valeurs Toxicologiques de Référence (VTR) retenues par les experts toxicologues du CST.

3.5.1 Méthode

Tous les composés étudiés ont été considérés comme ayant des effets à seuil de dose, autrement dit leurs effets néfastes sur la santé ne se manifestent qu'au-delà d'une certaine dose d'exposition. La gravité des effets dépend de la dose.

Pour les composés à effet à seuil, la caractérisation des risques consiste à calculer les quotients de dangers (QD) qui sont le rapport entre les doses d'exposition et la VTR correspondant au composé et au temps d'exposition étudié. Le QD est sans unité. Il n'exprime pas une probabilité. C'est son interprétation qui permet de caractériser le risque.

Etant donné le faible nombre de VTR pour les voies respiratoire et cutanée pour les composés étudiés, les experts du CST ont choisi de partir de VTR orales pour déterminer des VTR internes, et de convertir les doses d'exposition en doses internes (DI).

$$QD = DI / VTR_{interne}$$

En termes d'interprétation, lorsque ce quotient de danger est inférieur à 1, la survenue de l'effet critique peut être écartée, même pour les populations sensibles, aux incertitudes près. Au delà de 1, la possibilité de survenue de l'effet critique ne peut être écartée, mais elle n'est pas pour autant certaine. Quand il est proche de 1, il est nécessaire d'investiguer plus en détail les hypothèses faites pour arriver à ce résultat et dire si le risque peut être écarté ou non.

Lors de l'exposition conjointe à plusieurs composés, comme c'est le cas dans cette étude, l'InVS (2000)⁵, repris par l'Ineris (2003)⁶⁷, recommande de sommer les risques pour évaluer le risque sanitaire global. Pour les composés à effet à seuil, la somme des quotients de dangers doit être réalisée pour ceux dont la toxicité est identique en termes de mécanisme d'action et d'organe cible. Lorsque les informations sont insuffisantes pour déterminer le mécanisme d'action, les composés dont la VTR choisie concerne le même organe cible sont sommés. Le Tableau 30 présente le regroupement des composés en fonction des effets critiques. Il a donc été effectué la somme des quotients de danger de 5 composés ou familles de composés, l' α -HCH, le β -HCH, les tri- et tétrachlorophénols, l'aldrine et la dieldrine sur la base de l'augmentation du poids du foie qui est un des effets critiques, commun. Pour les autres composés, γ -HCH, pentachlorophénol et les dioxines et furanes, l'organe cible et l'effet critique retenus pour le choix de la VTR sont différents. Les quotients de dangers de ces composés n'ont donc pas été sommés dans une première approche (cet exercice a été réalisé dans la partie incertitude, paragraphe 3.6.1.4).

Les résultats sont présentés en première approche pour les concentrations d'exposition les plus élevées relevées dans le groupe scolaire. Pour les composés et les tranches d'âge pour lesquels un quotient de danger supérieur à 1 est calculé, il est proposé une deuxième approche permettant de caractériser plus précisément les risques ; notamment à partir des concentrations médianes et minimales dans l'école.

Tableau 30 : Effets critiques regroupés pour la caractérisation globale des risques

Composés	Effet critique
α -HCH	hépatique (augmentation du poids du foie)
β -HCH	
tri- et tétrachlorophénols	
Aldrine	
Dieldrine	
γ -HCH	Immunotoxicité
Pentachlorophénol	thyroïdien (diminution des T4)
dioxines et furanes	prostatique, reproduction et développemental

3.5.2 Résultats

Les résultats des quotients de danger sont présentés en distinguant les risques liés à l'exposition dans le groupe scolaire des Bourdenières et les risques liés à l'ensemble des milieux d'exposition autres que l'école.

3.5.2.1 Risque sanitaire dans le groupe scolaire des Bourdenières

Le Tableau 31 et le Tableau 32 présentent les quotients de danger maximums calculés respectivement avec les données obtenues par la technique des lingettes et par celle de l'aspirateur (pour les concentrations les plus élevées dans l'école) pour l'ensemble des composés étudiés et pour l'exposition restreinte à l'intérieur du groupe scolaire des Bourdenières.

Pour l'ensemble des populations fréquentant **l'école maternelle** du groupe scolaire des Bourdenières, les risques liés à l'exposition à l'intérieur de l'école peuvent être exclus pour les composés étudiés.

Parmi les populations fréquentant **l'école élémentaire** du groupe scolaire des Bourdenières, les doses journalières d'exposition au lindane dépassent légèrement la VTR (QD=1,4) pour les enfants de 6 ans. Cette estimation s'appuie sur l'utilisation des maxima de concentrations dans l'air et dans les poussières (lingettes). Pour des concentrations médianes dans l'air, et dans les poussières, les doses journalières d'exposition sont légèrement inférieures aux précédentes mais restent du même niveau que la VTR (Tableau 36).

Les QD calculés à partir des mesures dans les poussières obtenues avec l'aspirateur sont systématiquement inférieurs à 1.

Tableau 31 : Quotients de dangers maximums liés à l'exposition dans le groupe scolaire des Bourdenières avant la rénovation du toit concentrations dans les poussières calculées avec les mesures lingettes

Composés	3 ans	4 ans	5 ans	6 ans	7 ans	8 ans	9 ans	10 ans	11 ans	12 ans	enseignant		ATSEM	agent d'entretien	
											maternelle	élémentaire		maternelle	élémentaire
α-HCH	2,3E-03	2,0E-03	1,8E-03	3,8 ^E -03	2,9E-03	2,6E-03	2,3E-03	2,1E-03	1,9E-03	1,7E-03	5,4E-04	1,3E-03	6,9E-04	4,0E-04	9,2E-04
β-HCH	1,6E-02	1,4E-02	1,2E-02	1,9 ^E -02	1,4E-02	1,2E-02	1,1E-02	1,0E-02	8,9E-03	7,9E-03	3,2E-03	5,9E-03	4,1E-03	2,4E-03	4,3E-03
γ-HCH	0,9	0,8	0,7	1,4	1,0	0,9	0,8	0,7	0,7	0,6	0,2	0,5	0,2	0,1	0,3
tri- et tetra-chlorophénols	2,2E-04	1,9E-04	1,7E-04	6,5 ^E -05	5,4E-05	4,8E-05	4,3E-05	4,0E-05	3,6E-05	3,2E-05	5,8E-05	2,3E-05	7,4E-05	4,3E-05	1,6E-05
Penta-chlorophénol	6,6E-03	5,8E-03	5,1E-03	1,8 ^E -03	1,6E-03	1,4E-03	1,2E-03	1,1E-03	1,0E-03	9,0E-04	1,5E-03	6,0E-04	1,9E-03	1,1E-03	4,3E-04
Aldrine	2,3E-02	2,0E-02	1,7E-02	2,4 ^E -02	1,9E-02	1,7E-02	1,5E-02	1,4E-02	1,3E-02	1,1E-02	4,7E-03	7,8E-03	6,0E-03	3,5E-03	5,6E-03
Dieldrine	2,0E-02	1,8E-02	1,6E-02	2,3 ^E -02	1,9E-02	1,7E-02	1,5E-02	1,4E-02	1,3E-02	1,1E-02	3,9E-03	7,8E-03	5,0E-03	2,9E-03	5,6E-03
dioxines et furanes	1,9E-01	1,7E-01	1,5E-01	1,4 ^E -01	8,7E-02	7,7E-02	6,9E-02	6,4E-02	5,6E-02	5,0E-02	3,2E-02	3,7E-02	4,1E-02	2,4E-02	2,7E-02

Légende :

Chiffres en rouge et en gras : Risque probable (quotient de danger supérieur ou égal à 1) footnte

Les coefficients de dangers sont calculés à partir des mesures dans l'école maternelle pour les 0 à 5 ans et de l'école élémentaire pour les 6 à 12 ans

**Tableau 32 : Quotients de dangers liés à l'exposition dans le groupe scolaire des Bourdenières avant la rénovation du toit
concentrations dans les poussières calculées avec les mesures aspirateur**

Composés	3 ans	4 ans	5 ans	6 ans	7 ans	8 ans	9 ans	10 ans	11 ans	12 ans	enseignant		ATSEM	agent d'entretien	
											maternelle	élémentaire		maternelle	élémentaire
α-HCH	7,6E-04	6,6E-04	5,9E-04	8,0 ^E -04	8,0E-04	7,1E-04	6,3E-04	5,8E-04	5,6E-04	5,0E-04	2,5E-04	3,9E-04	3,2E-04	1,9E-04	2,8E-04
β-HCH	1,4E-03	1,2E-03	1,0E-03	1,2 ^E -03	9,3E-04	8,1E-04	7,3E-04	6,7E-04	6,1E-04	5,4E-04	3,2E-04	3,9E-04	4,1E-04	2,3E-04	2,8E-04
γ-HCH	0,2	0,1	0,1	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2	0,2	4,9E-02	1,7E-01	6,3E-02	3,6E-02	1,2E-01
tri- et tetra-chlorophénols	1,6E-04	1,4E-04	1,2E-04	4,2 ^E -05	3,8E-05	3,3E-05	3,0E-05	2,8E-05	2,6E-05	2,3E-05	4,6E-05	1,6E-05	5,9E-05	3,4E-05	1,1E-05
Penta-chlorophénol	3,4E-03	2,9E-03	2,6E-03	5,6 ^E -04	4,9E-04	4,3E-04	3,8E-04	3,6E-04	3,3E-04	2,9E-04	7,7E-04	1,5E-04	9,8E-04	5,7E-04	1,1E-04
Aldrine	2,2E-02	1,9E-02	1,7E-02	1,3 ^E -02	1,1E-02	1,0E-02	9,1E-03	8,4E-03	7,9E-03	7,0E-03	4,9E-03	4,8E-03	6,2E-03	3,6E-03	3,5E-03
Dieldrine	1,4E-02	1,3E-02	1,1E-02	1,1 ^E -02	1,1E-02	9,3E-03	8,4E-03	7,7E-03	7,3E-03	6,5E-03	2,9E-03	4,5E-03	3,7E-03	2,2E-03	3,2E-03
dioxines et furanes	1,5E-01	1,3E-01	1,2E-01	4,2 ^E -02	2,9E-02	2,6E-02	2,3E-02	2,1E-02	1,9E-02	1,7E-02	2,7E-02	1,2E-02	3,5E-02	2,0E-02	8,8E-03

Les coefficients de dangers sont calculés à partir des mesures dans l'école maternelle pour les 0 à 5 ans et de l'école élémentaire pour les 6 à 12 ans

3.5.2.2 Risques sanitaires en dehors du groupe scolaire des Bourdenières

Le Tableau 33 présente les quotients de danger maximums pour l'ensemble des composés étudiés et pour l'exposition aux milieux autres que l'école (milieux intérieurs autres que l'école et extérieur).

Pour l'ensemble des populations étudiées, les risques liés à l'exposition aux milieux autres que l'école peuvent être écartés pour les composés étudiés.

Les QD les plus élevés concernent l'exposition au γ -HCH avec des valeurs de 0,3 à 0,5 en fonction des populations étudiées. Ces risques peuvent cependant être écartés car les QD sont inférieurs à 1.

Ces risques sont indépendants de la technique de mesure des pesticides dans les poussières de l'école.

Tableau 33 : Quotients de dangers maximums liés à l'exposition en dehors du groupe scolaire des Bourdenières avant la rénovation du toit

Composés	3 ans	4 ans	5 ans	6 ans	7 ans	8 ans	9 ans	10 ans	11 ans	12 ans	enseignant		ATSEM	agent d'entretien		
											maternelle	élémentaire		maternelle	élémentaire	
α-HCH	3,5E-04	3,5E-04	3,5E-04	3,5 ^E -04	3,5E-04	3,5E-04	3,5E-04	3,4E-04	3,4E-04	3,4E-04	3,4E-04	3,4E-04	3,4E-04	3,4E-04	3,4E-04	3,4E-04
β-HCH	4,5E-03	4,5E-03	4,5E-03	4,5 ^E -03	4,5E-03	4,5E-03	4,5E-03	4,5E-03	4,5E-03	4,5E-03						
γ-HCH	0,5	0,5	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
tri- et tetra-chlorophénols	1,4E-06	1,2E-06	1,0E-06	9,7 ^E -07	8,7E-07	7,6E-07	6,8E-07	6,3E-07	6,1E-07	5,4E-07	1,8E-07	1,8E-07	1,8E-07	1,8E-07	1,8E-07	1,8E-07
Penta-chlorophénol	1,8E-02	1,7E-02	1,7E-02	1,7 ^E -02	1,6E-02	1,6E-02	1,6E-02	1,6E-02	1,5E-02	1,5E-02	1,5E-02	1,5E-02	1,5E-02	1,5E-02	1,5E-02	1,5E-02
Aldrine	8,2E-03	7,1E-03	6,3E-03	5,8 ^E -03	5,1E-03	4,5E-03	4,0E-03	3,7E-03	3,6E-03	3,2E-03	1,9E-03	1,9E-03	1,8E-03	2,1E-03	2,1E-03	2,1E-03
Dieldrine	2,0E-01	2,0E-01	2,0E-01	2,0 ^E -01	2,0E-01	2,0E-01	2,0E-01	2,0E-01	2,0E-01	2,0E-01						
dioxines et furanes	4,7E-01	4,5E-01	4,4E-01	4,4 ^E -01	4,2E-01	4,1E-01	4,1E-01	4,0E-01	4,0E-01	3,9E-01	3,8E-01	3,8E-01	3,7E-01	3,8E-01	3,8E-01	3,8E-01

3.5.2.3 Risques sanitaires liés aux expositions cumulées (école et milieux autres que l'école) par composé

Le risque sanitaire lié aux expositions cumulées est le risque lié à l'exposition des personnes à l'ensemble des milieux d'exposition tels qu'ils ont été définis dans les scénarios d'exposition, c'est-à-dire les milieux intérieurs de l'école, les milieux intérieurs autres que l'école et l'extérieur. Le quotient de danger des expositions cumulées est égal à la somme du quotient de danger des expositions à l'intérieur de l'école et du quotient de danger des autres expositions, évalués précédemment. Ces quotients sont calculés pour chacun des composés.

Le Tableau 34 et le Tableau 35 présentent les résultats des risques cumulés maximums pour chacun des composés étudiés avec respectivement l'utilisation des données obtenues à partir des prélèvements par lingette et par aspirateur.

Les risques sanitaires peuvent être écartés pour l'ensemble des composés étudiés ($QD < 1$) excepté pour le γ -HCH. Celui-ci présente des quotients de danger égaux ou supérieurs à 1 pour pratiquement l'ensemble des enfants des écoles maternelle et élémentaire lorsqu'on considère les concentrations maximales relevées dans l'école dans l'air et les poussières recueillies avec la technique des lingettes et converties avec les masses recueillies avec l'aspirateur. Le QD le plus élevé est de 1,8. Il s'avère dès lors nécessaire d'investiguer plus en détail les hypothèses retenues pour savoir si le risque peut être écarté ou non.

Afin de caractériser les risques encourus liés à l'exposition au γ -HCH dans l'ensemble des milieux d'exposition, le Tableau 36 présente le détail des quotients de dangers pour l'école et les milieux autres que l'école pour des concentrations d'exposition médiane, minimale et maximale dans l'air et les poussières de l'école recueillies avec les lingettes pour les enfants. Les quotients de dangers, même maximums, ont permis d'écarter les risques pour les adultes. Concernant les poussières recueillies avec la technique de l'aspirateur, il n'est pas possible de calculer des concentrations d'exposition médiane et minimale. Les résultats disponibles sont présentés dans le Tableau 32 et le Tableau 35.

Les détails des résultats pour le γ -HCH sont les suivants :

- Dans l'école : Les doses d'exposition calculées à partir des concentrations les plus élevées dans l'école élémentaire sont du même ordre de grandeur que les VTR pour les enfants de 6 ans ($QD = 1,4$) et 7 ans ($QD = 1$) fréquentant l'école élémentaire. Les QD sont inférieurs à 1 pour les enfants d'âge supérieur fréquentant l'école élémentaire et pour ceux fréquentant l'école maternelle. Les VTR ne sont atteintes qu'à partir des concentrations mesurées par la technique des lingettes et non à partir des concentrations mesurées par la technique de l'aspirateur.
- En dehors de l'école : Les doses d'exposition sont inférieures aux VTR.
- Une bonne partie de l'origine des risques cumulés médians pour les enfants vient de l'extérieur de l'école (extérieur, autres intérieurs, alimentation). En utilisant les mesures de poussières obtenues avec les lingettes, de 20 à 40% du quotient de danger provient de l'exposition extra-scolaire. Si l'on considère les résultats obtenus avec l'aspirateur, 50 à 80 % du quotient de danger provient de l'exposition extra-scolaire.
- Au total : Les doses médianes et maximales d'exposition cumulées (liées à l'ensemble des expositions : école, autres intérieurs, extérieur et alimentation) sont proches des VTR pour les enfants de l'école maternelle et de l'école élémentaire.

Les quotients de danger ont été calculés à partir d'hypothèses qui ont été choisies majorantes chaque fois que c'était possible (mesure des poussières, choix de la mesure dans l'air, durée d'exposition quotidienne, modèles d'estimation de dose par voie cutanée, coefficient de pénétration à travers le tube digestif...). Etant donné que les quotients de dangers les plus élevés sont proches de 1, il n'est pas exclu que ce soit le poids des hypothèses majorantes qui ait amené

à atteindre la valeur de 1. Les QD cumulés calculés à partir des mesures de poussières recueillies avec l'aspirateur sont systématiquement inférieurs à 1 (QD maximum = 0,8).

Tableau 34 : Quotients de dangers maximums liés au cumul des expositions (école et milieux autres que l'école) avant la rénovation du toit concentrations dans les poussières du groupe scolaire calculées avec les mesures lingettes

Composés	3 ans	4 ans	5 ans	6 ans	7 ans	8 ans	9 ans	10 ans	11 ans	12 ans	enseignant		ATSEM	agent d'entretien	
											maternelle	élémentaire		maternelle	élémentaire
α-HCH	2,7E-03	2,4E-03	2,1E-03	4,2E-03	3,3E-03	2,9E-03	2,7E-03	2,5E-03	2,3E-03	2,1E-03	8,8E-04	1,6E-03	1,0E-03	7,4E-04	1,3E-03
β-HCH	2,0E-02	1,8E-02	1,7E-02	2,4E-02	1,9E-02	1,7E-02	1,6E-02	1,5E-02	1,3E-02	1,2E-02	7,7E-03	1,0E-02	8,6E-03	6,9E-03	8,8E-03
γ-HCH	1,4	1,2	1,1	1,8	1,4	1,3	1,2	1,1	1,0	0,9	0,5	0,8	0,6	0,5	0,7
tri- et tetra-chlorophénols	2,2E-04	1,9E-04	1,7E-04	6,6E-05	5,5E-05	4,9E-05	4,4E-05	4,0E-05	3,7E-05	3,3E-05	5,8E-05	2,3E-05	7,4E-05	4,3E-05	1,6E-05
Penta-chlorophénol	2,4E-02	2,3E-02	2,2E-02	1,9E-02	1,8E-02	1,7E-02	1,7E-02	1,7E-02	1,7E-02	1,6E-02	1,6E-02	1,5E-02	1,7E-02	1,6E-02	1,5E-02
Aldrine	3,1E-02	2,7E-02	2,4E-02	3,0E-02	2,4E-02	2,1E-02	1,9E-02	1,8E-02	1,6E-02	1,5E-02	6,7E-03	9,8E-03	7,9E-03	5,5E-03	7,7E-03
Dieldrine	2,2E-01	2,1E-01	2,1E-01	2,1E-01	2,1E-01	2,1E-01	2,0E-01	2,1E-01							
dioxines et furanes	6,6E-01	6,2E-01	5,9E-01	5,8E-01	5,1E-01	4,9E-01	4,8E-01	4,7E-01	4,6E-01	4,4E-01	4,1E-01	4,1E-01	4,1E-01	4,0E-01	4,0E-01

Légende :

Chiffres en rouge et en gras : Risque probable (quotient de danger supérieur ou égal à 1)

Les coefficients de dangers sont calculés à partir des mesures dans l'école maternelle pour les 0 à 5 ans et de l'école élémentaire pour les 6 à 12 ans

Tableau 35 : Quotients de dangers liés au cumul des expositions (école et milieux autres que l'école) avant la rénovation du toit concentrations dans les poussières du groupe scolaire calculées avec les mesures aspirateur)

Composés	3 ans	4 ans	5 ans	6 ans	7 ans	8 ans	9 ans	10 ans	11 ans	12 ans	Enseignant		ATSEM	agent d'entretien	
											maternelle	élémentaire		maternelle	élémentaire
α-HCH	1,1E-03	1,0E-03	9,4E-04	1,2E-03	1,2E-03	1,1E-03	9,8E-04	9,3E-04	9,1E-04	8,4E-04	5,9E-04	7,3E-04	6,6E-04	5,3E-04	6,2E-04
β-HCH	5,9E-03	5,7E-03	5,5E-03	5,7E-03	5,4E-03	5,3E-03	5,2E-03	5,2E-03	5,1E-03	5,0E-03	4,8E-03	4,9E-03	4,9E-03	4,7E-03	4,8E-03
γ-HCH	0,7	0,6	0,6	0,8	0,7	0,7	0,6	0,6	0,6	0,6	0,4	0,5	0,4	0,4	0,4
tri- et tetra-chlorophénols	1,6E-04	1,4E-04	1,2E-04	4,3E-05	3,9E-05	3,4E-05	3,1E-05	2,8E-05	2,7E-05	2,4E-05	4,6E-05	1,6E-05	5,9E-05	3,4E-05	1,2E-05
Penta-chlorophénol	2,1E-02	2,0E-02	2,0E-02	1,8E-02	1,7E-02	1,6E-02	1,6E-02	1,6E-02	1,6E-02	1,6E-02	1,6E-02	1,5E-02	1,6E-02	1,5E-02	1,5E-02
Aldrine	3,0E-02	2,6E-02	2,3E-02	1,9E-02	1,7E-02	1,5E-02	1,3E-02	1,2E-02	1,1E-02	1,0E-02	6,8E-03	6,8E-03	8,1E-03	5,7E-03	5,5E-03
Dieldrine	2,2E-01	2,2E-01	2,1E-01	2,0E-01	2,1E-01	2,0E-01	2,0E-01	2,0E-01							
Dioxines et furanes	6,2E-01	5,9E-01	5,6E-01	4,8E-01	4,5E-01	4,4E-01	4,3E-01	4,2E-01	4,2E-01	4,1E-01	4,0E-01	3,9 ^E -01	4,1E-01	4,0E-01	3,9E-01

Les coefficients de dangers sont calculés à partir des mesures dans l'école maternelle pour les 0 à 5 ans et de l'école élémentaire pour les 6 à 12 ans

Tableau 36 : Détails des quotients de dangers (médiane [minimum-maximum]), calculés à partir des mesures dans les lingettes, liés au cumul des expositions au γ -HCH, pour les enfants, avant la rénovation du toit

Quotient de danger	3 ans	4 ans	5 ans	6 ans	7 ans	8 ans	9 ans	10 ans	11 ans	12 ans
Quotient de danger cumulé	1,1 [0,8 - 1,4]	1,0 [0,7 - 1,2]	1,0 [0,7 - 1,1]	1,6 [1,3 - 1,8]	1,2 [1,0 - 1,4]	1,1 [0,9 - 1,3]	1,0 [0,8 - 1,2]	1,0 [0,8 - 1,1]	0,9 [0,7 - 1,0]	0,8 [0,7 - 0,9]
Quotient de danger école	0,7 [0,3 - 0,9]	0,6 [0,3 - 0,8]	0,5 [0,2 - 0,7]	1,2 [0,9 - 1,4]	0,8 [0,6 - 1,0]	0,7 [0,5 - 0,9]	0,7 [0,5 - 0,8]	0,6 [0,4 - 0,7]	0,5 [0,4 - 0,7]	0,5 [0,3 - 0,6]
Quotient de danger autres milieux	0,5 [0,5 - 0,5]	0,5 [0,5 - 0,5]	0,4 [0,4 - 0,4]	0,4 [0,4 - 0,4]	0,4 [0,4 - 0,4]	0,4 [0,4 - 0,4]	0,4 [0,4 - 0,4]	0,4 [0,4 - 0,4]	0,4 [0,4 - 0,4]	0,4 [0,4 - 0,4]
Quotient de danger alimentation	0,3 [0,3 - 0,3]	0,3 [0,3 - 0,3]	0,3 [0,3 - 0,3]	0,3 [0,3 - 0,3]	0,3 [0,3 - 0,3]	0,3 [0,3 - 0,3]	0,3 [0,3 - 0,3]	0,3 [0,3 - 0,3]	0,3 [0,3 - 0,3]	0,3 [0,3 - 0,3]

Légende :

Chiffres en rouge et en gras : quotient de danger supérieur ou égal à 1

Les coefficients de dangers sont calculés à partir des mesures dans l'école maternelle pour les 0 à 5 ans et de l'école élémentaire pour les 6 à 12 ans

3.5.2.4 Risque sanitaire global (cumul des composés)

Le risque sanitaire global prend en compte la somme des risques des composés ayant les mêmes effets critiques et, si les connaissances le permettent, ayant également les mêmes mécanismes d'action. A défaut de connaître précisément les mécanismes d'action impliqués dans la toxicité des composés étudiés, les quotients de dangers des composés ayant les mêmes effets critiques sont sommés.

Le Tableau 37 et le Tableau 38 présentent les quotients de danger maximums pour les effets cumulés hépatiques de l' α -HCH, du β -HCH, des tri- et tétrachlorophénols, de l'aldrine et de la dieldrine avec la technique d'essuyage par les lingettes ou avec la technique de l'aspirateur.

Pour l'ensemble des populations étudiées, les risques liés aux effets critiques hépatiques peuvent être exclus, même pour les concentrations les plus élevées mesurées dans l'école et pour les deux techniques de mesures des poussières (lingettes et aspirateur).

Il est à noter que les VTR du γ -HCH et du pentachlorophénol n'ont pas été établies pour des effets critiques hépatiques mais pour des effets critiques immunotoxiques pour le γ -HCH et une diminution de la concentration en T4 sanguine pour le pentachlorophénol. Pour cette raison, ils n'ont pas été inclus dans la somme des composés à effet critique hépatique. Cependant, le foie est une des principales cibles du γ -HCH et du pentachlorophénol. Le quotient de danger cumulé prenant en compte l'ensemble des composés ayant des effets hépatiques et des VTR hépatiques est calculé dans l'analyse des incertitudes (paragraphe 3.6.1.4).

Tableau 37 : Quotients de dangers maximums liés au cumul des effets (voie orale calculée avec les mesures dans les lingettes) de l' α -HCH, du β -HCH, des tri- et tétrachlorophénols, de l'aldrine et de la dieldrine

Quotient de danger	3 ans	4 ans	5 ans	6 ans	7 ans	8 ans	9 ans	10 ans	11 ans	12 ans	enseignant		ATSEM	agent d'entretien	
											maternelle	élémentaire		maternelle	élémentaire
Cumulé :	2,8E-01	2,7E-01	2,6E-01	2,8E-01	2,7E-01	2,6E-01	2,5E-01	2,5E-01	2,5E-01	2,4E-01	2,2E-01	2,3E-01	2,2E-01	2,2E-01	2,2E-01
- Ecole	6,1E-02	5,3E-02	4,7E-02	7,0E-02	5,5E-02	4,9E-02	4,4E-02	4,0E-02	3,6E-02	3,2E-02	1,2E-02	2,3E-02	1,6E-02	9,1E-03	1,6E-02
- Autres milieux	2,2E-01	2,2E-01	2,1E-01	2,1E-01	2,1E-01	2,1E-01	2,1E-01								

Les coefficients de dangers sont calculés à partir des mesures dans l'école maternelle pour les 0 à 5 ans et de l'école élémentaire pour les 6 à 12 ans

Tableau 38 : Quotients de dangers maximums liés au cumul des effets (voie orale calculée avec les mesures aspirateur) de l' α -HCH, du β -HCH, des tri- et tétrachlorophénols, de l'aldrine et de la dieldrine

Quotient de danger	3 ans	4 ans	5 ans	6 ans	7 ans	8 ans	9 ans	10 ans	11 ans	12 ans	enseignant		ATSEM	agent d'entretien	
											maternelle	élémentaire		maternelle	élémentaire
Cumulé :	2,6E-01	2,5E-01	2,4E-01	2,4E-01	2,4E-01	2,3E-01	2,3E-01	2,3E-01	2,3E-01	2,2E-01	2,2E-01	2,2E-01	2,2E-01	2,1E-01	2,2E-01
- Ecole	3,8E-02	3,3E-02	3,0E-02	2,6E-02	2,4E-02	2,1E-02	1,9E-02	1,7E-02	1,6E-02	1,5E-02	8,4E-03	1,0E-02	1,1E-02	6,2E-03	7,3E-03
- Autres milieux	2,2E-01	2,2E-01	2,1E-01	2,1E-01	2,1E-01	2,1E-01	2,1E-01								

Les coefficients de dangers sont calculés à partir des mesures dans l'école maternelle pour les 0 à 5 ans et de l'école élémentaire pour les 6 à 12 ans

3.6 Analyse des incertitudes

Les hypothèses et les incertitudes liées à la démarche d'évaluation des risques sanitaires sont reprises dans ce chapitre et classées en fonction de l'influence qu'elles peuvent avoir sur les résultats de la caractérisation des risques en paramètres de sous ou de surestimation des risques chaque fois que cette distinction est possible. L'influence de certaines hypothèses a pu être testée quantitativement. Les résultats sont présentés dans ce chapitre.

3.6.1 Paramètres de sous-estimation des risques

3.6.1.1 Point particulier sur la définition du risque

L'alerte a porté sur les risques sanitaires potentiels liés à une exposition prolongée (risques chroniques). Les risques sanitaires liés à une exposition de courte durée (risques aigus) ont été écartés sur la base de l'observation des concentrations relevées dans le groupe scolaire qui ont été jugées très inférieures aux VTR existantes relatives à des effets liés à des expositions de courte durée.

Le Tableau 39 présente les VTR aiguës recueillies dans la littérature en regard des VTR chroniques utilisées. Les VTR aiguës ne se rapportent qu'à la voie digestive. Pour la dieldrine, il n'a pas été recueilli de VTR aiguë. La VTR de plus courte durée disponible pour la dieldrine est la VTR de l'ATSDR qualifiée « d'intermédiaire » ce qui correspond pour l'ATSDR à une durée d'exposition comprise entre 14 jours et 1 an.

Tableau 39 : Synthèse des VTR aiguës recueillies dans la littérature

Composés	VTR chronique utilisée		VTR aiguë disponible dans la littérature		
	Valeur	Effet critique	Valeur	Effet critique	Source
α -HCH	8 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$	Hépatique	-	-	-
β -HCH	0,6 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$	Hépatique	50 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$	neurologique	ATSDR, 2005
γ -HCH	0,01 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$	Immunotoxicité	3 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$	développemental	ATSDR, 2005
pentachlorophénol	1 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$	Thyroïdien	5 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$	développemental	ATSDR, 2001
2,4,5-trichlorophénol 2,4,6-trichlorophénol 2,3,4,6-tétrachlorophénol	30 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$	Hépatique	10 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$	hépatique	ATSDR, 1999
Aldrine	0,03 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$	Hépatique	2 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$	développemental	ATSDR, 2002
Dieldrine	0,05 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$	Hépatique	100 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$ (intermédiaire)	neurologique	ATSDR, 2002
dioxines et furanes	70 pg TEQ _{OMS} $\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{mois}^{-1}$	prostatique, développemental et reproductif	0,2 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$	immunologique	ATSDR, 1998

- : pas de donnée

Il est à noter que ces VTR aiguës n'ont pas fait l'objet d'une démarche d'investigation et de validation comme pour les VTR chroniques.

Concernant les VTR aiguës des tri- et tétrachlorophénol, il convient de souligner que la VTR proposée par l'ATSDR ne concerne pas un composé en particulier mais les chlorophénols. La VTR proposée s'appuie sur un effet critique (altération d'hépatocytes chez le rat) observé avec le 4-chlorophénol. La VTR chronique des tri- et tétrachlorophénols (30 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$) retenue par les experts est celle de l'US-EPA du 2,3,4,6-tétrachlorophénol qui a été appliquée à la somme des

tri- et tétrachlorophénols. Ceci permet d'expliquer pourquoi la VTR aiguë disponible pour les tri- et tétrachlorophénols est inférieure à la VTR chronique retenue pour ces composés.

Pour le β -HCH, le γ -HCH, le pentachlorophénol, l'aldrine, la dieldrine et les dioxines et furanes, les VTR aiguës sont plus élevées que les VTR chroniques ou intermédiaire utilisées et donc les quotients de danger aigu calculés à partir des mêmes concentrations seraient inférieurs aux quotients de danger chronique calculés dans cette étude :

- Pour le β -HCH, le pentachlorophénol, l'aldrine, la dieldrine et les dioxines et furanes les valeurs des quotients de dangers chroniques permettent d'écarter le risque chronique. Le quotient de danger aigu, dont la valeur est plus faible, permet donc d'écarter également le risque aigu.
- Pour le γ -HCH, les quotients de danger chroniques les plus élevés ont été obtenus pour les enfants les plus jeunes de l'école élémentaire (QD cumulé = 1,8 pour les concentrations les plus élevées dans l'école). Les quotients de danger aigus correspondants sont de $4,6 \cdot 10^{-3}$ ce qui est très inférieur à 1. Les risques aigus liés à l'exposition au lindane peuvent donc être écartés pour l'ensemble des usagers de l'école, même pour les concentrations les plus élevées mesurées dans l'école en mars-avril 2008.
- Pour les tri- et tétrachlorophénols, la VTR aiguë de l'ATSDR ($10 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$) est plus sévère que la VTR chronique ($30 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$) sélectionnée par les experts du CST. Le quotient de danger chronique le plus élevé a été obtenu pour les enfants les plus jeunes de l'école maternelle (QD cumulé = $9,1 \cdot 10^{-5}$). Le quotient de danger correspondant à une exposition aiguë est de $2,7 \cdot 10^{-4}$, ce qui est encore très inférieur à 1. Les risques aigus liés à l'exposition aux tri- et tétrachlorophénols peuvent donc être écartés pour l'ensemble des usagers de l'école, même pour les concentrations les plus élevées mesurées dans l'école en mars-avril 2008.

Les composés étudiés, dans les conditions d'exposition décrites ne sont pas susceptibles d'induire des risques aigus.

3.6.1.2 Inventaire des composés

L'alerte sanitaire a été lancée à partir des isomères (α , β , γ , δ) de l'hexachlorocyclohexane. Le traitement pesticide appliqué à la charpente a été identifié comme la principale source de contamination des salles du groupe scolaire, fréquentées par les usagers. Le CST a élargi ses investigations à d'autres substances actives susceptibles d'être présentes avec le lindane dans les produits de traitement du bois (pentachlorophénol, aldrine, dieldrine) et à quelques autres impuretés de fabrication et produits de transformation des substances actives (isomères du lindane, tri- et tétrachlorophénols, dioxines et furanes). Il n'a pas été effectué de démarche systématique de recherche de l'ensemble des impuretés et des produits de dégradation des substances actives identifiées.

3.6.1.3 VTR des dioxines et furanes

La VTR utilisée pour les dioxines et furanes de $70 \text{ pg TEQ OMS} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{mois}^{-1}$ (OMS, 2001) porte sur la somme de 7 dioxines, 10 furanes et 12 PCB « de type dioxine ». Or, les mesures n'ont porté que sur les dioxines et furanes. Elles sont donc incomplètes pour pouvoir être comparées strictement à la VTR. Les concentrations utilisées pour l'air des milieux intérieurs autres que l'école et pour les poussières à l'extérieur et issues de la littérature (Von Manikowsky S. *et al.*, 1998) pour l'air et INSERM, 2000 pour les poussières) sont également relatives uniquement aux dioxines et furanes. Les risques liés à l'exposition aux dioxines et furanes sont donc sous-estimés dans l'ensemble des milieux d'exposition investigués.

3.6.1.4 Cumul des effets des composés

Il est à noter que les VTR du γ -HCH et du pentachlorophénol retenues par les experts du CST n'ont pas été établies pour des effets critiques hépatiques mais pour des effets critiques immunotoxiques pour le γ -HCH et une diminution des T4 pour le pentachlorophénol. Pour cette raison, le γ -HCH et le pentachlorophénol n'ont pas été inclus dans la somme des composés à effet critique hépatique. Cependant, le foie est une des principales cibles de ces composés et des VTR spécifiques correspondent à leur toxicité sur cet organe. Les experts du CST ont donc souhaité que soit également étudié le quotient de danger cumulé prenant en compte ces deux composés.

Pour ces deux composés, la littérature fournit des VTR portant sur des effets critiques hépatiques :

- γ -HCH : $0,3 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (EPA, 1988)

Cette VTR a été établie à partir de l'étude de Zeocon Corp. (1983) portant sur des rats exposés au γ -HCH pendant 12 semaines par l'alimentation (0 - 0,2 - 0,8 - 4 - 20 - 100 mg.kg^{-1} de nourriture ; 20 rats/dose). Le NOAEL a été établi à 4 mg.kg^{-1} de nourriture (0,29 mg.kg^{-1} de PC pour les mâles et 0,33 mg.kg^{-1} de PC pour les femelles) pour une hypertrophie hépatique, une dégénérescence tubulaire et rénale, une néphrite interstitielle, une distension tubulaire et des dépôts hyalins. Il y a été appliqué un facteur d'incertitude de 1000.

Cette VTR n'avait pas été retenue en première intention par les experts du CST car l'étude source n'est pas disponible.

- Pentachlorophénol : $30 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (EPA, 1993)

Cette VTR a été établie à partir de l'étude de Schwetz *et al.* (1978) portant sur des rats exposés au pentachlorophénol pendant 2 ans par l'alimentation (3 - 10 - 30 mg.kg^{-1} PC. j^{-1}). Le NOAEL a été établi à 3 mg.kg^{-1} PC. j^{-1} pour des pigmentations au niveau hépatique et rénal. Aux doses les plus fortes il a également été constaté une diminution du poids corporel chez les femelles, une plus grande activité de la transaminase glutamique/pyruvique du sérum chez les rats mâles et femelles et une augmentation de la densité de l'urine chez les femelles. Il y a été appliqué un facteur d'incertitude de 100.

Cette VTR n'avait pas été retenue en première intention par les experts du CST car les effets critiques (pigmentation hépatique) n'avaient pas été reconnus comme des effets précurseurs de tumeurs hépatiques.

Ces deux VTR hépatiques sont moins sévères que les VTR retenues en première intention par les experts du CST pour l'évaluation des risques sanitaires ($10 \text{ ng.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour le γ -HCH et $1 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour le pentachlorophénol).

Le Tableau 40 présente les quotients de dangers cumulés des composés ayant des effets hépatiques et des VTR hépatiques, à savoir, l' α -HCH, le β -HCH, le γ -HCH, les tri- et tetrachlorophénols, le pentachlorophénol, l'aldrine et la dieldrine. Dans une première intention majorante, ils sont calculés pour les concentrations les plus élevées retrouvées dans le groupe scolaire et avec les résultats des mesures de prélèvement par lingettes. Les quotients de danger cumulés de l' α -HCH, du β -HCH, du γ -HCH, des tri- et tetrachlorophénols, du pentachlorophénol, de l'aldrine et la dieldrine sont plus élevés que les quotients de dangers cumulés de l' α -HCH, du β -HCH, des tri- et tetrachlorophénols, de l'aldrine et la dieldrine calculés dans la partie « caractérisation des risques » (Tableau 37) puisqu'il y a deux composés supplémentaires pris en compte (γ -HCH et pentachlorophénol). Cependant, les quotients de dangers restent inférieurs à 1, ce qui signifie que les risques hépatiques liés aux cumuls de ces composés peuvent être écartés, même pour les concentrations mesurées les plus élevées dans le groupe scolaire et avec la technique de mesure des poussières la plus pénalisante des deux techniques testées.

Tableau 40 : Quotients de dangers maximums liés au cumul des effets (voie orale calculée avec les mesures dans les lingettes) de l' α -HCH, du β -HCH, du γ -HCH, des tri- et tétrachlorophénols, du pentachlorophénol, de l'aldrine et de la dieldrine

Quotient de danger	3 ans	4 ans	5 ans	6 ans	7 ans	8 ans	9 ans	10 ans	11 ans	12 ans	enseignant		ATSEM	agent d'entretien	
											maternelle	élémentaire		maternelle	élémentaire
Cumulé :	4,0E-01	3,8E-01	3,6E-01	3,4E-01	3,2E-01	3,0E-01	2,9E-01	2,9E-01	2,8E-01	2,7E-01	2,6E-01	2,6E-01	2,7E-01	2,5E-01	4,0E-01
- Ecole	1,7E-01	1,5E-01	1,3E-01	1,10E-01	8,9E-02	7,8E-02	7,0E-02	6,4E-02	5,8E-02	5,2E-02	3,7E-02	3,8E-02	4,8E-02	2,8E-02	1,7E-01
- Autres milieux	2,3E-01	2,3E-01	2,3E-01	2,3E-01	2,3E-01	2,3E-01	2,2E-01	2,2E-01	2,2E-01	2,2E-01	2,2E-01	2,2E-01	2,2E-01	2,2E-01	2,3E-01

Les coefficients de dangers sont calculés à partir des mesures dans l'école maternelle pour les 3 à 5 ans et de l'école élémentaire pour les 6 à 12 ans

3.6.1.5 Concentrations dans les milieux d'exposition autres que l'école

Parmi les milieux d'exposition autres que l'école, il a été distingué l'extérieur et les milieux intérieurs autres que l'école. Les concentrations dans l'air extérieur ont été renseignées par des campagnes de mesures locales. Les concentrations dans les poussières à l'extérieur et les concentrations dans l'air et les poussières des milieux intérieurs autres que l'école ont été renseignées par la littérature disponible. Mais il n'y a que deux composés, le γ -HCH et le pentachlorophénol pour lesquels l'ensemble de ces données a pu être renseigné. Il manque :

- Des concentrations dans l'air des milieux intérieurs autres que l'école pour le β -HCH et les tri- et tétrachlorophénols,
- Des concentrations dans les poussières des milieux intérieurs autres que l'école pour le β -HCH, les tri- et tétrachlorophénols, les dioxines et furanes,
- Des concentrations dans les poussières extérieures pour l' α -HCH, le β -HCH, les tri- et tétrachlorophénols, l'aldrine et la dieldrine,
- Des doses journalières d'exposition par l'alimentation pour les tri- et tétrachlorophénols.

Les données manquantes ont été assimilées à une absence de contamination de ces milieux. Les risques sanitaires liés à l'exposition aux milieux autres que l'école peuvent donc être sous-estimés pour l' α -HCH, le β -HCH, les tri- et tétrachlorophénols, l'aldrine, la dieldrine et les dioxines et furanes, c'est-à-dire la majorité des composés étudiés. Il est difficile d'apprécier précisément l'importance de cette sous-estimation.

3.6.2 Paramètres de surestimation des risques

3.6.2.1 Traitement des mesures inférieures à la limite de quantification

Le laboratoire prestataire n'a pas précisé parmi les mesures qui étaient inférieures à la limite de quantification (LQ), celles qui étaient également inférieures à la limite de détection (LD). Dans une hypothèse majorante, il a donc été choisi d'appliquer la valeur de la LQ pour toutes les valeurs qui étaient inférieures à la LQ. Il peut par exemple être noté que l'ensemble des mesures d'aldrine et de dieldrine réalisées par le laboratoire prestataire dans l'air et dans les poussières, sont inférieures à la LQ.

Par contre, pour les substances dont toutes les mesures utilisées sont supérieures à la LQ (notamment le lindane), ce paramètre de surestimation n'existe pas.

3.6.2.2 Modalités de construction des VTR

Les VTR utilisées dans cette étude ont été construites en extrapolant à l'homme des données expérimentales obtenues chez l'animal, par application de facteurs de sécurité. Les valeurs de ces facteurs sont utilisées pour tenir compte des incertitudes existantes lors de l'extrapolation des données animales obtenues dans des circonstances particulières d'exposition à ce qui pourrait se produire chez l'homme. Ainsi, un facteur de variabilité inter-espèce est appliqué selon l'hypothèse que l'homme est plus sensible que l'animal aux effets des substances et un facteur de variabilité intra-espèce est appliqué pour prendre en compte le fait qu'il existe des différences de sensibilité à une même substance dans la population humaine. D'autres facteurs peuvent également être appliqués pour tenir compte de l'absence de données toxicologiques précises, pour transposer une situation d'exposition particulière à une autre ou encore pour tenir compte de la nature et de la sévérité des effets retenus comme critiques pour la construction de la VTR. De ce fait, la valeur globale du facteur appliqué majore probablement le risque évalué. On note également que pour certains composés, comme par exemple le γ -HCH, les effets critiques retenus pour l'établissement de la VTR sont des effets infra-cliniques rendant la VTR encore plus protectrice.

3.6.2.3 Exclusion des prélèvements de poussières sur le mobilier de l'école

Les prélèvements de poussières sur le mobilier de l'école ont été réalisés avec des lingettes. Toutefois ces résultats n'ont pu être exploités pour la caractérisation des expositions en l'absence d'éléments permettant de convertir ces concentrations surfaciques en concentrations massiques. A défaut, ce sont les résultats de prélèvement de poussières au sol (aspirateur et lingettes) qui ont été utilisés. Ce choix est majorant étant donné que les concentrations maximales en poussières sur le mobilier sont inférieures à celles mesurées sur le sol, à l'exception près des mesures en aldrine, dieldrine et tri- et tétrachlorophénols au 1^{er} étage de l'école élémentaire ; cependant, les QD sont nettement inférieurs à 1 pour ces dernières substances et cela ne change donc rien aux conclusions.

Le Tableau 41 en comparaison du Tableau 31 et du Tableau 34 montre que l'utilisation des concentrations moyennes au sol et sur le mobilier, au lieu des concentrations seules au sol, n'a pas d'impact au final sur les quotients de dangers calculés.

3.6.2.4 Cumul des voies d'exposition

En l'absence de VTR pour la voie cutanée et aussi pour la voie respiratoire pour certains composés (sachant que la plupart des VTR pour la voie respiratoire des composés étudiés sont dérivées de celles pour la voie digestive), les experts du CST ont choisi de convertir la VTR orale en VTR interne et de la comparer à une dose interne calculée à partir des doses d'exposition des voies respiratoire, orale et cutanée et des taux d'absorption respiratoire, orale et cutanée. En pratique les taux d'absorption respiratoire et cutanée des composés étudiés ne sont pas connus et sont considérés comme maximums (100 %) dans une hypothèse majorante. La construction de cette dose interne suppose que les trois voies d'exposition conduisent aux mêmes effets systémiques ce qui n'a pas pu être vérifié pour l'ensemble des composés étudiés car les effets des voies respiratoire et cutanée ne sont pas systématiquement documentés dans la littérature consultée.

Tableau 41 : Quotients de danger maximums calculés à partir des concentrations moyennes dans les poussières du sol et du mobilier (et des concentrations maximales dans l'air)

Composés	Quotient de danger	3 ans	4 ans	5 ans	6 ans	7 ans	8 ans	9 ans	10 ans	11 ans	12 ans	enseignant maternelle	enseignant élémentaire	ATSEM	agent d'entretien maternelle	agent d'entretien élémentaire
α-HCH	Quotient de danger total	2,7E-03	2,4E-03	2,1E-03	4,2E-03	3,3E-03	2,9E-03	2,7E-03	2,5E-03	2,3E-03	2,1E-03	8,8E-04	1,6E-03	1,0E-03	7,4E-04	1,3E-03
	Quotient de danger école	2,3E-03	2,0E-03	1,8E-03	3,8E-03	2,9E-03	2,6E-03	2,3E-03	2,1E-03	1,9E-03	1,7E-03	5,4E-04	1,3E-03	6,9E-04	4,0E-04	9,2E-04
β-HCH	Quotient de danger total	2,0E-02	1,8E-02	1,7E-02	2,4E-02	1,9E-02	1,7E-02	1,6E-02	1,5E-02	1,3E-02	1,2E-02	7,7E-03	1,0E-02	8,6E-03	6,9E-03	8,8E-03
	Quotient de danger école	1,6E-02	1,4E-02	1,2E-02	1,9E-02	1,4E-02	1,2E-02	1,1E-02	1,0E-02	8,9E-03	7,9E-03	3,2E-03	5,9E-03	4,1E-03	2,4E-03	4,3E-03
γ-HCH	Quotient de danger total	1,4	1,2	1,1	1,8	1,4	1,3	1,2	1,1	1,0	0,9	0,5	0,8	0,6	0,5	0,7
	Quotient de danger école	0,9	0,8	0,7	1,4	1,0	0,9	0,8	0,7	0,7	0,6	0,2	0,5	0,2	0,1	0,3
tri-tetrachlorophénols	Quotient de danger total	2,2E-04	1,9E-04	1,7E-04	7,2E-05	6,0E-05	5,2E-05	4,7E-05	4,3E-05	4,0E-05	3,5E-05	5,8E-05	2,5E-05	7,4E-05	4,3E-05	1,8E-05
	Quotient de danger école	2,2E-04	1,9E-04	1,7E-04	7,1E-05	5,9E-05	5,2E-05	4,6E-05	4,3E-05	3,9E-05	3,5E-05	5,8E-05	2,4E-05	7,4E-05	4,3E-05	1,8E-05
pentachlorophénol	Quotient de danger total	2,4E-02	2,3E-02	2,2E-02	1,9E-02	1,8E-02	1,7E-02	1,7E-02	1,7E-02	1,7E-02	1,6E-02	1,6E-02	1,5E-02	1,7E-02	1,6E-02	1,5E-02
	Quotient de danger école	6,6E-03	5,8E-03	5,1E-03	1,8E-03	1,6E-03	1,4E-03	1,2E-03	1,1E-03	1,0E-03	9,0E-04	1,5E-03	6,0E-04	1,9E-03	1,1E-03	4,3E-04
aldrine	Quotient de danger total	3,1E-02	2,7E-02	2,4E-02	3,6E-02	2,9E-02	2,5E-02	2,3E-02	2,1E-02	1,9E-02	1,7E-02	6,7E-03	1,2E-02	7,9E-03	5,5E-03	9,1E-03
	Quotient de danger école	2,3E-02	2,0E-02	1,7E-02	3,0E-02	2,4E-02	2,1E-02	1,9E-02	1,7E-02	1,6E-02	1,4E-02	4,7E-03	9,8E-03	6,0E-03	3,5E-03	7,0E-03
dieldrine	Quotient de danger total	2,2E-01	2,2E-01	2,2E-01	2,3E-01	2,3E-01	2,2E-01	2,2E-01	2,2E-01	2,2E-01	2,2E-01	2,1E-01	2,1E-01	2,1E-01	2,0E-01	2,1E-01
	Quotient de danger école	2,0E-02	1,8E-02	1,6E-02	2,8E-02	2,2E-02	2,0E-02	1,8E-02	1,6E-02	1,5E-02	1,3E-02	3,9E-03	9,3E-03	5,0E-03	2,9E-03	6,7E-03
dioxines et furanes	Quotient de danger total	6,6E-01	6,2E-01	5,9E-01	5,7E-01	5,1E-01	4,9E-01	4,8E-01	4,7E-01	4,6E-01	4,4E-01	4,1E-01	4,1E-01	4,1E-01	4,0E-01	4,0E-01
	Quotient de danger école	1,9E-01	1,7E-01	1,5E-01	1,4E-01	8,7E-02	7,7E-02	6,9E-02	6,4E-02	5,6E-02	5,0E-02	3,2E-02	3,7E-02	4,1E-02	2,4E-02	2,7E-02
α-HCH+β-HCH+tri-tetrachlorophénols+aldrine+dieldrine	Quotient de danger total	2,8E-01	2,7E-01	2,6E-01	3,0E-01	2,8E-01	2,7E-01	2,6E-01	2,6E-01	2,5E-01	2,5E-01	2,2E-01	2,3E-01	2,2E-01	2,2E-01	2,3E-01
	Quotient de danger école	6,1E-02	5,3E-02	4,7E-02	8,1E-02	6,3E-02	5,6E-02	5,0E-02	4,6E-02	4,1E-02	3,7E-02	1,2E-02	2,6E-02	1,6E-02	9,1E-03	1,9E-02

Les coefficients de dangers sont calculés à partir des mesures dans l'école maternelle pour les 3 à 5 ans et de l'école élémentaire pour les 6 à 12 ans

3.6.3 Paramètres dont le sens d'influence sur les résultats est variable ou n'est pas connu

3.6.3.1 Conditions de prélèvements

Les concentrations dans l'air et dans les poussières de l'école utilisées pour l'évaluation des risques sanitaires sont issues d'une campagne de mesures qui a été réalisée du 5 au 25 mars 2008 à l'école maternelle et du 12 mars au 2 avril 2008 dans l'école élémentaire. Les durées de prélèvements n'excèdent pas 24 heures. Il est difficile d'étendre ces mesures à une période plus longue. Sans pouvoir faire une liste exhaustive des paramètres influençant les concentrations dans l'air et dans les poussières des salles de classes, on peut citer, outre les niveaux d'exposition :

- **Les habitudes de ménage et d'aération des classes.** Le ménage et l'aération des classes sont réalisés quotidiennement et il s'y ajoute un grand ménage réalisé pendant les vacances d'été au cours duquel notamment les rideaux sont changés à tour de rôle. Les mesures de polluants dans les poussières réalisées après le grand ménage de l'école (Tableau 19, Tableau 20, Tableau 21) ne sont pas systématiquement inférieures aux mesures réalisées avant le grand ménage (Rapport Campagne 2008, Afsset 2009). Cependant la quantité de poussières est plus faible et cela va dans le sens d'une diminution de l'exposition. Il est donc difficile de savoir, avec les éléments actuellement disponibles si le ménage permet de diminuer les concentrations en produits de traitement du bois dans l'école. Concernant l'aération des classes, elle permet le renouvellement de l'air et donc, *a priori*, la diminution des concentrations en produits de traitements du bois étant donné que les composés étudiés sont à l'extérieur à des concentrations inférieures à celles de l'intérieur.
- **Les conditions météorologiques** (température, pression, vent...).

Il est difficile d'énumérer et de quantifier l'ensemble des paramètres pouvant influencer les résultats des mesures effectuées dans les salles de classe en mars 2008. Parmi les paramètres de variabilité, extérieurs aux méthodes de prélèvement et d'analyse, le CSTB et le FCBA notent :

- la pression et la température, qui influencent directement :
 - o les propriétés physico-chimiques des composés et donc les niveaux d'émissions à partir des charpentes,
 - o les échanges gazeux entre d'une part les combles (volume compris entre le toit et le plafond des salles de classe) par convection d'air (chargé en polluants) et d'autre part les classes, liés aux différences de pression pouvant exister et favorisés par les panneaux de plafond perforés,
- le vent qui favorise le renouvellement d'air dans les bâtiments,
- la diffusion de polluants liée à des différences de concentration en polluants entre les combles et les classes.

En période d'hiver et de chauffe, les températures sont faibles et les émissions sont donc moins importantes (même si le chauffage des pièces occupées augmente la température dans l'espace sous le toit). Le vent et les différences de température favorisent un renouvellement d'air des bâtiments plus important et d'autant plus important que la température extérieure est faible (la température intérieure étant constante grâce au chauffage) et que le vent est fort.

En période de printemps ou d'automne (hors chauffe), les températures sont sensiblement plus élevées. Les émissions sont moyennes voire élevées et les échanges gazeux de l'espace sous le toit vers les salles de classe favorisés. Par ailleurs la différence de température entre l'intérieur du bâtiment et l'extérieur est plus faible, ce qui tend à moins faire diminuer les concentrations. Les concentrations en pesticides de cette période pourraient être en moyenne plus importantes que durant la période de chauffe si le renouvellement d'air est faible. Cependant les enseignants ont

signalé que dans ce cas les fenêtres restaient entrouvertes en permanence et les concentrations attendues pourraient être en fait plus faibles qu'en période de chauffe avec des ouvertures temporaires des fenêtres.

En été, les concentrations en pesticides sont maximales à cause de la température extérieure et l'absence de ventilation, mais les usagers ne sont pas exposés, car en vacances. Les valeurs mesurées en août 2007 qui sont environ 4 fois supérieures en moyenne aux valeurs de mars 2008 correspondent bien à cette situation.

Les mesures à partir desquelles a été faite l'évaluation de risque sanitaires ont été effectuées au mois de mars 2008 où l'on était en une période de froid modéré de printemps. Les fenêtres ont été ouvertes comme indiqué par les enseignants pour 8h sur 24h. Il existe donc des facteurs en faveur d'un caractère majorant et des facteurs en faveur d'un caractère minorant des résultats observés par rapport à des niveaux moyens annuels. S'il a été difficile de trancher pour les experts, ceux-ci s'accordent pour dire que les niveaux moyens annuels durant l'année scolaire étaient certainement situés dans l'ordre de grandeur des résultats obtenus en mars 2008.

Au final les experts du CSTB et du FCBA se sont accordés pour dire qu'il est difficile de trancher si les mesures en mars 2008 sont plutôt majorantes ou minorantes par rapport à la moyenne annuelle durant la période scolaire. Cependant ces mesures sont certainement situées dans cet ordre de grandeur. En conséquence, les experts s'accordent à dire que l'hypothèse que les mesures de mars 2008 peuvent être représentatives de la moyenne annuelle durant la période scolaire est acceptable.

3.6.3.2 Analyses des concentrations dans l'air et dans les poussières de l'école

L'incertitude liée aux analyses a été évaluée par :

- **La reproductibilité des mesures qui a été testée** en réalisant 4 prélèvements de 24 heures simultanément dans la même salle (1 salle en maternelle et 1 salle en élémentaire).
 - Chlorophénols : 8 à 30 % selon les composés dans l'école maternelle et 12 à 37 % selon les composés dans l'école élémentaire,
 - Hexachlorocyclohexanes : 3 à 14 % selon les composés dans l'école maternelle et 3 à 17 % selon les composés dans l'école élémentaire.
- **La variabilité de la méthode analytique** qui est définie par le laboratoire prestataire :
 - ± 20 % pour chaque congénère des dioxines et furanes et ± 10 % pour le total en I-TEQ,
 - ± 15 % pour les pesticides (chlorophénols, hexachlorocyclohexanes, aldrine et dieldrine).
- **Le rendement d'analyse n'est accessible que pour l'étape d'extraction** pour chacune des analyses et chacun des composés. Le rendement n'est jamais complet et les concentrations, donc les risques calculés sont sous-estimés. Dans les normes, l'AFNOR a préconisé que les composés, dont les rendements de prélèvements sont trop faibles (< 60 %), soient écartés. Cette recommandation a été suivie pour la sélection des données exploitées pour l'évaluation des risques sanitaires. Il n'a donc pas été envisagé d'appliquer un facteur correctif aux valeurs fournies par le laboratoire. L'application d'un facteur correctif aurait eu pour effet d'augmenter les valeurs des concentrations utilisées et donc des risques calculés.

Les rendements des dioxines et furanes sont plus faibles que les rendements des pesticides. Les facteurs correctifs les plus élevés auraient donc porté sur les dioxines et furanes, or les

concentrations mesurées sont suffisamment basses pour que l'application d'un facteur correctif, même de 100 %, même sur les concentrations maximales, même sur la tranche d'âge la plus impactée (3 ans) donne un quotient de danger qui reste inférieur à 1 (Tableau 42).

Tableau 42 : Impact d'un facteur correctif sur les résultats de dioxines et furanes dans la situation la plus défavorable (concentrations maximales dans l'air et les poussières à l'intérieur de l'école, population la plus jeune)

Quotient de danger	Concentrations maximales utilisées	Concentrations maximales × 2
Quotient de danger « total »	$6,6 \cdot 10^{-1}$	$8,5 \cdot 10^{-1}$
Quotient de danger « école »	$1,9 \cdot 10^{-1}$	$3,8 \cdot 10^{-1}$
Quotient de danger « milieux autres que l'école »	$4,7 \cdot 10^{-1}$	$4,7 \cdot 10^{-1}$

L'application d'un facteur correctif pour corriger les pertes d'extraction aurait donc eu un impact non déterminant sur les résultats de l'évaluation des risques liés à l'exposition aux dioxines et furanes.

3.6.3.3 Choix des paramètres statistiques : Comparaison de l'utilisation de la médiane et de la moyenne

Pour exploiter les résultats de la campagne de mesure réalisée pendant la fermeture de l'école, les experts du CST ont choisi comme paramètre de position la médiane (en plus des paramètres de dispersion : minimum et maximum).

Certaines zones d'exposition sont moins bien échantillonnées que d'autres car les scénarios d'exposition ont été établis après la campagne de mesures et certaines mesures ont été exclues car ne respectant pas la norme AFNOR sur les rendements d'extraction. Ainsi, par exemple :

- La salle E10 a été peu échantillonnée : 3 prélèvements d'air de pesticides, 1 prélèvement d'air de dioxines et furanes et 3 prélèvements de poussières de pesticides par lingettes et 1 prélèvement de poussières de dioxines et furanes par lingettes,
- Les dioxines et furanes ont été moins échantillonnés que les pesticides,
- Les poussières ont été moins échantillonnées que l'air car les techniques de prélèvements sont plus longues et moins fiables.

Afin d'étudier l'impact du choix de la médiane, le Tableau 43 présente les résultats de la caractérisation des risques à partir de la moyenne des concentrations dans l'air et dans les poussières de l'école en comparaison du Tableau 44 qui présente les quotients de dangers médians qui ont été utilisés dans l'étude.

En fonction des composés, les quotients de dangers calculés à partir de la moyenne sont plus ou moins élevés que ceux calculés à partir de la médiane. Mais surtout les variations de risques sont très faibles entre les deux paramètres de position (médiane et moyenne) et n'amènent aucune modification des conclusions avancées à partir des résultats calculés à partir de la médiane.

Enfin, le choix du paramètre statistique « médiane » au lieu du paramètre « moyenne » pour traiter les résultats de la campagne de mesures a peu d'influence sur les résultats de la caractérisation des risques sanitaires.

Tableau 43 : Quotients de dangers moyens

Composés	Quotient de danger	3 ans	4 ans	5 ans	6 ans	7 ans	8 ans	9 ans	10 ans	11 ans	12 ans	enseignant maternelle	enseignant élémentaire	ATSEM	agent d'entretien maternelle	agent d'entretien élémentaire
α-HCH	Quotient de danger total	1,9E-03	1,7E-03	1,5E-03	3,7E-03	2,9E-03	2,6E-03	2,3E-03	2,2E-03	2,0E-03	1,8E-03	6,9E-04	1,4E-03	7,9E-04	6,0E-04	1,1E-03
	Quotient de danger école	1,5E-03	1,3E-03	1,2E-03	3,3E-03	2,5E-03	2,2E-03	2,0E-03	1,8E-03	1,6E-03	1,5E-03	3,5E-04	1,1E-03	4,5E-04	2,6E-04	7,8E-04
β-HCH	Quotient de danger total	1,3E-02	1,2E-02	1,1E-02	2,3E-02	1,8E-02	1,6E-02	1,5E-02	1,4E-02	1,3E-02	1,2E-02	6,1E-03	1,0E-02	6,6E-03	5,7E-03	8,5E-03
	Quotient de danger école	8,1E-03	7,1E-03	6,2E-03	1,9E-02	1,3E-02	1,2E-02	1,1E-02	9,7E-03	8,4E-03	7,5E-03	1,6E-03	5,6E-03	2,1E-03	1,2E-03	4,0E-03
γ-HCH	Quotient de danger total	1,1	1,0	0,9	1,6	1,2	1,1	1,0	1,0	0,9	0,8	0,5	0,7	0,5	0,4	0,6
	Quotient de danger école	0,6	0,6	0,5	1,2	0,8	0,7	0,6	0,6	0,5	0,5	0,1	0,4	0,2	0,1	0,3
tri-tetrachlorophéno	Quotient de danger total	1,1E-04	9,3E-05	8,2E-05	5,0E-05	4,0E-05	3,5E-05	3,2E-05	2,9E-05	2,7E-05	2,4E-05	2,5E-05	1,6E-05	3,2E-05	1,9E-05	1,2E-05
	Quotient de danger école	1,1E-04	9,2E-05	8,1E-05	4,9E-05	3,9E-05	3,4E-05	3,1E-05	2,9E-05	2,6E-05	2,3E-05	2,5E-05	1,6E-05	3,2E-05	1,9E-05	1,1E-05
pentachlorophéno	Quotient de danger total	2,0E-02	2,0E-02	1,9E-02	1,8E-02	1,7E-02	1,7E-02	1,7E-02	1,7E-02	1,6E-02	1,6E-02	1,5E-02	1,5E-02	1,6E-02	1,5E-02	1,5E-02
	Quotient de danger école	2,6E-03	2,3E-03	2,0E-03	1,5E-03	1,2E-03	1,1E-03	9,8E-04	9,0E-04	7,9E-04	7,1E-04	5,7E-04	4,6E-04	7,2E-04	4,2E-04	3,3E-04
aldrine	Quotient de danger total	2,5E-02	2,2E-02	1,9E-02	2,5E-02	2,0E-02	1,7E-02	1,5E-02	1,4E-02	1,3E-02	1,2E-02	5,0E-03	7,4E-03	5,7E-03	4,3E-03	6,0E-03
	Quotient de danger école	1,7E-02	1,4E-02	1,3E-02	1,9E-02	1,4E-02	1,3E-02	1,1E-02	1,1E-02	9,4E-03	8,4E-03	3,1E-03	5,5E-03	3,9E-03	2,3E-03	4,0E-03
dieldrine	Quotient de danger total	2,2E-01	2,2E-01	2,1E-01	2,2E-01	2,1E-01	2,1E-01	2,1E-01	2,1E-01	2,1E-01	2,1E-01	2,0E-01	2,1E-01	2,0E-01	2,0E-01	2,1E-01
	Quotient de danger école	1,3E-02	1,1E-02	9,7E-03	1,8E-02	1,4E-02	1,2E-02	1,1E-02	1,0E-02	9,1E-03	8,1E-03	2,1E-03	5,4E-03	2,7E-03	1,6E-03	3,9E-03
dioxines et furanes	Quotient de danger total	6,1E-01	5,8E-01	5,5E-01	5,6E-01	5,0E-01	4,8E-01	4,7E-01	4,6E-01	4,5E-01	4,4E-01	4,0E-01	4,1E-01	4,0E-01	3,9E-01	4,0E-01
	Quotient de danger école	1,4E-01	1,2E-01	1,1E-01	1,3E-01	7,8E-02	6,9E-02	6,2E-02	5,7E-02	5,0E-02	4,5E-02	2,3E-02	3,3E-02	2,9E-02	1,7E-02	2,4E-02
α-HCH+β-HCH+tri-tetrachlorophénols+aldrine+dieldrine	Quotient de danger total	2,6E-01	2,5E-01	2,4E-01	2,7E-01	2,6E-01	2,5E-01	2,5E-01	2,4E-01	2,4E-01	2,4E-01	2,2E-01	2,3E-01	2,2E-01	2,1E-01	2,2E-01
	Quotient de danger école	3,9E-02	3,4E-02	3,0E-02	5,9E-02	4,4E-02	3,9E-02	3,5E-02	3,2E-02	2,9E-02	2,5E-02	7,2E-03	1,8E-02	9,2E-03	5,3E-03	1,3E-02

Tableau 44 : Quotients de dangers médians

Composés	Quotient de danger	3 ans	4 ans	5 ans	6 ans	7 ans	8 ans	9 ans	10 ans	11 ans	12 ans	enseignant maternelle	enseignant élémentaire	ATSEM	agent d'entretien maternelle	agent d'entretien élémentaire
α-HCH	Quotient de danger total	1,9E-03	1,7E-03	1,6E-03	4,0E-03	3,2E-03	2,8E-03	2,6E-03	2,4E-03	2,2E-03	2,0E-03	7,0E-04	1,5E-03	8,0E-04	6,0E-04	1,2E-03
	Quotient de danger école	1,6E-03	1,4E-03	1,2E-03	3,7E-03	2,8E-03	2,5E-03	2,2E-03	2,0E-03	1,8E-03	1,6E-03	3,6E-04	1,2E-03	4,6E-04	2,6E-04	8,7E-04
β-HCH	Quotient de danger total	1,2E-02	1,1E-02	1,1E-02	2,3E-02	1,8E-02	1,6E-02	1,5E-02	1,4E-02	1,3E-02	1,2E-02	6,1E-03	1,0E-02	6,5E-03	5,7E-03	8,4E-03
	Quotient de danger école	7,9E-03	6,9E-03	6,1E-03	1,8E-02	1,3E-02	1,1E-02	1,0E-02	9,5E-03	8,3E-03	7,4E-03	1,6E-03	5,5E-03	2,0E-03	1,2E-03	3,9E-03
γ-HCH	Quotient de danger total	1,1	1,0	1,0	1,6	1,2	1,1	1,0	1,0	0,9	0,8	0,5	0,7	0,5	0,4	0,6
	Quotient de danger école	0,7	0,6	0,5	1,2	0,8	0,7	0,7	0,6	0,5	0,5	0,1	0,4	0,2	0,1	0,3
tri-tetrachlorophénols	Quotient de danger total	8,5E-05	7,4E-05	6,6E-05	4,4E-05	3,4E-05	3,0E-05	2,7E-05	2,5E-05	2,2E-05	2,0E-05	1,9E-05	1,3E-05	2,4E-05	1,4E-05	9,8E-06
	Quotient de danger école	8,4E-05	7,3E-05	6,5E-05	4,3E-05	3,4E-05	2,9E-05	2,6E-05	2,4E-05	2,2E-05	1,9E-05	1,8E-05	1,3E-05	2,4E-05	1,4E-05	9,6E-06
pentachlorophéno	Quotient de danger total	2,0E-02	1,9E-02	1,8E-02	1,8E-02	1,7E-02	1,7E-02	1,7E-02	1,7E-02	1,6E-02	1,6E-02	1,5E-02	1,5E-02	1,5E-02	1,5E-02	1,5E-02
	Quotient de danger école	1,7E-03	1,5E-03	1,3E-03	1,5E-03	1,3E-03	1,1E-03	1,0E-03	9,4E-04	8,2E-04	7,3E-04	3,6E-04	4,7E-04	4,6E-04	2,7E-04	3,4E-04
aldrine	Quotient de danger total	2,3E-02	2,0E-02	1,8E-02	2,4E-02	1,9E-02	1,7E-02	1,5E-02	1,4E-02	1,3E-02	1,1E-02	4,4E-03	7,2E-03	4,9E-03	3,9E-03	5,8E-03
	Quotient de danger école	1,5E-02	1,3E-02	1,1E-02	1,8E-02	1,4E-02	1,2E-02	1,1E-02	1,0E-02	9,0E-03	8,0E-03	2,4E-03	5,2E-03	3,1E-03	1,8E-03	3,8E-03
dieldrine	Quotient de danger total	2,2E-01	2,1E-01	2,1E-01	2,2E-01	2,2E-01	2,1E-01	2,1E-01	2,1E-01	2,1E-01	2,1E-01	2,0E-01	2,1E-01	2,0E-01	2,0E-01	2,0E-01
	Quotient de danger école	1,0E-02	8,9E-03	7,9E-03	1,7E-02	1,2E-02	1,1E-02	9,8E-03	9,1E-03	8,0E-03	7,1E-03	1,5E-03	4,7E-03	1,9E-03	1,1E-03	3,4E-03
dioxines et furanes	Quotient de danger total	6,1E-01	5,7E-01	5,5E-01	5,7E-01	5,1E-01	4,9E-01	4,7E-01	4,6E-01	4,5E-01	4,4E-01	4,0E-01	4,1E-01	4,0E-01	3,9E-01	4,0E-01
	Quotient de danger école	1,4E-01	1,2E-01	1,0E-01	1,4E-01	8,3E-02	7,3E-02	6,6E-02	6,1E-02	5,3E-02	4,7E-02	2,1E-02	3,5E-02	2,7E-02	1,6E-02	2,5E-02
α-HCH+β-HCH+tri-tetrachlorophénols+aldrine+dieldrine	Quotient de danger total	2,5E-01	2,5E-01	2,4E-01	2,7E-01	2,6E-01	2,5E-01	2,4E-01	2,4E-01	2,4E-01	2,3E-01	2,1E-01	2,2E-01	2,2E-01	2,1E-01	2,2E-01
	Quotient de danger école	3,4E-02	3,0E-02	2,7E-02	5,7E-02	4,2E-02	3,7E-02	3,3E-02	3,1E-02	2,7E-02	2,4E-02	5,9E-03	1,7E-02	7,5E-03	4,4E-03	1,2E-02

3.6.3.4 Traitement des mesures de poussières : Comparaison des données obtenues par les lingettes et des données obtenues par l'aspirateur

Pour les mesures dans les poussières, les experts du CST ont été confrontés à l'absence de méthode normalisée en France. Conscients que les poussières pouvaient être une source d'exposition non négligeable, les experts ont expérimenté deux techniques de mesures pour ne pas négliger cette exposition. L'aspirateur HSV3 qui possède une norme d'utilisation établie par un organisme américain (ASTM, 2005)⁶⁸ et qui avait déjà été utilisé pour la campagne de 2007 a été réutilisé. Le CST a aussi recommandé la méthode de prélèvement par essuyage des surfaces au moyen de lingettes. Le CST avait préconisé le pesage des lingettes si possible, mais la méthode de prélèvement des poussières avec les lingettes avait été laissée à la discrétion du prestataire dans le CCTP. Il a été utilisé des lingettes imprégnées d'un solvant organique, ce qui n'a pas permis d'évaluer la masse de poussières prélevée.

Les mesures de poussières réalisées à l'aide des lingettes n'ont pas pu être utilisées telles quelles dans l'évaluation des risques sanitaires car les équations de calculs de doses disponibles pour les voies orale et cutanée nécessitent d'exprimer les concentrations en poussières en masse.masse^{-1} alors que les lingettes fournissent des résultats en $\text{masse.surface}^{-1}$ sans que la masse de la lingette puisse être déterminée.

D'autre part, des prélèvements de poussières ont été réalisés au moyen d'un aspirateur HVS3 qui fournit bien des concentrations de poussières en masse.masse^{-1} mais dont les résultats étaient hétérogènes et potentiellement sous-estimés par perte des composés les plus volatils.

Aucune des deux techniques mises en œuvre pour le prélèvement de poussières ne permet donc d'obtenir des résultats suffisamment fiables et utilisables pour la caractérisation des risques sanitaires. Il peut seulement être déduit des caractéristiques de ces deux techniques que les concentrations recueillies au moyen des lingettes sont plus élevées que les concentrations recueillies avec l'aspirateur. La différence est d'autant plus marquée que les composés sont volatils. S'agissant des lingettes, il est légitime de penser que l'action mécanique du prélèvement (frottement) et l'action du solvant (solubilisation) sont susceptibles de recueillir des quantités de composés d'intérêt plus importantes qu'avec l'aspirateur.

Malgré ces incertitudes, les experts du CST ont proposé d'appréhender les concentrations dans les poussières d'une part en appliquant la masse de poussières recueillie par l'aspirateur par unité de surface à la surface nettoyée par la lingette, d'autre part en utilisant les résultats de l'aspirateur. Afin de limiter l'impact de la variabilité des masses de poussières prélevées par l'aspirateur, les experts du CST ont choisi d'utiliser la masse moyenne. Il n'est pas possible d'apprécier si les concentrations en masse.masse^{-1} calculées à partir des résultats de lingettes et de la masse recueillie par l'aspirateur sont toujours surestimées.

Le Tableau 45 et le Tableau 46 comparent les résultats du risque sanitaire les plus élevés (pour des concentrations maximales dans l'air et les poussières de l'école) calculés à partir des données de l'aspirateur et à partir des données lingettes converties avec la masse de poussières recueillie avec l'aspirateur. Les variations ne portent que sur le quotient de danger « école » et par conséquent le quotient de danger lié à l'ensemble des expositions (« total »).

Tableau 45 : Quotients de dangers maximums établis à partir des données de l'aspirateur HVS3

Composés	Quotient de danger	3 ans	4 ans	5 ans	6 ans	7 ans	8 ans	9 ans	10 ans	11 ans	12 ans	enseignant maternelle	enseignant élémentaire	ATSEM	agent d'entretien maternelle	agent d'entretien élémentaire
α-HCH	Quotient de danger total	1,1E-03	1,0E-03	9,4E-04	1,1E-03	1,2E-03	1,1E-03	9,8E-04	9,3E-04	9,1E-04	8,4E-04	5,9E-04	7,3E-04	6,6E-04	5,3E-04	6,2E-04
	Quotient de danger école	7,6E-04	6,6E-04	5,9E-04	5,4E-04	8,0E-04	7,1E-04	6,3E-04	5,8E-04	5,6E-04	5,0E-04	2,5E-04	3,9E-04	3,2E-04	1,9E-04	2,8E-04
β-HCH	Quotient de danger total	5,9E-03	5,7E-03	5,5E-03	5,7E-03	5,4E-03	5,3E-03	5,2E-03	5,2E-03	5,1E-03	5,0E-03	4,8E-03	4,9E-03	4,9E-03	4,7E-03	4,8E-03
	Quotient de danger école	1,4E-03	1,2E-03	1,0E-03	9,4E-04	9,3E-04	8,1E-04	7,3E-04	6,7E-04	6,1E-04	5,4E-04	3,2E-04	3,9E-04	4,1E-04	2,3E-04	2,8E-04
γ-HCH	Quotient de danger total	0,7	0,6	0,6	0,8	0,7	0,7	0,6	0,6	0,6	0,6	0,4	0,5	0,4	0,4	0,4
	Quotient de danger école	0,2	0,1	0,1	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2	0,2	4,9E-02	1,7E-01	6,3E-02	3,6E-02	1,2E-01
tri-tetrachlorophénol	Quotient de danger total	1,6E-04	1,4E-04	1,2E-04	4,3E-05	3,9E-05	3,4E-05	3,1E-05	2,8E-05	2,7E-05	2,4E-05	4,6E-05	1,6E-05	5,9E-05	3,4E-05	1,2E-05
	Quotient de danger école	1,6E-04	1,4E-04	1,2E-04	1,1E-04	3,8E-05	3,3E-05	3,0E-05	2,8E-05	2,6E-05	2,3E-05	4,6E-05	1,6E-05	5,9E-05	3,4E-05	1,1E-05
pentachlorophénol	Quotient de danger total	2,1E-02	2,0E-02	2,0E-02	1,7E-02	1,7E-02	1,6E-02	1,6E-02	1,6E-02	1,6E-02	1,6E-02	1,6E-02	1,6E-02	1,6E-02	1,6E-02	1,5E-02
	Quotient de danger école	3,4E-03	2,9E-03	2,6E-03	2,3E-03	4,9E-04	4,3E-04	3,8E-04	3,6E-04	3,3E-04	2,9E-04	7,7E-04	1,5E-04	9,8E-04	5,7E-04	1,1E-04
aldrine	Quotient de danger total	3,0E-02	2,6E-02	2,3E-02	1,8E-02	1,7E-02	1,5E-02	1,3E-02	1,2E-02	1,1E-02	1,0E-02	6,8E-03	6,8E-03	8,1E-03	5,7E-03	5,5E-03
	Quotient de danger école	2,2E-02	1,9E-02	1,7E-02	1,5E-02	1,1E-02	1,0E-02	9,1E-03	8,4E-03	7,9E-03	7,0E-03	4,9E-03	4,8E-03	6,2E-03	3,6E-03	3,5E-03
dieldrine	Quotient de danger total	2,2E-01	2,2E-01	2,1E-01	2,0E-01	2,1E-01	2,0E-01	2,0E-01	2,0E-01							
	Quotient de danger école	1,4E-02	1,3E-02	1,1E-02	1,0E-02	1,1E-02	9,3E-03	8,4E-03	7,7E-03	7,3E-03	6,5E-03	2,9E-03	4,5E-03	3,7E-03	2,2E-03	3,2E-03
dioxines et furanes	Quotient de danger total	6,2E-01	5,9E-01	5,6E-01	4,8E-01	4,5E-01	4,4E-01	4,3E-01	4,2E-01	4,2E-01	4,1E-01	4,0E-01	3,9E-01	4,1E-01	4,0E-01	3,9E-01
	Quotient de danger école	1,5E-01	1,3E-01	1,2E-01	1,1E-01	2,9E-02	2,6E-02	2,3E-02	2,1E-02	1,9E-02	1,7E-02	2,7E-02	1,2E-02	3,5E-02	2,0E-02	8,8E-03
α-HCH+β-HCH+tri-tetrachlorophénols+aldrine+dieldrine	Quotient de danger total	2,6E-01	2,5E-01	2,4E-01	2,4E-01	2,4E-01	2,3E-01	2,3E-01	2,3E-01	2,3E-01	2,2E-01	2,2E-01	2,2E-01	2,2E-01	2,1E-01	2,2E-01
	Quotient de danger école	3,8E-02	3,3E-02	3,0E-02	2,7E-02	2,4E-02	2,1E-02	1,9E-02	1,7E-02	1,6E-02	1,5E-02	8,4E-03	1,0E-02	1,1E-02	6,2E-03	7,3E-03

Tableau 46 : Quotients de dangers maximums établis à partir des données de lingettes converties avec les masses recueillies par l'aspirateur

Composés	Quotient de danger	3 ans	4 ans	5 ans	6 ans	7 ans	8 ans	9 ans	10 ans	11 ans	12 ans	enseignant maternelle	enseignant élémentaire	ATSEM	agent d'entretien maternelle	agent d'entretien élémentaire
α-HCH	Quotient de danger total	2,7E-03	2,4E-03	2,1E-03	4,2E-03	3,3E-03	2,9E-03	2,7E-03	2,5E-03	2,3E-03	2,1E-03	8,8E-04	1,6E-03	1,0E-03	7,4E-04	1,3E-03
	Quotient de danger école	2,3E-03	2,0E-03	1,8E-03	3,8E-03	2,9E-03	2,6E-03	2,3E-03	2,1E-03	1,9E-03	1,7E-03	5,4E-04	1,3E-03	6,9E-04	4,0E-04	9,2E-04
β-HCH	Quotient de danger total	2,0E-02	1,8E-02	1,7E-02	2,4E-02	1,9E-02	1,7E-02	1,6E-02	1,5E-02	1,3E-02	1,2E-02	7,7E-03	1,0E-02	8,6E-03	6,9E-03	8,8E-03
	Quotient de danger école	1,6E-02	1,4E-02	1,2E-02	1,9E-02	1,4E-02	1,2E-02	1,1E-02	1,0E-02	8,9E-03	7,9E-03	3,2E-03	5,9E-03	4,1E-03	2,4E-03	4,3E-03
γ-HCH	Quotient de danger total	1,4	1,2	1,1	1,8	1,4	1,3	1,2	1,1	1,0	0,9	0,5	0,8	0,6	0,5	0,7
	Quotient de danger école	0,9	0,8	0,7	1,4	1,0	0,9	0,8	0,7	0,7	0,6	0,2	0,5	0,2	0,1	0,3
tri-tetrachlorophénols	Quotient de danger total	2,2E-04	1,9E-04	1,7E-04	6,6E-05	5,5E-05	4,9E-05	4,4E-05	4,0E-05	3,7E-05	3,3E-05	5,8E-05	2,3E-05	7,4E-05	4,3E-05	1,6E-05
	Quotient de danger école	2,2E-04	1,9E-04	1,7E-04	6,5E-05	5,4E-05	4,8E-05	4,3E-05	4,0E-05	3,6E-05	3,2E-05	5,8E-05	2,3E-05	7,4E-05	4,3E-05	1,6E-05
pentachlorophénol	Quotient de danger total	2,4E-02	2,3E-02	2,2E-02	1,9E-02	1,8E-02	1,7E-02	1,7E-02	1,7E-02	1,7E-02	1,6E-02	1,6E-02	1,5E-02	1,7E-02	1,6E-02	1,5E-02
	Quotient de danger école	6,6E-03	5,8E-03	5,1E-03	1,8E-03	1,6E-03	1,4E-03	1,2E-03	1,1E-03	1,0E-03	9,0E-04	1,5E-03	6,0E-04	1,9E-03	1,1E-03	4,3E-04
aldrine	Quotient de danger total	3,1E-02	2,7E-02	2,4E-02	2,9E-02	2,4E-02	2,1E-02	1,9E-02	1,8E-02	1,6E-02	1,5E-02	6,7E-03	9,8E-03	7,9E-03	5,5E-03	7,7E-03
	Quotient de danger école	2,3E-02	2,0E-02	1,7E-02	2,4E-02	1,9E-02	1,7E-02	1,5E-02	1,4E-02	1,3E-02	1,1E-02	4,7E-03	7,8E-03	6,0E-03	3,5E-03	5,6E-03
dieldrine	Quotient de danger total	2,2E-01	2,2E-01	2,2E-01	2,3E-01	2,2E-01	2,2E-01	2,2E-01	2,2E-01	2,1E-01	2,1E-01	2,1E-01	2,1E-01	2,1E-01	2,0E-01	2,1E-01
	Quotient de danger école	2,0E-02	1,8E-02	1,6E-02	2,3E-02	1,9E-02	1,7E-02	1,5E-02	1,4E-02	1,3E-02	1,1E-02	3,9E-03	7,8E-03	5,0E-03	2,9E-03	5,6E-03
dioxines et furanes	Quotient de danger total	6,6E-01	6,2E-01	5,9E-01	5,7E-01	5,1E-01	4,9E-01	4,8E-01	4,7E-01	4,6E-01	4,4E-01	4,1E-01	4,1E-01	4,1E-01	4,0E-01	4,0E-01
	Quotient de danger école	1,9E-01	1,7E-01	1,5E-01	1,4E-01	8,7E-02	7,7E-02	6,9E-02	6,4E-02	5,6E-02	5,0E-02	3,2E-02	3,7E-02	4,1E-02	2,4E-02	2,7E-02
α-HCH+β-HCH+tri-tetrachlorophénols+aldrine+dieldrine	Quotient de danger total	2,8E-01	2,7E-01	2,6E-01	2,8E-01	2,7E-01	2,6E-01	2,5E-01	2,5E-01	2,5E-01	2,4E-01	2,2E-01	2,3E-01	2,2E-01	2,2E-01	2,2E-01
	Quotient de danger école	6,1E-02	5,3E-02	4,7E-02	7,0E-02	5,5E-02	4,9E-02	4,4E-02	4,0E-02	3,6E-02	3,2E-02	1,2E-02	2,3E-02	1,6E-02	9,1E-03	1,6E-02

Les risques obtenus à partir des données de l'aspirateur sont globalement égaux ou inférieurs aux risques obtenus à partir des données lingettes converties avec les masses de poussières recueillies par l'aspirateur. Cette diminution du risque sanitaire n'a pas d'impact pour l' α -HCH, le β -HCH, les tri- et tétrachlorophénols, l'aldrine, la dieldrine et les dioxines et furanes puisque les risques sanitaires étaient déjà écartés pour ces composés avec les données lingettes. Par contre pour le γ -HCH alors que les concentrations les plus élevées dans l'air et dans les poussières, calculées à partir des données lingettes, amenaient à des doses du même ordre de grandeur que les VTR, les doses calculées à partir des données aspirateur HVS3 amènent à des doses inférieures aux VTR (quotient de danger « école » et quotient de danger « total » < 1).

Pour le calcul des risques sanitaires le choix des données « lingettes » est plus pénalisant que le choix des données « aspirateur ». La technique de prélèvement des lingettes est majorante mais il n'est pas possible d'affirmer qu'après conversion avec les masses de poussières de l'aspirateur, les concentrations ainsi calculées soient toujours majorantes.

L'utilisation des données de l'aspirateur amène à exclure les risques sanitaires pour l'ensemble des composés et des populations fréquentant l'école, même pour les concentrations en air et en poussières les plus élevées dans l'école.

Les difficultés rencontrées avec l'exploitation des concentrations des produits dans les poussières amènent le CST à émettre des recommandations fortes pour l'amélioration des méthodes de prélèvements que ce soit en termes de méthodologie ou de connaissance des performances.

3.6.3.5 Concentrations dans les milieux d'exposition autres que l'école

Les données de la littérature relatives aux concentrations dans les milieux d'exposition autres que l'école sont en nombre trop restreint (voir inexistantes) pour permettre de faire une synthèse de la littérature et un choix de données raisonné par la qualité de l'étude, sa date, sa transparence... La plupart du temps, il n'a été recueilli qu'une seule donnée dont les conditions d'acquisition ne sont pas toujours connues. Afin d'appréhender cette incertitude et de permettre l'amélioration de la confiance dans les résultats de futures études d'évaluation des risques sanitaires sur ces composés, il serait recommandé de réaliser des mesures de poussières à l'extérieur et des mesures d'air et de poussières dans les milieux intérieurs pour les composés étudiés.

3.6.3.6 Quantités de poussières ingérées dans chacun des milieux

Les quantités de sols et de poussières ingérées quotidiennement par les adultes et les enfants sont renseignées pour l'ensemble de la journée sans que les quantités ingérées dans chacun des milieux fréquentés soient détaillées. Or, les concentrations en poussières de pesticides étant dépendantes en particulier des milieux d'exposition, il a été nécessaire de renseigner les quantités de poussières ingérées dans chacun de ces milieux. Il a donc été posé l'hypothèse que les quantités de sol et de poussières ingérés sont proportionnelles au temps passé dans chacun des milieux. L'impact de cette hypothèse sur les résultats n'est pas connu. Il est majorant si on fait l'hypothèse que les enfants ingèrent plus de poussière à l'extérieur.

3.6.3.7 Cumul des effets

Il a été réalisé une caractérisation des risques sanitaires cumulés de l' α -HCH, du β -HCH, des tri- et tétrachlorophénols, de l'aldrine et de la dieldrine sur la base des effets critiques hépatiques.

Il n'a pas été vérifié que le mécanisme d'action était identique pour ces 5 composés ou familles de composés. L'information est rarement disponible dans la littérature pour les composés étudiés. Si au moins l'un des mécanismes d'action s'avérait différent des autres, la démarche de cumul des quotients de dangers réalisée dans cette étude serait majorante.

De plus, il n'est pas connu si ce mélange de composés peut présenter des effets antagonistes, dans ce cas les résultats présentés sont majorés, ou des effets synergiques, dans ce cas les résultats présentés sont minorés.

3.7 Discussion et conclusion

3.7.1 Conclusions

Les résultats de l'évaluation de risque menée montrent que les risques sanitaires peuvent être écartés pour l' α -HCH, le β -HCH, le pentachlorophénol, les tri- et tétrachlorophénols, l'aldrine, la dieldrine et les dioxines et furanes, que ce soit à l'intérieur de l'école (même pour les concentrations les plus élevées mesurées par le laboratoire prestataire en 2008), dans les milieux autres que l'école ou en cumulant les risques de l'ensemble des milieux d'exposition. Ces risques étant exclus pour les usagers de l'école définis dans le cadre de cette étude, ils le sont *a fortiori* pour les autres populations dont les fréquentations de l'école sont moins importantes.

Ces risques sont écartés, aux incertitudes près pouvant les sous-estimer et portant sur :

- Les mesures de dioxines et furanes qui ne comprennent pas les PCB « de type dioxine » alors que la VTR les inclut,
- Les données manquantes dans les milieux autres que l'école.

Ces incertitudes peuvent avoir amené à une sous-estimation des risques, essentiellement du risque lié à l'ensemble des expositions. Néanmoins, les quotients de dangers de l'ensemble des milieux d'exposition, même pour les concentrations les plus élevées dans l'école, sont très inférieurs à 1.

Pour le lindane, chez les adultes, aucun effet sanitaire n'est attendu. En effet, les doses absorbées résultant de l'ensemble des expositions sont inférieures aux valeurs toxicologiques de référence.

Chez les enfants :

- les QD dans les milieux autres que l'école sont inférieurs à 1 (QD < 0,5).
- Les QD liés à l'exposition dans l'école dans la situation la plus pénalisante vont de 0,6 (enfants de 12 ans fréquentant l'école élémentaire) à 1,4 (enfants de 6 ans fréquentant l'école élémentaire).
- Les QD liés à l'exposition cumulée (scolaire et extrascolaire) dans la situation la plus pénalisante vont de 0,9 (enfants de 12 ans fréquentant l'école élémentaire) à 1,8 pour les enfants de 6 ans fréquentant l'école élémentaire.

Comme les QD dépassent la valeur de 1, il convient de pousser l'analyse au regard des éléments qui ont amené à obtenir ces résultats.

Les hypothèses retenues qui caractérisent la situation la plus pénalisante sont :

- La prise en compte des valeurs maximales des concentrations mesurées dans le groupe scolaire. Si l'on prend les valeurs médianes, les QD diminuent mais restent supérieurs à 1 ;
- Le prélèvement avec la technique des lingettes pour évaluer les concentrations dans les poussières. Elle donne des concentrations 10 à 20 fois supérieures à celles obtenues à partir des prélèvements effectués avec l'aspirateur, qui est normalisée.
- La prise en compte d'un taux d'ingestion de poussières à 100 mg.j^{-1} pour les enfants de 2 à 6 ans vraisemblablement liée à des contacts main-bouche qui sont plus fréquents chez les enfants en bas âges. A noter que le taux qu'il est préconisé d'utiliser passe à 50 mg.j^{-1} dès l'âge de 7 ans.

- L'utilisation exclusive des concentrations de poussières au sol pour le calcul de l'ensemble des expositions aux poussières alors que le sol est plus poussiéreux que les meubles dans l'école ont aussi conduit à majorer le résultat.
- L'application d'un taux de pénétration du lindane dans le corps après ingestion ou contact cutané de 100%. C'est une sélection conservatoire.
- Le choix d'une VTR faible qui porte sur un effet critique infraclinique (immunomodulation) observé chez l'animal ; les VTR associées aux autres effets observés chez l'animal (cancer, hépatotoxicité) sont plus élevées.

Compte tenu des niveaux d'exposition au lindane mesurés lors de la campagne de mesure de 2008 et de l'ensemble des éléments discutés ci-dessus, les experts du CST considèrent que la survenue d'un effet sur la santé des enfants n'est pas attendue.

L'évaluation des risques liés aux expositions passées des usagers par l'extrapolation des niveaux d'exposition récemment mesurés (campagne de mesure 2008) à ces périodes antérieures est difficile. En effet, les niveaux d'exposition mesurés en 2008 restent des mesures ponctuelles dans le temps et la question de leur représentativité par rapport à une exposition chronique se pose. Le CST a interrogé sur ces points les experts du CSTB, du FCBA et de l'INRA. Ces derniers **s'accordent sur les faits suivants** :

- Compte tenu des quantités de produits mesurées dans les poutres en 2008, les flux d'émissions moyens depuis le début du fonctionnement de l'école peuvent être considérés comme constants après une période de relargage initiale qui suit immédiatement le traitement d'origine des éléments de bois de la toiture.
- De plus, l'hypothèse faite que les niveaux moyens annuels rencontrés dans le passé étaient équivalents ou plutôt inférieurs aux niveaux moyens annuels rencontrés depuis l'installation des fenêtres en PVC et de l'isolation dans les combles est une hypothèse raisonnable.
- Enfin, il est difficile de trancher pour dire si les mesures en mars 2008 sont plutôt majorantes ou minorantes par rapport à la moyenne annuelle durant la période scolaire. Cependant cette dernière est certainement située dans cet ordre de grandeur. En conséquence, les experts s'accordent à dire que l'hypothèse que les mesures de mars peuvent être représentatives de la moyenne annuelle durant la période scolaire est acceptable.

Cependant, dans ce contexte, l'évaluation des risques sanitaires ne peut apporter toutes les informations nécessaires avec certitude pour l'exposition passée.

Au-delà, une des missions du CST était de savoir si d'autres outils nous permettraient d'apporter des éléments de réponse sur un éventuel impact sanitaire de ces expositions passées. Dans cette optique, le chapitre 4 qui suit présente dans quelle mesure la mise en place d'un suivi sanitaire et/ou épidémiologique serait une approche appropriée ou non.

3.7.2 Eléments de comparaison

Afin d'apporter des éléments complémentaires aux questionnaires, il est proposé de comparer les concentrations mesurées dans le groupe scolaire des Bourdenières avec les concentrations mesurées dans des milieux intérieurs français autres que l'école et avec les concentrations mesurées dans les campagnes précédentes (Tableau 47) :

La comparaison des concentrations dans l'air du groupe scolaire des Bourdenières avec les concentrations publiées dans d'autres environnements intérieurs français (lindane, pentachlorophénol, aldrine, dieldrine) ou européen (Allemagne pour les dioxines et furanes) que ceux de l'école montre que :

- les concentrations en pentachlorophénol, en aldrine, en dieldrine et en dioxines et furanes mesurées en 2008 dans le groupe scolaire des Bourdenières sont dans l'intervalle des

concentrations publiées dans d'autres environnements intérieurs français (lindane, pentachlorophénol, aldrine, dieldrine) ou européen (Allemagne pour les dioxines et furanes).

- Les concentrations en lindane mesurées en 2008 sont dans l'intervalle des concentrations publiées dans l'étude de Bouvier (2005) réalisée dans des logements français bien qu'au niveau du 95^{ième} percentile.
- les concentrations en α -HCH dans l'école sont par contre plus élevées que celles des milieux intérieurs autres que l'école mentionnés dans l'étude de Bouvier (2005).

Pour le β -HCH et les tri- et tétrachlorophénols, il n'a pas été retrouvé d'élément de comparaison, dans la littérature consultée.

La comparaison des différentes campagnes de mesures dans le groupe scolaire des Bourdenières montre que :

- les mesures d'aldrine et de dieldrine sont du même ordre de grandeur (= moins d'un logarithme) d'une campagne de mesures à l'autre,
- les concentrations en α -HCH sont du même ordre de grandeur en 2006 et en 2008, mais très inférieures aux concentrations mesurées en août 2007 et dans tous les cas supérieures aux concentrations retrouvées dans la littérature française,
- les concentrations en β -HCH sont plus élevées en 2006 qu'en 2007 et 2008,
- les concentrations en γ -HCH sont du même ordre de grandeur en 2006 et en 2008, mais très inférieures aux concentrations mesurées en septembre 2007, et dans tous les cas incluses dans l'intervalle des valeurs retrouvées dans la seule source de donnée française portant sur des logements d'Ile-de-France (Bouvier, 2005).

Pour l'ensemble des chlorophénols (tri-, tetra- et pentachlorophénol) et pour les dioxines et furanes, il n'avait pas été réalisé de mesures avant la campagne de 2008.

Ces comparaisons sont limitées à l'air. Il existe peu de littérature française sur les concentrations de ces composés dans les poussières.

Enfin, seul l' α -HCH a présenté, dans toutes les campagnes de mesures à l'intérieur du groupe scolaire des valeurs supérieures à celles retrouvées dans la littérature (Bouvier, 2005). Mais, même avec ces valeurs, les risques sanitaires liés à l'exposition à l' α -HCH ont été écartés.

Pour le γ -HCH, les concentrations mesurées sont au niveau du 95^{ième} percentile de la distribution des mesures dans la seule autre étude française disponible portant sur des logements (Bouvier, 2005), mais elles restent cependant toujours incluses dans l'intervalle (minimum-maximum) de ces données.

Tableau 47 : Comparaison des concentrations dans l'air du groupe scolaire des Bourdenières dans différentes campagnes et dans d'autres milieux intérieurs référencés (médiane [minimum-maximum])

Concentrations dans l'air intérieur (ng.m ⁻³)		α-HCH	β-HCH	γ-HCH	tri- et tetra-chlorophénols	penta-chlorophénol	aldrine	dieldrine	dioxines et furanes	
Mesures réalisées à Chenôve dans l'école	2008	Maternelle	42,7 [23,4-60,8]	1,3 [0,4-2,8]	10,7 [5,6-14,5]	6,3 [4,8-34,9]	1,8 [0,4-7,9]	0,8 [0,8-2,5]	0,8 [0,8-2,5]	0,5.10 ⁻⁴ [0,05.10 ⁻⁴ -0,5.10 ⁻⁴]
		Elémentaire	75,9 [30-92,5]	1,6 [0,8-2,5]	27,3 [14,4-49,5]	4 [3,6-11,2]	1,3 [0,5-3,4]	1,3 [0,4-3,7]	1,3 [0,8-6,2]	2,3.10 ⁻⁴ [0,9.10 ⁻⁴ -3,8.10 ⁻⁴]
	2007	Elémentaire	222,9 [185,7-316,1]	8,7 [5,6-12,8]	97,4 [65,8-130,8]	-	-	0,1 [0,1-0,8]	2,2 [1,1-3,2]	-
		Elémentaire 1 mesure ponctuelle	38,3	20,2	7,7	-	-	-	2,9	-
Données de la littérature	Valeur	0,2 [<LQ-5,8]	-	2,9 [<LQ-209,3]	-	1,9 [<0,15-6,1]	<LQ [<LQ-5,4]	<LQ [<LQ-9,7]	4,2.10 ⁻⁴ [0,1.10 ⁻⁴ -17,4.10 ⁻⁴]	
	Source de données	France : Bouvier, 2005	-	France : Bouvier, 2005	-	France : Desmettres P., 2006	France : Bouvier, 2005	France : Bouvier, 2005	Von Manikowsky S. <i>et al.</i> , 1998	

- : pas de donnée

4 Suivi sanitaire et épidémiologique

4.1 Justification du problème

Le CST s'est donné pour mission d'évaluer la pertinence et la faisabilité de mettre en place un suivi épidémiologique et/ou sanitaire à l'issue des résultats apportés par l'évaluation des risques.

Les principales conclusions de l'évaluation des risques nous permettent d'écarter la survenue d'effets sanitaires pour les usagers, pour les niveaux de concentration des composés de traitement des bois récemment mesurés dans le groupe scolaire des Bourdenières. Le risque chronique a été évalué sur la base des niveaux d'exposition mesurés en 2008. Cependant, il n'est pas possible de garantir que les niveaux d'exposition passés aient été équivalents à ceux récemment mesurés.

Dans ce contexte la question de savoir si un suivi sanitaire et/ou épidémiologique des populations pourrait apporter une information complémentaire à celle donnée par l'évaluation des risques effectuée peut se poser.

Les enjeux sont de savoir si ces suivis apparaissent pertinents et faisables, s'ils peuvent apporter des informations complémentaires à l'évaluation quantitative des risques sanitaires et s'ils peuvent conduire à une action de santé publique adaptée.

Les études épidémiologiques d'une part et les modalités de suivi sanitaire de la population d'autre part seront discutées séparément dans ce chapitre.

4.2 Analyse de la pertinence et de la faisabilité de la mise en œuvre d'études épidémiologiques

4.2.1 Types d'études envisageables

L'épidémiologie en santé environnementale a pour objectif de mettre en évidence l'existence d'une association entre un facteur environnemental et une pathologie donnée.

La réalisation d'une étude épidémiologique consiste à décrire au sein d'une population des événements de santé associés à une situation d'exposition donnée puis d'effectuer des analyses statistiques afin de mettre en évidence une association éventuelle entre l'exposition et l'effet sanitaire et de mesurer la force de la relation qui les lie.

Compte tenu des enjeux et des informations disponibles, plusieurs études différentes peuvent être envisagées dans le contexte de Chenôve :

- **Une étude à visée de recherche scientifique**, ayant pour objectif d'améliorer la connaissance des modalités d'associations entre l'exposition aux produits de traitement du bois et les effets sur la santé. On appelle ces études « études étiologiques ».
- **Une étude sur l'incidence des cancers** survenus dans la population des personnes ayant fréquenté le groupe scolaire des Bourdenières de Chenôve comparée à l'incidence des cancers d'une population non exposée.
- **Des études d'imprégnation biologique** :
 - Une étude permettant de mesurer une modification d'un paramètre biologique qui signe l'apparition de symptômes pathologiques, pouvant être réversibles à l'arrêt de

l'exposition (on parle de « biomarqueurs d'effets »). Par exemple, cette étude pourrait prendre la forme d'une comparaison des concentrations en hormones thyroïdiennes ou de marqueurs de l'état immunologique dans le sang au sein des populations exposées et des populations non exposées. Il faut cependant noter que ces paramètres biologiques sont sujets à variations pour des causes diverses, ces variations pouvant être rapides ou durables.

- Une autre étude permettant de fournir des données descriptives sur l'exposition des individus à une substance donnée et de confirmer ou infirmer l'existence de niveaux d'exposition élevés (passés ou actuels). Il s'agit de quantifier par des mesures biologiques dans l'organisme les substances identifiées dans l'école ou leurs métabolites (on parle de « biomarqueurs d'exposition »).

4.2.2 Pertinence et faisabilité

4.2.2.1 Etude étiologique ou étude à visée de recherche scientifique

Il s'agit d'une étude visant à obtenir une meilleure connaissance de la relation potentielle entre l'exposition aux produits de traitement du bois et la survenue d'effets sur la santé. Dans le cadre de Chenôve ces études pourraient être des suivis de cohorte^g ou des études cas-témoin^h. L'analyse de l'information scientifique existante montre que si des effets sont évoqués comme conséquences potentielles d'une exposition aux produits concernés, la relation de causalité chez l'homme n'est prouvée pour aucun d'eux (PCP : ATSDR, 2001⁶⁹; α-HCH : ATSDR, 2005⁷⁰). Ces effets évoqués chez l'homme et mis en évidence pour l'essentiel sur la base des expérimentations sur l'animal, sont les mêmes quelle que soit la substance : troubles immunologiques, troubles hépatiques et rénaux, anomalies hématologiques, troubles de la reproduction, troubles neurologiques, hémopathies malignes et tumeurs solides.

Plusieurs de ces signes cliniques ont été rapportés au sein de travailleurs intervenant directement sur la fabrication ou la manutention des phénols et isomères de l'hexachlorocyclohexane. Pour ces cas, l'exposition n'a pas été réellement mesurée, même si elle devait être sans doute forte du fait de l'activité professionnelle décrite. De plus ces travailleurs étaient en même temps exposés à d'autres produits si bien que ces études n'apparaissent pas suffisantes pour mettre en évidence un lien de causalité entre une exposition spécifique à ces produits et l'apparition des effets cliniques cités précédemment.

Force est de constater qu'actuellement, les études épidémiologiques n'apportent pas d'information supplémentaire concluante. Ceci est probablement lié à la taille des échantillons étudiés, à la difficulté de bien estimer les expositions aux différents produits et de les isoler les unes des autres, à la difficulté de les reproduire pour obtenir un faisceau d'informations suffisant. Ceci peut aussi être lié à la faiblesse de la toxicité des expositions et à des interactions possibles avec d'autres facteurs de risques rencontrés au cours de la vie.

Il est indispensable de recommander la mise en place ou la prolongation d'études épidémiologiques pour améliorer la connaissance sur ces relations potentielles entre les chlorophénols, les dérivés de l'HCH, les dioxines et furanes et les effets sur la santé humaine. Cela doit être fait à des fins de recherche en sélectionnant des situations qui donnent le maximum de chances de pouvoir avoir une information utilisable en suivant de très grandes populations,

^g Une étude de cohorte est un suivi de populations dans le temps ayant eu différents niveaux d'exposition à un produit afin de comparer la fréquence de survenue d'effets en fonction des niveaux d'exposition.

^h Une étude cas-témoin vise à comparer l'exposition à un produit entre une personne qui présente la pathologie étudiée et une personne témoin sélectionnée comme présentant des caractéristiques proches (âge, sexe, par exemple....) sans sélectionner ces personnes sur les critères de l'exposition étudiée. On évalue ainsi l'a relation existant entre l'exposition au produit et la pathologie.

fortement exposées aux substances ciblées, pour lesquelles l'estimation des expositions chroniques à ces produits du début à la fin du suivi est bien maîtrisée et qui idéalement sont peu exposées à d'autres substances pouvant avoir les mêmes effets.

La situation du groupe scolaire des Bourdenières ne remplit aucune des conditions citées (population de faible taille, pas de quantification possible des expositions passées,...) et l'intérêt de la conduite d'une étude ciblée sur la relation entre effets et exposition aux polluants paraît limité (faibles expositions, expositions multiples). Il sera très difficile dans les conditions actuelles d'attribuer un éventuel effet sanitaire à une exposition spécifique à un produit rencontré dans l'école. Par ailleurs, une telle étude n'apporterait qu'une contrainte lourde pour les usagers de l'école, potentiellement anxiogène, sans pouvoir apporter au final d'information complémentaire utilisable d'un point de vue scientifique ou de gestion.

4.2.2.2 Etude d'incidence des cancers

L'analyse toxicologique montre que l'exposition à la majorité des produits mesurés dans l'école peuvent, chez l'animal, favoriser le développement de cancers et notamment ceux du foie (mécanisme promoteur). En l'absence d'information précise sur l'exposition passée, se pose la question d'estimer s'il existe un excès de cancers au sein de la population des usagers du groupe scolaire des Bourdenières et si celui-ci est attribuable à l'exposition aux produits de traitement du bois utilisés dans l'école.

Le principe serait de constituer une cohorte rétrospective de toutes les personnes qui ont fréquenté régulièrement le groupe scolaire des Bourdenières afin d'étudier la fréquence de survenue des cancers (incidence) jusqu'à aujourd'hui. On compare ensuite cette fréquence avec celle observée dans une population générale présentant les mêmes tranches d'âges que celles de la population (incidence de référence). Il est important pour cela de pouvoir recueillir l'information sur l'ensemble des personnes ayant fréquenté l'école et tous les cancers survenus au sein de cette population.

Plusieurs facteurs, exposés ci-après, soulignent les difficultés liées à la réalisation de cette étude :

- La première difficulté dans ce type d'étude est de retrouver à partir des registres scolaires toutes les personnes ayant fréquenté l'établissement scolaire de 1968, année d'ouverture de l'école, à 2008. Cela sous entend que les informations consignées dans les registres scolaires soient conservées et de qualité suffisante pour être exploitées pour l'ensemble des personnes.. Un travail de recherche doit ensuite être entrepris pour actualiser l'adresse des personnes à contacter. La disponibilité de moyens techniques fiables et exhaustifs conditionne donc fortement la faisabilité d'une telle étude. A titre d'exemple, une étude équivalente réalisée sur une école à Nogent-sur-Marne⁷¹ a montré qu'il n'avait été possible de retrouver l'adresse que de 73% des élèves ayant fréquenté l'école sur trente ans malgré toutes les sources consultées (Répertoire National Inter-régimes des bénéficiaires de l'Assurance Maladie (RNIAM), « bouche à oreille, minitel, rectorat académique, ...). Or si les substances incriminées devaient entraîner l'apparition de tumeurs, celles-ci devraient se développer plusieurs années voire dizaines d'années après l'exposition, ce qui augmente d'autant le risque de perdre la trace des personnes concernées.
- La deuxième difficulté est d'obtenir des réponses objectives et fiables quant à la survenue d'un cancer pour toutes les personnes identifiées. L'idéal pour cela est d'obtenir l'enregistrement du cas de cancer associé à l'identification de la personne. Cela n'existe actuellement que dans les registres de cancer. Les registres sont des systèmes d'enregistrement de maladies faisant appel à différentes sources d'information afin d'obtenir des données épidémiologiques. Le nom des personnes correspondantes y figure. Certains registres de cancer spécifiques englobent la Côte d'Or, mais ils ne concernent que ce département ou la région correspondante (les hémopathies malignes, les cancers digestifs, les cancers gynécologiques et les cancers du

sein). Malheureusement ces registres n'existent pas au niveau national et beaucoup de personnes de la cohorte de Chenôve auront déménagé et quitté la région au cours des quarante ans étudiés. Pour information, seuls deux registres nationaux de cancer existent en France. Ils ne concernent que l'enfant. L'un couvre les hémopathies de l'enfant entre 0 et 14 ans et dispose de données depuis 1990 seulement, l'autre couvre toutes les tumeurs solides de l'enfant mais ne dispose de données que depuis 2000.

- Ainsi, pour suivre l'apparition des cancers, il faudra recueillir l'information directement auprès des membres identifiés de la cohorte au moyen de questionnaires et moyennant leur acceptation. Aux vues des études passées, il est connu que les taux de participation à ce type d'étude sont faibles et sont finalement insuffisants pour garantir un résultat fiable. Pour reprendre l'exemple de l'école de Nogent-sur-Marne, 81% des élèves dont l'adresse a été retrouvée (cf. chapitre ci dessus) ont répondu au questionnaire après des efforts répétés de relance. Au final l'information requise n'a pu être obtenue que pour 58% des élèves identifiés. Il n'a pas ainsi été possible de contrôler les biais inhérents à cette démarche (biais de sélection et d'information) du fait notamment des perdus de vue et des non répondants qui étaient en proportion différente chez les malades et les non malades. Pourtant 4 années ont été nécessaires à la réalisation de cette étude dont la majeure partie du temps a été consacrée à la reconstitution de la cohorte.
- Une autre difficulté est directement liée au faible effectif des populations exposées. Plusieurs études équivalentes passées (Thabuis *et al.*, 2006⁷², Bonvallot et Dor,⁷³ Ledrans, 2003⁷⁴ ont clairement montré les limites de la méthode pour estimer un excès significatif de cas de cancer. Les cancers sont des pathologies rares avant 40 ans (âge actuel des premiers enfants scolarisés dans le groupe scolaire des Bourdenières). Le faible nombre de cancers qui pourrait au final être comptabilisés confronterait les scientifiques à un manque de puissance statistique pour mettre en évidence un éventuel excès de cancers observés par rapport au nombre de cancers attendus dans la population générale. Des calculs ont été faits dans le cadre de l'étude concernant l'école de Nogent-sur-Marne sur le niveau d'excès minimum de cancers que l'on pourrait détecter si l'on faisait, 40 ans après l'ouverture de l'école, le suivi rétrospectif de tous les cancers survenus au sein de la population des personnes ayant fréquenté l'école. Les résultats montrent que l'on ne pourrait pas détecter aujourd'hui un excès de cancers inférieur à un doublement de l'incidence observée en France sur des personnes d'âge équivalent. Or les conditions rencontrées à Nogent-sur-Marne étaient très proches de celles de Chenôve (quelques milliers d'enfants et quelques dizaines d'adultes à suivre entre 1 et 40 ans après leur passage dans l'école). Pour atteindre une puissance statistique meilleure, il faudrait envisager un suivi de cohorte de plusieurs dizaines d'années supplémentaires de façon à ce que tous les membres de la cohorte aient atteint une tranche d'âge où la probabilité d'apparition d'un cancer est maximale et ce, qu'elle qu'en soit la cause.
- *A contrario*, l'observation d'un excès significatif de cancers au sein de la population ayant fréquenté le complexe scolaire des Bourdenières pourrait être attribuable à d'autres facteurs que l'exposition aux produits de traitement du bois. En effet aucun cancer possiblement attribuable aux effets des pesticides n'est spécifique de ces produits. D'autres facteurs favorisent également l'apparition de tumeurs attribuables aux composés étudiés (facteurs alimentaires, génétiques...). A ces considérations étiologiques s'ajoute l'effet potentiel des biais méthodologiques cités plus haut qui peut favoriser l'apparition d'une relation factice (par exemple une plus grande facilité à retrouver les malades que les non malades dans la cohorte et une plus grande propension à répondre ou se souvenir des premiers par rapport aux derniers). Ainsi, même si l'on observe une différence significative entre la fréquence des effets observés dans la population des usagers de l'école et la fréquence de cancers qui est normalement attendue en population générale, il serait très difficile d'attribuer cette différence aux composés de l'école compte tenu des nombreux autres facteurs qui ont un impact sûrement plus important que l'école.

Enfin, rappeler des milliers de personnes pour leur dire qu'elles ont été exposées à un risque potentiel pour leur santé, notamment celui de développer un cancer, sans pouvoir leur apporter plus de précisions sur le risque attendu, peut se révéler anxiogène à tort. En effet, cela accorde une importance disproportionnée à l'exposition dans l'école alors que la probabilité de développer un cancer liée à la fréquentation du groupe scolaire des Bourdenières est objectivement très faible, sinon absente, en regard des doses mesurées pour les produits pouvant poser un problème.

Il n'apparaît pas pertinent ni faisable de mettre en place une étude d'incidence des cancers au vu des informations disponibles, de l'absence ou du faible risque sanitaire pour les usagers de l'école démontré par l'évaluation des risques, des difficultés méthodologiques de ce type d'étude rétrospective, du manque de spécificité des effets attendus et de l'impact psychologique inutile provoqué.

4.2.2.3 Etudes d'imprégnation biologique

4.2.2.3.1 *Dosages de modifications biologiques provoquées par l'exposition aux polluants (biomarqueurs d'effets)*

Le schéma d'étude envisageable pour mettre en évidence un effet immunologique ou hormonal dû à l'exposition au pentachlorophénol ou au lindane serait de réaliser des prélèvements sanguins au sein de la population des usagers du groupe scolaire des Bourdenières et au sein d'une population équivalente non exposée (population témoin) dans le but de mettre en évidence des différences dans les niveaux sanguins de marqueurs de l'activité hormonale, immunologique ou enzymatique (biomarqueurs d'effets).

Si les effets biologiques sont transitoires et liés à une exposition récente, les mesures biologiques ne pourront être réalisées que chez les personnes ayant fréquenté l'école juste avant sa fermeture ou peu de temps après pour être au plus près de la période d'exposition. Par conséquent, cela réduit fortement les chances d'avoir un effectif suffisant pour mettre en évidence une quelconque différence statistique significative entre les niveaux sériques mesurés au sein des populations ayant fréquenté l'école et les niveaux de celles qui ne l'ont pas fréquenté. Il n'apparaîtra donc pas pertinent de mettre en place une telle étude au regard des expositions passées.

Par ailleurs, beaucoup d'autres facteurs peu ou mal contrôlés peuvent être à l'origine de modifications biologiques d'ordre immunologique ou hormonal (allergies, pathologies infectieuses, expositions à d'autres agents chimiques). On n'en maîtrise pas bien les mesures d'exposition au sein des populations. Il apparaît donc difficile d'établir un lien de causalité entre la modification d'un paramètre biologique et l'exposition *via* l'école même si ces effets sont observés.

Un an après la fermeture de l'école et compte tenu du fait qu'après travaux on ne s'attend pas à l'apparition d'effets liés aux expositions aux produits encore présents dans l'école, l'existence de troubles biologiques ne pourrait être attribuable à l'école. Par ailleurs la réalisation de telles campagnes de mesures biologiques nécessiterait des prélèvements de sang sur des enfants ce qui représente un acte invasif et disproportionné au regard des éléments précédemment énoncés. Pour les mêmes raisons, il serait probablement très difficile de recruter des volontaires au sein d'une population témoin proche mais ne fréquentant pas l'école.

4.2.2.3.2 *Dosage de marqueurs biologiques d'exposition (biomarqueurs d'exposition)*

Un autre type d'étude consiste à mesurer le niveau d'imprégnation de l'organisme (on parle de dose interne) par le polluant lui-même ou ses métabolites (« biomarqueurs d'exposition ») au moyen de mesures biologiques. Au préalable, il est indispensable d'étudier les critères qui permettraient de juger de la pertinence de la réalisation de telles études dans le contexte actuel et de leur faisabilité. La question est de savoir si de telles études permettent d'identifier et de caractériser une éventuelle surexposition des usagers du groupe scolaire des Bourdenières par rapport au reste de la population générale en confirmant ou infirmant l'existence de niveaux d'exposition élevés (passés ou actuels) pour les différents polluants mesurés dans l'organisme (sang, graisses...).

Plusieurs éléments sont à apprécier afin de savoir si une étude d'imprégnation biologique est réalisable et informative dans le contexte actuel.

- Le premier élément concerne l'existence de données sur le bruit de fond d'exposition de la population française aux polluants présents dans l'école. L'objectif est de rechercher une surexposition des personnes en lien avec la fréquentation de l'école et d'éventuellement mettre en place une action de santé publique adaptée en conséquence. Si on ne possède pas de donnée de référence de mesures d'imprégnation biologique en population générale, l'utilité de réaliser ce type de mesure au sein des usagers de l'école, peut être remise en cause dès ce stade.
- Le second élément est de savoir si le polluant est spécifique de l'école ou s'il est rencontré de façon ubiquitaire. En effet, la mesure biologique intègre toutes les sources d'exposition, y compris celles situées en dehors de l'établissement scolaire. Il s'agira de voir si la contribution attendue de l'exposition à l'école est suffisamment importante par rapport à celle des milieux autres que l'école (alimentation, habitat, extérieur) pour permettre d'estimer une surexposition éventuelle due à la fréquentation de l'école. Si l'essentiel ou près de la moitié de la dose interne provient des expositions rencontrées à l'extérieur de l'école, on peut se demander quelle sera la signification des niveaux de concentrations biologiques mesurés et s'ils permettront d'apprécier la contribution de l'école.
- Le troisième élément est celui de la représentativité du milieu organique dans lequel le produit est prélevé eu égard à une exposition chronique. Il est nécessaire de savoir s'il s'agit du reflet d'une exposition transitoire, d'une exposition cumulée, ou d'une période métabolique particulière de l'organisme comme c'est le cas lors de la remobilisation dans la circulation sanguine de polluants persistants (femmes enceintes, amaigrissement).
- Le quatrième élément concerne la fiabilité de la méthode de mesure. Autrement dit, la technique de mesure pour une matrice biologique donnée doit être validée et standardisée de la même façon que les résultats obtenus doivent être stables et de bonne qualité pour être interprétés de manière fiable.
- Le cinquième élément concerne l'existence de niveaux de référence des biomarqueurs associés à des effets sanitaires potentiels. En effet, il serait intéressant d'avoir à disposition une corrélation entre la mesure biologique du produit et les effets critiques observables ou attendus. Cela faciliterait considérablement la communication et la décision de mettre en place une action de santé publique adaptée.

Concernant le contexte de l'école des Bourdenières, le fait que l'exposition aux substances provenant de l'école dans les conditions avant travaux ait cessé depuis plus d'un an limite l'intérêt d'une telle étude. La toxicocinétique des différents polluants est un élément clé pour juger de la pertinence de réaliser une étude d'imprégnation biologique au sein de la population des usagers du groupe scolaire. La contamination de l'organisme par une exposition dans l'école à un produit ayant une demi-vie biologique courte risque aujourd'hui d'être faible ou non détectable et ce, d'autant plus si l'exposition était faible du temps de la fréquentation de l'école.

En outre, les résultats de l'évaluation des risques basés sur les mesures faites avant la réalisation des travaux et représentatives de l'exposition des occupants de l'école l'année qui a précédé la fermeture transitoire de l'école sont rassurants.

A ces considérations méthodologiques et techniques s'ajoutent des considérations éthiques. En effet, le prélèvement biologique touche à l'intégrité de la personne. Cela peut être un acte relativement lourd, surtout auprès de jeunes enfants notamment pour le prélèvement sanguin. Dans ce contexte, le niveau d'acceptabilité d'une telle étude par la population ainsi que le niveau d'anxiété qu'elle peut générer doivent être bien appréciés par les experts et les représentants de la population avant de décider de l'opportunité d'un lancement.

La réglementation prévoit de constituer divers dossiers pour les comités d'éthiques dans le cas d'études d'imprégnationⁱ avant de lancer l'étude. Il faudra prendre en compte ce délai supplémentaire avant de pouvoir mettre en place une étude d'imprégnation, ainsi que l'incertitude liée à la possibilité du rejet du dossier par les comités techniques. En regard de ces informations, il convient donc de se poser la question du rapport cout/bénéfice en appréciant bien l'apport informatif des mesures biologiques en fonction d'une part, des résultats apportés par l'évaluation des risques sanitaires individuel et d'autre part, par rapport aux difficultés qu'une telle mesure pourrait engendrer.

Plusieurs éléments de réponse sont présentés ci-après pour la majorité des polluants.

- Pour le lindane

Il existe un nombre important d'études de biosurveillance en population humaine qui ont mesuré le lindane dans différentes matrices biologiques (sang, urine, lait maternel, cheveux). La méthode de prélèvement et d'analyse sérique est validée et utilisée par plusieurs laboratoires internationaux.. Le lindane est stocké dans les graisses, ce qui lui confère des propriétés d'accumulation dans le corps humain.

Cependant, l'élimination relativement rapide du lindane des graisses après cessation de l'exposition (demi-vie de 20 heures dans le sang et retour au niveau de base en plusieurs semaines après cessation de l'exposition) et la part de l'alimentaire représente l'essentiel du stockage du lindane dans les graisses (65%) selon la littérature. Ces facteurs rendent difficilement interprétables en termes d'exposition passée les résultats de mesures du lindane dans le sang ou dans les graisses si celles-ci sont réalisées chez les usagers de l'école de Chenôve.

En effet, il est fort probable que les concentrations biologiques mesurées au sein d'une population qui n'est plus exposée aux polluants de l'école depuis près d'un an, soient dues à l'environnement extérieur et particulièrement à l'ingestion d'aliments contaminés. Même si la comparaison des données de la littérature aux estimations d'exposition à ce produit liée à la fréquentation de l'école compte tenu des mesures avant travaux montre que cette dernière n'est pas négligeable

Enfin, aucune corrélation entre la mesure biologique et d'éventuels effets sanitaires n'a été démontrée.

- Pour les dioxines et furanes

Pour les dioxines et furanes, il existe des études de biosurveillance dans diverses populations françaises. La méthode de prélèvement et d'analyse sérique est validée, de même que dans les graisses où les dioxines et furanes sont stockées préférentiellement et s'accumulent. Cependant la part de l'alimentaire, de l'ordre de 80 %, représente l'essentiel du stockage des dioxines et furanes dans les graisses. De plus la contribution de l'école à l'exposition n'est pas majoritaire (moins de 30 %). Enfin, il n'existe pas de valeurs de référence biologique permettant une interprétation sanitaire. Dans ces conditions il sera relativement difficile d'attribuer à l'école les teneurs rencontrées dans les échantillons prélevés sur la population de Chenôve.

- Pour le PCP

Pour le PCP, la méthode de prélèvement dans les urines du matin est reconnue, standardisée et non invasive. Les méthodes analytiques actuelles sont jugées fiables. De plus, il existe des données françaises comparables aux résultats observés en population générale allemande.

ⁱ (une demande d'avis au comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche biomédicale, CCTIR ; une demande d'autorisation auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés, CNIL ; une demande d'autorisation auprès du Comité de Protection des Personnes, CPP ; une inscription dans le registre national ; une déclaration officielle et un dossier d'assurance)

Cependant, la contribution de l'exposition à l'école ne représente pas la majorité de l'exposition totale estimée (moins de 30 %). De plus, la courte demi-vie du PCP (dans l'organisme ordre de 30 heures dans le sang et les urines sous forme de sels) ne permettrait pas de remplir l'objectif d'estimer une surexposition éventuelle due à la fréquentation de l'école par le passé.

- Pour l'alpha HCH

L'école contribue de façon importante à l'exposition totale (de l'ordre de 80%) des usagers. Comme les autres isomères de l'HCH, l'alpha-HCH est stocké dans les graisses. Il existe par ailleurs une méthode fiable de prélèvement et d'analyse sérique.

Cependant, l'élimination relativement rapide de l'isomère alpha des graisses après cessation de l'exposition (étude chez le rat) et l'alimentation représentent l'essentiel du stockage de l'alpha-HCH dans les graisses. Enfin il n'existe apparemment pas de données de référence de l'alpha-HCH dans le sang ou dans les graisses en France.

Après analyse de l'ensemble de ces éléments, il apparaît que la réalisation d'une étude d'imprégnation biologique chez les usagers du groupe scolaire des Bourdenières un an après la fermeture de l'école et après les travaux entrepris, ne permettrait pas d'estimer une surexposition éventuelle due à la fréquentation de l'école par le passé.

Il est à noter qu'il existe peu d'informations pour les autres polluants rencontrés dans l'école si bien qu'ils n'ont pas pu être traités ici.

4.3 Analyse de la pertinence et de la faisabilité de la mise en place d'un suivi sanitaire

4.3.1 Les modalités de suivi envisageables

Le suivi sanitaire peut se faire au moyen d'un suivi médical ou d'un dépistage de certaines pathologies au sein de la population ayant fréquenté le groupe scolaire des Bourdenières. Le suivi médical consiste à proposer à chacun des individus concernés des modalités de suivi au cours du temps par le corps médical (ex. consultation) sans que ces modalités passent forcément par la mise en place d'un dispositif collectif.

Le dépistage consiste lui à identifier de manière présomptive à un stade précoce la maladie chez des individus. Il est d'autant plus justifié qu'à ce stade la maladie est encore curable ou que des conséquences irréversibles puissent être évitées. Il s'agit d'un test systématique standardisé sur l'ensemble de la population concernée.⁷⁵

L'objectif est de détecter précocement une altération de l'état de santé, du fait de l'exposition aux produits de traitement du bois. Il s'agit d'actions de santé publique qui pourraient être envisagées après que le risque sanitaire en lien avec l'exposition de l'école ait été démontré.

4.3.2 Pertinence et faisabilité

D'une manière générale, la pertinence de la mise en place de telles actions de santé publique doit découler d'un bénéfice individuel et/ou collectif en termes de prise en charge sanitaire.

Pour les populations ayant fréquenté l'école récemment (l'année précédant les travaux), aucun dépistage ni suivi médical individuel ne paraissent justifiés compte tenu des niveaux d'exposition estimés par la campagne de mesures réalisée en 2008.

Pour les populations exposées ayant fréquenté l'école il y a plusieurs années, le manque d'information sur les niveaux d'exposition passés peut nécessiter de se poser la question si nous sommes dans la configuration d'un dépistage ou d'un suivi éventuel.

Un dépistage ou un suivi médical en rapport avec une exposition (ici aux produits de traitement du bois) nécessite qu'il existe une pathologie spécifique pour laquelle il est prouvé qu'elle peut être causée par l'exposition concernée.

- Or ceci n'est pas le cas actuellement chez l'homme au regard des produits étudiés.
- En outre, les effets évoqués (immunologique, cancers) ne sont pas spécifiques de l'exposition aux polluants présents dans l'école mais peuvent être dus à de nombreux autres facteurs.
- De plus, pour les polluants pour lesquels les niveaux d'exposition mesurés sont proches de la valeur toxicologique de référence (lindane, dioxine) l'information disponible sur le degré de contamination des milieux par les polluants montre que la contribution de l'exposition à l'école ne représente pas la grande majorité de l'exposition totale estimée. L'exposition pour ces produits n'est donc pas spécifique de la fréquentation de l'école et, au regard des niveaux mesurés en mars 2008, pas la principale.

Par ailleurs, l'impact d'un dépistage n'est pas anodin, il entraîne une inquiétude forte. Aucun dépistage n'est donc souhaitable s'il n'a au préalable été bien pensé, construit de façon à réduire au maximum la probabilité de faux positifs au regard du bénéfice attendu d'un dépistage, et accompagné de mesures de prise en charge possibles entraînant un bénéfice sanitaire avéré aux plans individuel comme collectif.

De la même façon, la mise en place d'un suivi médical est une démarche longue qui peut être anxiogène.

Tous ces éléments plaident en défaveur de la mise en place d'un dépistage ou d'un suivi médical particulier pour l'ensemble de la population des usagers de l'école des Bourdenières.

4.3.3 Réponse à une question éventuelle sur la pertinence d'un dépistage des cancers

Lors des suites immédiates de l'alerte lancée par l'AFSSET en septembre 2007, la notion d'une cancérogénicité éventuelle des produits a été évoquée et mise en avant publiquement

]. Il peut donc y avoir des questions spécifiques posées par des particuliers au sujet de dépistages de ce type de pathologie en rapport avec la fréquentation de l'école.

Au vu des résultats de l'expertise toxicologique menée pour chacun des polluants considérés, il est à souligner que le choix des valeurs toxicologiques de référence (VTR) pour estimer le risque sanitaire potentiel s'est portée vers une sélection d'effets sensibles (immunologiques, hépatiques, endocriniens) qui, par définition, protègent de l'apparition d'effets moins sensibles comme les cancers.

Les conclusions de l'évaluation des risques sanitaires sont en faveur de l'absence de survenue d'effets liés à l'exposition des polluants pour lesquels les VTR ont été retenues si bien que l'apparition de cancers chez les usagers scolaires liés à la seule fréquentation du groupe scolaire des Bourdenières n'est pas attendue.

De plus, les niveaux d'exposition mesurés dans l'école étant faibles, l'excès de risque de développer un cancer du fait de la fréquentation de l'école apparaît marginal comparé au risque de développer un cancer au cours de sa vie dus à d'autres facteurs plus importants (habitudes alimentaires, tabagisme, hygiène de vie, génétique,...).

]. Cf. la communication faite par la DGS lors de la première réunion publique ou l'utilisation dans la première note écrite par l'AFSSET d'une VTR produite par l'EPA basée sur un risque potentiel de cancers.

Dans ce contexte, la population des usagers du groupe scolaire des Bourdenières ne se distingue pas de la population générale à propos de la question du dépistage de cancers. Aussi il est conseillé à la population de suivre les recommandations générales sur les dépistages de cancer (sein, col de l'utérus, colon) proposés par les instances de santé régionales ou nationales.

4.4 Conclusion

En conclusion, la réalisation d'une étude épidémiologique est un outil lourd qui n'apporterait au final vraisemblablement pas d'information fiable et interprétable permettant d'apporter un bénéfice sanitaire. Au contraire, elle risquerait de générer l'insatisfaction de la population concernée, une implication et une inquiétude inutiles pour certains ainsi qu'une consommation importante de ressources en terme de temps et de personnes, pour en fin de compte n'apporter aucune information supplémentaire utile à la gestion d'un éventuel risque sanitaire.

Les arguments énoncés précédemment ne sont pas non plus en faveur d'un suivi médical spécifique. En termes de dépistage et notamment des cancers (sein, col de l'utérus, colon), il conviendra de recommander à la population de respecter les préconisations générales des instances sanitaires notamment celles des campagnes de dépistage destinées à l'ensemble de la population qui sont susceptibles d'apporter une réponse adaptée. Ces campagnes qui s'adressent aux populations indépendamment du cas de Chenôve, sont accompagnées de mesures de prise en charge de la santé qui garantissent un impact positif chez l'individu comme la communauté ciblée. Cette recommandation est motivée par des raisons de santé publique générale et non par un risque particulier de développer un cancer qui serait dû à la fréquentation du groupe scolaire des Bourdenières à Chenôve.

Afin de répondre à d'éventuelles inquiétudes individuelles, il paraît important d'informer les médecins traitants locaux des résultats de l'expertise faite au sujet du groupe scolaire des Bourdenières.

Ainsi, une information particulière à l'attention des médecins locaux est à préconiser. Les médecins sollicités par la population locale pourront s'appuyer sur la Cellule Inter Régionale d'Epidémiologie (Cire Centre Est) et le service de toxicologie du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Dijon pour avis et toute demande d'information complémentaire.

BIBLIOGRAPHIE

¹ OMS, 2000 Organisation Mondiale de la Santé (OMS), 2000, Air Quality Guidelines for Europe, WHO Regional Publications, European Series, N°91, 288 p, <http://www.euro.who.int/document/e71922.pdf>.

² Organisation Mondiale de la Santé (OMS), 2006, Air Quality Guidelines for Europe - Global Update 2005, WHO Regional Office for Europe, 484 p, <http://www.euro.who.int/Document/E90038.pdf>

³ Bouvier G., 2005, Contribution à l'évaluation de l'exposition de la population francilienne aux pesticides, Thèse de Doctorat, 295 p

⁴ Desmettres P. (Comité départemental d'habitat et d'aménagement rural Pas-de-Calais (CDHR62)), 2006, Phase 1 du programme Habit'air Nord-Pas-de-Calais, 78 p

⁵ Institut de Veille Sanitaire (InVS), 2000, Guide pour l'analyse du volet sanitaire des études d'impact, 49 p

⁶ CST « Groupe scolaire des Bourdenières de la commune de Chenôve (21 300) : Elaboration de valeurs cibles" Rapport d'expertise 2009 <http://www.afsset.fr>, <http://www.invs.sante.fr>

⁷ Atmosf'Air Bourgogne, 2006, Campagne de mesures de pesticides en air extérieur et intérieur, 37 p., <http://www.atmosfair-bourgogne.asso.fr/tele/AB54-Pesticides2006.pdf>.

⁸ Afsset, septembre 2007, Résultats des campagnes de mesures de résidus de pesticides réalisées dans trois écoles de la commune de Chenôve (21300) en août 2007, 28 p. <http://www.afsset.fr>

⁹ Afsset, octobre 2007, Résultats des mesures de résidus de pesticides réalisées par la municipalité de Chenôve dans les matériaux de construction de plusieurs bâtiments situés à Chenôve (21300) en septembre 2007, 7 p. <http://www.afsset.fr>

¹⁰ Gérard Deroubaix (FCBA), Christiane Deval (FCBA), Bernard Collignan (CSTB), 2007, Expertise de deux bâtiments du groupe scolaire les Bourdenières, commune de Chenôve, afin de diminuer les concentrations de pesticides dans l'air intérieur, 32 p. bourgogne.sante.gouv.fr/drass-ddass/ddass-cote-d-or/index.html

Rapport d'essais n°CTBA-IBC/67/1121/07E du 29 novembre 2007 : Recherche de pesticides, décembre 2007, 9 p.

¹¹ Rapport d'essais n°402/1162/07E du 17 mars 2008 : Echantillons de bois : Recherche de dioxines et des isomères du trichlorophénol et du tétrachlorophénol, mars 2008, 4 p.

¹²WHO Technical Report Series 909, 2002. Evaluation of certain food additives and contaminants. http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_909.pdf

¹³ IARC 1987 Hexachlorocyclohexanes (Vol. 20, Suppl. 7; 1987)

¹⁴ Mattioli F *et al.* (1996). Genotoxic effects of alpha-hexachlorocyclohexane in primary cultures of rodent and human hepatocytes. *Mutagenesis* 11(1), 79-83

¹⁵ Hitachi P.M., Yamada K., Takayama S. (1975) Brief communication : Cytologic Changes Induced in Rat Liver Cells by Short-term exposure to chemical substances. *Journal of the National Cancer institute* , 54 (5), 1245-7.

¹⁶ Sagelsdorff P., Lutz W.K., Schlatter C. (1983) The relevance of covalent binding to mouse liver DNA to the carcinogenic action of hexachlorocyclohexane isomers. *Carcinogenesis*, 4(10),1267-73.

¹⁷ Shimazu H *et al.*, 1976. Carcinogenicity screening tests on induction of chromosomal aberrations in rat bone marrow cells in vivo [proceedings]. *Mutat Res* 38(5), 347.

- ¹⁸ ATSDR (2005). Toxicological profile for alpha-, bêta-, gamma-, and delta-hexachlorocyclohexane.
- ¹⁹ JOCE (1993) - Commission Directive 93/72/EC, 19th time Council directive 67/548EEC. *Official Journal of the European Communities*
- ²⁰ IARC 1999 Polychlorophenols and their sodium salts (mixed exposures) (Vol. 41, Suppl. 7, Vol. 53, Vol. 71; 1999)
- ²¹ NTP 1989 NTP Technical Report On The Toxicology And Carcinogenesis Studies Of Two Pentachlorophenol Technical-Grade Mixtures (Cas No. 87-86-5) In B6c3fi Mice (Feed Studies) National Toxicology Program Ntp Tr 349, NIH Publication No. 89-2804
- ²² Umemura T *et al.*, 1999. Pentachlorophenol (PCP) produces liver oxidative stress and promotes but does not initiate hepatocarcinogenesis in B6C3F1 mice. *Carcinogenesis* 20(6), 1115-1120.
- ²³ NTP 1999 Ntp Technical Report On The Toxicology And Carcinogenesis Studies Of Pentachlorophenol (Cas No. 87-86-5) In F344/N Rats (Feed Studies) National Toxicology Program, April 1999, Ntp Tr 483 NIH Publication No. 99-3973, U.S. Department Of Health And Human Services
- ²⁴ RIVM (Slooff W., Matthijsen J-C-M.), 1988. Integrated criteria document – hexachlorocyclohexanes. 139 pages
- ²⁵ Fitzhugh OG *et al.* (1950). The chronic toxicities of technical benzene hexachloride and its alpha, bêta and gamma isomers. *J Pharmacol Exp Ther*; 100(1), 59-66.
- ²⁶ Van Velsen FL *et al.*, 1986. The subchronic oral toxicity of the bêta-isomer of hexachlorocyclohexane in rats. *Fundam Appl Toxicol* 6(4), 697-712.
- ²⁷ EPA 1988 [gamma-Hexachlorocyclohexane \(gamma-HCH\) \(CASRN 58-89-9\) | IRIS | US EPA](http://www.epa.gov/NCEA/iris/subst/0065.htm)
<http://www.epa.gov/NCEA/iris/subst/0065.htm>
- ²⁸ RIVM, 2001. Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels
<http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/711701025.html>
- ²⁹ Meera P *et al.* (1992). Immunomodulatory effects of gamma-HCH (Lindane) in mice. *Immunopharmacol.Immunotoxicol.* 14(1-2), 261-282.
- ³⁰ Schwetz, B.A., J.F. Quast, P.A. Keelev, C.G. Humiston and R.J. Kociba. 1978. Results of 2-year toxicity and reproduction studies on pentachlorophenol in rats. In: *Pentachlorophenol: Chemistry, Pharmacology and Environmental Toxicology*, K.R. Rao, Ed. Plenum Press, NY. p. 301
- ³¹ Beard AP, Rawlings NC, 1998. Reproductive effects in mink (*Mustela vison*) exposed to the pesticides Lindane, Carbofuran and Pentachlorophenol in a multigeneration study. *J.Reprod.Fertil.* 113(1), 95-104.
- ³² U.S. EPA (1993) Integrated Risk Information System: Pentachlorophenol.
<http://www.epa.gov/NCEA/iris/subst/0086.htm>
- ³³ CAL EPA 98 pentachlorophenol (PCP) risk characterization document Medical Toxicology and Worker Health and Safety Branches Department of Pesticide Regulation California Environmental Protection Agency June 9, 1998
- ³⁴ OEHHA. (2006) Development of Health Criteria for School Site Risk Assessment Pursuant to Health and Safety Code, Section 901(g): Child-Specific Reference Doses (chRDs) for School Site Risk Assessment: Manganese and Pentachlorophenol Final June 2006. Office of Environmental Health. Hazard Assessment: Integrated Risk Assessment Section, California Environmental

Protection Agency http://oehha.ca.gov/public_info/public/kids/pdf/Mn-PCPFinal-070306.pdf.

³⁵ OEHHA. (1997) Public Health Goal for Pentachlorophenol in Drinking Water. Pesticide and Environmental Toxicology Section: Office of Environmental Health Hazard Assessment: California Environmental Protection Agency.

³⁶ Knudsen I., Verschuuren H. and den Tonkellar E. (1974) - Short-term toxicity of pentachlorophenol. *Toxicology*, 2, 141-152.

³⁷ [Sandau CD](#), [Ayotte P](#), [Dewailly E](#), [Duffe J](#), [Norstrom RJ](#). Pentachlorophenol and hydroxylated polychlorinated biphenyl metabolites in umbilical cord plasma of neonates from coastal populations in Québec *Environ Health Perspect*. 2002 Apr;110(4):411-7

³⁸ ATSDR, 1999, Toxicological profile for chlorophénols, 260 p, <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp107.pdf>

³⁹ US EPA (IRIS) (1992) - 2,3,4,6-Tetrachlorophenol - Oral RfD - Integrated Risk Information System. U.S. Environmental Protection Agency <http://www.epa.gov/NCEA/iris/subst/0108.htm>

⁴⁰ US EPA (IRIS) (1988) - 2,4,5-trichlorophenol - Oral RfD - Integrated Risk Information System. U.S. Environmental Protection Agency. <http://www.epa.gov/NCEA/iris/subst/0121.htm>

⁴¹ McCollister DD, LOCKWOOD DT, Rowe VK, 1961. Toxicologic information of 2,4,5-trichlorophenol. *Toxicol.Appl.Pharmacol.* 3, 63-70.

⁴² Fitzhugh OG, Nelson AA, Quaife ML. 1964. Chronic oral toxicity of aldrin and dieldrin in rats and dogs. *Food Cosmet Toxicol* 2:551-562.

⁴³ Walker AIT, Stevenson DE, Robinson J, Thorpe E, Roberts M. 1969. The toxicology and pharmacodynamics of dieldrin (HEOD): Two-year oral exposures of rats and dogs. *Toxicol Appl Pharmacol* 15:345-373.

⁴⁴ ATSDR 2002 **Toxicological Profile for Aldrin/Dieldrin** September 2002 <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp1.html>

⁴⁵ US EPA 1988 [Aldrin \(CASRN 309-00-2\) | IRIS | US EPA](http://www.epa.gov/NCEA/iris/subst/0130.htm) <http://www.epa.gov/NCEA/iris/subst/0130.htm>

⁴⁶ US EPA 1990 [Dieldrin \(CASRN 60-57-1\) | IRIS | US EPA](http://www.epa.gov/NCEA/iris/subst/0225.htm) <http://www.epa.gov/NCEA/iris/subst/0225.htm>

⁴⁷ Ohsako S. et al 2001 Maternal exposure to a low dose of 2,3,7,8 tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) suppressed the development of reproductive organs of male rats: dose-dependent increase of mRNA levels of 5-alpha-reductase type 2 in contrast to decrease of androgen receptor in the pubertal ventral prostate *Toxicol Sci.* 60, 132-43.

⁴⁸ Faqi A.S. , Dalsenter P.R., Merker H.J., Chahoud I. (1998) Reproductive toxicity and tissue concentrations of low doses of 2,3,7,8 tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) in male offspring rats exposed throughout pregnancy and lactation. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 150(2), 383-92.

⁴⁹ Tanguy J. *et al.*, 2007, Description du poids corporel en fonction du sexe et de l'âge dans la population française, *Environnement, Risques & santé*, 6 (3), 179-187.

⁵⁰ EPA, 1997, Exposure Factors Handbooks, <http://www.epa.gov/ncea/efh/pdfs/efh-chapter05.pdf>.

⁵¹ EPA, 2006, Child-specific exposure factors handbook (external review draft), <http://cfpub.epa.gov/ncea/cfm/recordisplay.cfm?deid=56747>.

⁵² EPA, 2004, Supplemental Guidance for Dermal Risk Assessment, Part E of Risk Assessment Guidance for Superfund, Human Health Evaluation Manual (Volume I) http://rais.ornl.gov/homepage/RAGS_E_EPA540R99005.pdf.

- ⁵³ Dumontier F. et J.-L. Pan Ké Shon (Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (Insee)), 2000, Enquête Insee Emploi du temps 1998-1999, Insee-Résultats, 101-102, 324 p.
- ⁵⁴ Roy M., J.L. Malarbet et C. Courtay, 1993, Débits respiratoires et activités quotidiennes : Paramètres de l'exposition aux substances inhalées, Radioprotection, 28 (3).
- ⁵⁵ Afsset "Résultats des campagnes de mesure de résidus de pesticides réalisées dans le groupe scolaire des Bourdenières de la commune de Chenôve (21300) en 2008" Note Descriptive, <http://www.afsset.fr>.
- ⁵⁶ AFNOR, 2007, Dosage des substances phytosanitaires dans l'air ambiant, XP-X 43-059, 36 p.
- ⁵⁷ AFNOR, 2006, Emission de sources fixes. Détermination de la concentration massique en PCDD/PCDF. Partie 3 : Identification et quantification, NF EN 1948-3.
- ⁵⁸ Marliere F. (Ineris), 2001, Pesticides dans l'air ambiant, 119 p.
- ⁵⁹ Marliere F. (Ineris), 2002, Pesticides dans l'air ambiant, 120 p.
- ⁶⁰ Prouvost H et C. Declercq (ORS Nord-Pas-de-Calais), 2005, Exposition de la population aux pesticides dans la région Nord-Pas-de-Calais : apports du programme Phyto Air, 78 p.
- ⁶¹ InVS, 2006, Exposition aérienne aux pesticides des populations à proximité de zones agricoles. Bilan et perspectives du programme régional interCIRE, 64 p.
- ⁶² AIRPARIF, 2007, Evaluation des concentrations en pesticides dans l'air francilien : Campagne exploratoire, 54 p.
- ⁶³ Von Manikowsky S. *et al.*, 1998, PCDD/PCDF Indoor exposure in day-care centers and PCDD/PCDF blood concentrations of female employees, Environmental Health Perspectives Supplements, 106 (S2), 707-714, <http://www.ehponline.org/members/1998/Suppl-2/707-714manikowsky/manikowsky.html>.
- ⁶⁴ Blanchard O. (Ineris), 2001, Mise au point des techniques de prélèvement et d'analyse des biocides dans l'environnement intérieur, DRC-01-23537-ERSA-OB1/rapport_biocides_oqai.doc, 20 p.
- ⁶⁵ Müssig-Zufika M. *et al.* (Umweltbundesamt (UBA)), 2008, Kinder-Umwelt-Survey 2003/06 - KUS - Hausstaub Stoffgehalte im Hausstaub aus Haushalten mit Kindern in Deutschland, 59 p. <http://www.umweltdaten.de/publikationen/fpdf-l/3356.pdf>.
- ⁶⁶ Pichard A. (Ineris), 2005, Pentachlorophenol, Ineris –DRC-01-25590-00DF299.doc Version N°2-3-février 05, 37 p.
- ⁶⁷ Ineris, 2003, Evaluation des risques sanitaires dans les études d'impact des installations classées, 152 p.
- ⁶⁸ ASTM (American Society for Testing and Materials), 2005, ASTM D5438 - 05 Standard Practice for Collection of Floor Dust for Chemical Analysis, 8 p.
- ⁶⁹ ATSDR 2001, Toxicological Profile for Pentachlorophenol September 2001
- ⁷⁰ ATSDR, 2005. Toxicological profile for alpha-, bêta-, gamma-, and delta-hexachlorocyclohexane.
- ⁷¹ InVS. Étude des conséquences d'une exposition aux rayonnements ionisants sur la santé des personnes ayant séjourné à l'école Marie-Curie de Nogent-sur-Marne (Val-de-Marne). Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire, 2004 : 1-34. <http://www.invs.sante.fr>
- ⁷² Thabuis A, Schmitt M. Usine d'incinération d'ordures ménagères de Gilly-sur-Isère (Savoie). Etude rétrospective d'incidence des cancers. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire, 2006, 46 p. <http://www.invs.sante.fr>

⁷³ Bonvallot N, Dor F. Incinérateurs et santé. Guide pour la conduite à tenir lors d'une demande locale d'investigations sanitaires autour d'un incinérateur d'ordures ménagères. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire, 2003, 104 p. <http://www.invs.sante.fr>

⁷⁴ Ledrans M. Incinérateurs et santé. Recommandations concernant les études épidémiologiques visant à améliorer la connaissance sur les impacts sanitaires des incinérateurs. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire, 2003, 52 p. <http://www.invs.sante.fr>

⁷⁵ F. Dor (InVS), Michèle Legeas (ENSP), Eléments de cadrage pour la décision de la mise en œuvre d'une surveillance sanitaire autour des installations et activités soumises à autorisation préalable- OPERSEI- décembre 2006.

ANNEXES

Annexe 1 : Note d'alerte sanitaire



agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail

Maisons-Alfort, le 06 SEP. 2007

NOTE D'ALERTE SANITAIRE

A l'attention de Madame ROSELYNE BACHELOT-NARQUIN,
Ministre de la santé, de la jeunesse et des sports

A l'attention de Monsieur XAVIER BERTRAND
Ministre du travail

A l'attention de Madame NATHALIE KOSCIUSKO-MORIZET
Secrétaire d'Etat à l'écologie

Mise en évidence de concentrations anormalement élevées de plusieurs isomères de l'hexachlorohexane (HCH - dont le lindane) dans l'air d'une école de la commune de Chenôve (Bourgogne) appelant à une action immédiate des pouvoirs publics

Dans le cadre d'une campagne de mesures de pesticides dans l'air ambiant, conduite à l'initiative de l'Afsset en août dernier dans plusieurs écoles de Bourgogne, après des résultats préliminaires constatés par l'Atmos'Air Bourgogne, des niveaux de contamination anormalement élevés des isomères de l'hexachlorohexane (HCH) ont été mis en évidence dans plusieurs classes de « l'école primaire des Bourdonnières » de la commune de Chenôve.

Des concentrations jusqu'à 30 fois plus élevées que celles observées pour les autres écoles ont ainsi été relevées.

L'échantillonnage des matériaux de construction réalisé parallèlement aux prélèvements d'air indique que c'est la charpente du bâtiment qui est à l'origine des émissions des isomères du HCH à l'intérieur des salles de cours.

Compte-tenu des dangers de ces produits, qui sont des pesticides, de la vulnérabilité de la population concernée et des résultats d'une évaluation rapide des risques, cette situation appelle une réponse urgente.

Afin de garantir la sécurité des jeunes élèves, nous recommandons la fermeture des classes contaminées, c'est-à-dire situées au premier étage du bâtiment et la mise en place de mesures correctives immédiates. Compte-tenu des analogies de construction de l'école maternelle située à proximité, nous recommandons que des mesures similaires soient prises pour cette école.

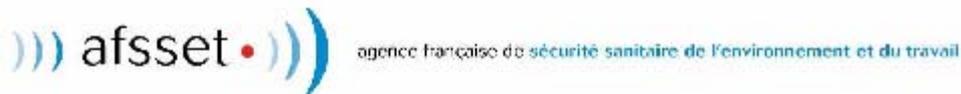
Le traitement de l'impact médiatique devra être envisagé en amont de la publication de ces résultats par Atmos'Air Bourgogne.

Parallèlement, il conviendrait de discuter l'intérêt de l'examen et de la surveillance des enfants et des personnels actuellement en poste sur la base des effets subchroniques et chroniques potentiels. L'enquête pourrait être logiquement conduite également auprès des anciens élèves et personnels qui ont été durablement exposés.

Dr Michèle FROMENT-VEDRINE
Directrice générale



253 avenue du Général Leclerc - 94701 Maisons-Alfort Cedex
Tél. : 01 56 29 19 30 - Fax : 01 43 98 37 67
Site : www.afsset.fr - mel : afsset@afsset.fr n°siren 185092348



Dossier suivi par :
Olivier BRIAND

☎ : 01.66.29.18.76
olivier.briand@afssset.fr

Annexe 1

Descriptif technique de la campagne de mesure des isomères du HCH dans l'air intérieur de locaux accueillant du public en Bourgogne

Contexte :

L'association agréée de surveillance de la qualité de l'air de la région Bourgogne a conduit une campagne de mesures de pesticides en air extérieur et intérieur en 2006. Cette campagne faisait suite à une première réalisée en 2005, durant laquelle les concentrations en pesticides dans l'atmosphère ont été suivies pendant une année complète sur la commune de Chenôve (située au sud de l'agglomération dijonnaise).

Elle avait pour objectif de caractériser les niveaux d'exposition de la population aux pesticides par la voie aérienne, à partir d'observations de la pollution intérieure et extérieure. Et le cas échéant d'identifier l'existence de sources d'exposition à l'intérieur de l'habitat.

Quatre types de sites, sous des influences agricoles variées ont été suivis. Ce sont les résultats obtenus sur la commune de Chenôve (située en zone viticole) qui soulèvent des questions, car ils se distinguent très nettement de tout ce qui a pu être observé par ailleurs. Si les concentrations observées à l'extérieur sont comparables à celles obtenues pour les autres sites ; les résultats du prélèvement réalisé dans une classe d'école mettent en évidence des concentrations en plusieurs isomères du HCH très significativement supérieures à celles mesurées dans d'autres locaux accueillant du public.

Le tableau des résultats est présenté ci-dessous.

Les prélèvements et les analyses ont été conduits sur la base de ce qui est préconisé dans les normes AFNOR correspondantes. Malheureusement il s'agit d'une campagne très limitée et un seul échantillon est disponible pour le site qui pose question.

Les interrogations sont multiples :

- il s'agit du seul site où les 4 isomères sont détectés et quantifiés simultanément,
- les concentrations observées sont significativement supérieures à celles des autres sites,
- le ratio lindane/ α -HCH est étonnant,

Commune	Quétigny		Dijon		Chenôve		Buxy	
Type d'influence	Grandes cultures		Grandes cultures et vignes		Viticulture		Viticulture	
Milieu	Extérieur	Intérieur	Extérieur	Intérieur	Extérieur	Intérieur	Extérieur	Intérieur
Descriptif		Maison des associations		Bureau		Salle de classe		Salle des fêtes
α -HCH	-	14,3	-	-	-	38,3	-	3,0
β -HCH	-	-	-	-	-	20,2	-	10,3
δ -HCH	-	-	-	-	-	25,5	-	-
Lindane	0,8	15,9	0,3	6,0	1,2	7,7	0,7	35,2
Total	0,8	30,2	0,3	6,0	1,2	91,7	0,7	48,5

Toutes les concentrations sont exprimées en ng.m⁻³

La première piste est évidemment celle d'une erreur analytique, elle ne pouvait être complètement écartée dans la mesure où les 4 isomères étaient retrouvés à des concentrations voisines (toutefois les écarts observés sont légèrement supérieurs aux incertitudes analytiques). Il était toutefois possible d'imaginer que l'échantillon avait été souillé par la solution des standards utilisée pour réaliser la gamme de calibration, mais aucune autre trace d'organochlorés n'avait été mise en évidence dans l'échantillon ce qui rendait finalement cette hypothèse peu crédible.

L'hypothèse la plus vraisemblable est donc celle de l'existence d'une source d'émission dans le bâtiment.

A ce titre, il est intéressant d'observer les ratios lindane/ α -HCH entre les sites :

Ratio Buxy (11,7) >> Ratio Quétigny (~1) > Ratio Chenôve (0,2)

Le lindane est l'isomère actif du HCH, c'est un insecticide à large spectre d'activité qui a été très largement utilisé¹, notamment en agriculture (mais qui n'est plus autorisé aujourd'hui), comme produit antiparasitaire (animaux et homme, il est difficile de dire aujourd'hui s'il existe encore des usages de ce type) et en tant que produit de traitement du bois (il n'a pas été soutenu dans le cadre de la directive biocides, ses usages ne devraient donc pas se poursuivre au-delà de décembre 2007). Si initialement le mélange technique de HCH contenait, en plus du lindane, une proportion des autres isomères (α -HCH et β -HCH notamment), c'est, depuis de nombreuses années déjà, la forme purifiée (> 99,5%) qui est commercialisée (décret de 1992).

Aussi les ratios observés permettent d'imaginer que la source d'isomères du HCH dans le bâtiment de Buxy relève d'un traitement récent (ratio très élevé en faveur du lindane) alors que pour les sources de Quétigny et Chenôve l'application est vraisemblablement plus ancienne (à base de HCH technique).

Ces sources sont probablement constituées par des matériaux de construction en bois traité. Les produits utilisés pour la protection du bois contiennent également un fongicide (souvent le pentachlorophénol). Malheureusement ce dernier n'a pas été suivi dans la campagne, il n'est donc pas possible de conclure.

On ne dispose pas de donnée sur l'usage de traitements anti-poux des enfants avec des produits à base de lindane, qui pourrait également éclairer ces observations en milieu scolaire.

¹ Les isomères de l'hexachlorocyclohexane. Rapport bibliographique de l'ADEME (2005).

Par ailleurs, la base de données BASOL (sites et sols pollués) du MEDAD identifie un seul site industriel dans la région, il s'agit d'un ancien site industriel de conditionnement de produits phytosanitaires (notamment du lindane), il est situé à Nevers (58). Il a été, depuis 1988, réhabilité en parc de loisirs au milieu d'une zone d'habitat HLM. Suite à des contrôles, il n'est plus considéré comme à risque et est trop éloigné de la zone de prélèvement pour constituer une source spécifique de contamination de l'école.

Au-delà de l'usage de la forme purifiée ou du mélange technique, les propriétés des différents isomères (persistance, volatilité...) apportent un second niveau d'interprétation des ratios de concentration des différentes formes que l'on observe dans l'environnement. Ainsi concernant l'isomère β (très peu volatile, beaucoup moins que les 3 autres) on peut s'étonner de le retrouver à des concentrations comparables aux autres isomères dans cette classe! Ceci suggère que la source de HCH est très riche en cet isomère, sans que l'on puisse expliquer pourquoi.

La salle de classe concernée est située au premier étage d'un bâtiment construit au milieu des années 70, le sol est en revêtement plastique et le mobilier en bois (une large part a été renouvelée récemment). La campagne a été conduite en juillet, à une période de fortes chaleurs, et alors que les locaux n'étaient plus ventilés. Il y a, à proximité, un jardin public mais aucun traitement phytosanitaire n'a été décrit (même si l'usage du lindane est interdit, il était toujours possible d'imaginer une erreur...).

Bien que les interrogations suscitées par ces observations ne reposent que sur un nombre très limité de mesures, il paraît indispensable de vérifier la présence des isomères du HCH dans cette salle de classe. Bien que l'on ne puisse dire qu'il existe un risque, la population concernée, de jeunes enfants, doit nous inciter à un maximum de vigilance.

Objet

L'objectif de ce projet Afsset-Atmosf'Air Bourgogne était de vérifier les observations réalisées en 2006 dans la salle de classe d'une école de Chenôve et le cas échéant de comprendre la cause des niveaux de concentrations observées.

La campagne visait à mesurer la présence des isomères du HCH dans l'air de plusieurs classes de 3 écoles de la commune de Chenôve ; et à mettre en évidence la ou les source(s) de pollution éventuelle(s) en analysant notamment les matériaux de construction en bois.

Méthode

Trois sites ont été retenus :

- L'école 1, école primaire des Bourdonnières, est celle qui avait été retenue lors de la campagne de 2006. Deux salles de classe au 1^{er} étage et une au rez-de-chaussée, seront échantillonnées dont celle de 2006.
- L'école 2, est une école localisée dans le même bâtiment que la mairie de Chenôve. La mairie avait été échantillonnée en 2006 sans que ne soit mise en évidence de concentration élevée en HCH dans l'air. Deux salles de classe seront là-aussi échantillonnées.
- L'école 3, est une construction plus récente, du début des années 90. Deux salles de classe seront là-aussi échantillonnées.

Dans la mesure du possible, les niveaux de concentration en isomères de HCH dans l'air extérieur ont été suivis à proximité de la mairie de Chenôve.

Trois matrices ont été analysées :

- l'air, phases gazeuse et particulaire,
- les poussières,
- les matériaux de construction à base de bois.

Les techniques de prélèvement et d'analyse des différentes matrices ont été déclinées à partir des normes AFNOR correspondantes.

Les prélèvements de poussières et de matériaux de construction ont eu lieu avant le début de la campagne d'échantillonnage de l'air.

Le tableau ci-dessous décrit la campagne de prélèvements d'air. La durée du prélèvement était fixée à 72 heures.

	Objectifs	Ecole 1		Ecole 2		Ecole 3	
		Classe 1	Classe 2	Classe 1	Classe 2	Classe 1	Classe 2
1	Variabilité de la technique de prélèvement	X + X					
2	Variabilité inter-classes	X	X				
3	Influence du nettoyage de la classe et/ou de la ventilation	X	X				
4	Variabilité inter-écoles (influence de la construction...)	X		X			
5	Variabilité inter-classes/école 2	X			X		
6	Variabilité inter-écoles (influence de la construction...)	X				X	
7	Variabilité inter-classes/école 3	X					X

Les campagnes ont pu s'organiser dans le temps différemment en fonction de la disponibilité des matériels de prélèvements, des conditions climatiques et des équipes techniques de la mairie en charge du nettoyage des salles de classe.

Organisation

1) Coordination des travaux

Ces travaux et les relations avec les partenaires sont coordonnés par Atmosf'Air Bourgogne, s'agissant notamment des autorisations de prélèvements à obtenir auprès de la mairie de la commune de Chenôve et de la gestion logistique de la campagne de mesures.

2) Planning

La campagne de mesure a eu lieu les semaines 33, 34 et 35 de l'année 2007.

Les analyses ont été réalisées par le laboratoire Micropolluants SA à Thionville, qui s'est engagé à fournir les résultats dans un délai de 15 jours à partir du dépôt des échantillons. Seule une partie de ces résultats est actuellement disponibles.

Atmosf'Air Bourgogne centralise l'ensemble des données acquises pendant cette campagne, qu'il s'agisse des données relatives à la stratégie d'échantillonnage (descriptif des sites de prélèvements, conditions d'acquisitions des données...) que de celles relatives aux analyses.

Ces données sont ensuite mises à disposition de l'Afsset au travers d'une base de données informatisée et d'un rapport d'étude. Ils devront être remis au plus tard le 10 décembre 2007

Performances analytiques du laboratoire Micropolluants SA



MICROPOLLUANTS TRAITEMENT SA

51700ISE DES ANCIENS TRAVAUX INDUSTRIELS DU DISTRICT DE SURES S/TUS - 78190 VILLEJEU
Tel. 02 35 10 3 82 88 22 90 - Fax. 02 35 10 3 82 88 22 94 - Mail. lab@micropolluants.com

Société: AFSSET
Boulevard de la République

Département
Date
Révision

NUMERO
310000
05/08/2007
Labo ZAFRIK

Détails technique et tarifaire

N°	Description	Unité	Technique et méthode	L/D*	Quantité	Prix unitaire	Montant
Analyses de pesticides (P, A, H, B, W, S, G, D, N, I, O, M, S, J, K, L, P, Q, R, S, T, U, V, W, X, Y, Z)							
1	Analyse en couple des 4 bromures du HCH: PUF-fibre - 1 résultat	PUF-fibre	Méthode interne selon NF-X-10-026 par GC/MS	20 ng/échantillon	14	140,00	1960,00
2	Concentration maximum de DDT-fibre+DDT+DDE+DDD				12	21,00	252,00
3	Matrice sèche	poudre ou solides de bois			10	7,90	79,00
4	ANALYSE DES ISOMERES DU HCH	100 mg/échantillon	METHODE INTERNE SELON NF X 10 026-01/02/03/04/05	0,01 mg/100 mg	6	44,00	264,00
5	ANALYSE DES ISOMERES DU HCH	100 mg/échantillon	METHODE INTERNE SELON NF X 10 026-01/02/03/04/05	0,01 mg/100 mg	6	39,00	234,00
6	Carbone:						
	Analyse en couple des 2 bromures du HCH: PUF-fibre - 1 résultat	PUF-fibre	Méthode interne selon NF-X-10-026 par GC/MS	20 ng/échantillon	14	140,00	1960,00
						Total HT :	7244,00

* Unité de mesure (L, µL, mL, g, mg) ou autre. Les unités sont données à titre indicatif, ils sont susceptibles de varier.
Toutes les concentrations sont exprimées en µg/kg ou mg/kg, sauf indication contraire. Les unités sont susceptibles de varier.
Les informations contenues dans ce document sont confidentielles et destinées à l'usage exclusif du destinataire mentionné ci-dessus.

Si analyses courantes:
C'est-à-dire sans avoir de nouvelles copies

Quantité d'échantillon nécessaire à l'analyse: minimum de 100g de poudre ou solide dans un flacon en verre

Date d'analyse: 15 jours ouvrés à compter de la date de réception technique

Conditions de paiement: 30 jours date de facturation
BEN BOUJOURN 31700 ISE DU DISTRICT DE SURES S/TUS
Date: ..
Signature: ..

AFSSET SA
PRÉSIDENT DIRECTEUR GÉNÉRAL

Annexe 2

Fiche toxicologique des isomères du HCH

Sur la base du rapport « Insecticides organochlorés aux Antilles, identification des dangers et des valeurs toxicologiques de références. Etat des connaissances » de Frédéric DOR et Nathalie BONVALLOT (InVS, 2002)

Identification des dangers

Le bêta-HCH est un isomère de l'héxachlorocyclohexane dont la toxicité est assez proche des isomères alpha et gamma. Le mélange de ces trois isomères compose un produit insecticide utilisé dans le passé (HCH technique).

Chez l'homme, les données concernant les effets sanitaires liés à une exposition aux isomères de l'héxachlorocyclohexane proviennent généralement d'études de cas d'intoxications accidentelles (exposition aiguë) et d'études épidémiologiques en milieu professionnel (exposition chronique). Les études en population générale sont rares et s'attachent surtout à identifier l'exposition de la population (absence de mise en évidence de relations causales entre une exposition et un effet).

Dans ces études humaines, les niveaux d'exposition ne sont jamais caractérisés directement, ce qui rend leur utilisation impossible pour la construction d'une VTR où la quantification des relations dose-effet et/ou dose-réponse est nécessaire. De plus, les études à long terme sont réalisées chez des individus souvent exposés à de multiples pesticides (travailleurs) et il est difficile d'attribuer un effet sanitaire à une substance particulière. Dans ce cas, pour construire des valeurs toxicologiques de référence, il est nécessaire de disposer de données toxicologiques animales, où les animaux sont exposés spécifiquement aux substances considérées, pour une voie d'exposition donnée et pour une durée d'exposition donnée. Les doses testées, relativement fortes par rapport aux niveaux environnementaux auxquels l'homme est exposé, permettent d'identifier plus aisément des effets caractéristiques liés à ces substances car les signes de toxicité sont manifestes.

L'objectif de ce document est de discuter de la cohérence de l'ensemble des connaissances relatives aux effets sur la santé que les substances sélectionnées sont capables de provoquer chez l'animal et chez l'homme tant sur les effets aigus que chroniques, à la toxicocinétique et à la toxicodynamie, pour des conditions d'expositions orales prolongées. L'analyse de ces cohérences permettra, à terme, de discuter de la pertinence de l'utilisation de ces données dans un objectif d'évaluation quantitative des risques sanitaires (pertinence d'une transposition de l'animal à l'homme).

Analyse de la cohérence des données animales et humaines

Cohérence des effets

Toxicité aiguë

Les insecticides organochlorés produisent chez l'homme une stimulation du système nerveux central (SNC), entraînant des agitations, angoisses, désorientations, ataxie et parfois des convulsions. Cette neurotoxicité est souvent responsable de la mort lors d'intoxications massives. A fortes doses et par absorption orale, ils produisent également des nausées et une diarrhée. La période de latence entre la

prise du toxique et l'apparition des symptômes varie de quelques minutes à plusieurs heures. Des intoxications au lindane ont provoqué une rhabdomyolyse qui peut être la conséquence de convulsions, ou, très rarement, de troubles sanguins (anémies ou leucopénies d'origine centrale).

Chez l'animal, la toxicité aiguë, après une exposition unique, s'illustre, comme chez l'homme, par une stimulation du système nerveux central, entraînant des agitations et des convulsions pouvant évoluer en coma et à la mort. Sont également recensés, pour des expositions aiguës uniques ou répétées (jusqu'à 14 jours), des effets hépatiques ainsi que des effets sur le développement embryofœtal, pour des doses relativement fortes (de 15 mg/kg pour la dieldrine à 25-30 mg/kg pour les HCH et 125 mg/kg pour le chlordécone). Les études toxicologiques sur le chlordécone mettent également en évidence des effets immunologiques et rénaux (également mis en évidence avec la dieldrine).

Ces différents effets (sur le développement embryofœtal, immunologiques ou rénaux) n'ont pas été mis en évidence chez l'homme. Toutefois, chez l'homme, des expositions de cette importance, illustrées généralement par les cas d'intoxications massives, sont rares et ne se produisent pas forcément sur des populations sensibles ou particulières (comme par exemple la femme enceinte). Certains de ces effets, et particulièrement les effets sur le développement, ne peuvent donc pas être écartés au regard de l'absence de données.

Toxicité chronique

La toxicité liée à des expositions à plus long terme (subchroniques ou chroniques) et à des niveaux plus faibles se traduit par un certain nombre d'effets sanitaires, non retrouvés pour l'ensemble des insecticides organochlorés (dont les isomères alpha, bêta, gamma du HCH). Par ailleurs, la qualité des données de la littérature est hétérogène en fonction de la substance étudiée.

Les données épidémiologiques concernent principalement des expositions au gamma-HCH ou au HCH technique (mélange d'isomères dans les proportions 14-15 % d'isomère gamma, 65-70 % d'isomère alpha, 7-10 % d'isomère bêta et 10 % d'autres isomères). Les principaux effets identifiés sont hépatiques (augmentation de la concentration sanguine de certaines enzymes hépatiques pouvant traduire une altération des hépatocytes), immunologiques (augmentation de la concentration des immunoglobulines M), endocriniens (des altérations des niveaux d'hormones sexuelles ont été identifiées sans que les capacités de reproduction aient été investiguées).

Chez le rongeur, le système nerveux central est une des cibles bien identifiées de la toxicité des isomères du HCH. Toutefois, les LOAEL les plus bas identifiés dans la littérature pour cet effet restent de l'ordre de 10 mg/kg/j (pour des convulsions). Par ailleurs, l'exposition aux isomères du HCH en mélange ou séparés conduit à une toxicité hépatique plus ou moins sévère. Les LOAEL chroniques les plus bas respectifs de l'alpha-HCH, du bêta-HCH et du gamma-HCH ont été mis en évidence chez le rat à 3,5-4 mg/kg/j pendant 2 ans (dégénérescences graisseuses et des nécroses), 0,18-0,2 mg/kg/j pendant 3 mois (hyalinisation des cellules centrilobulaires) et 1,8 mg/kg/j pendant 1 mois (augmentation de la peroxydation lipidique et du niveau des cytochromes P-450).

Par ailleurs, des effets rénaux et hématologiques ont été mis en évidence pour le gamma-HCH et le HCH technique, non rapportés chez l'homme et pour des doses plus fortes (2 à 20 mg/kg/j pour une augmentation du poids du rein et une inflammation ainsi qu'une glycosurie, et 22-25 mg/kg/j pour une diminution du nombre de leucocytes, érythrocytes et de la concentration en hémoglobine). De même, les études animales sur la reproduction montrent des effets histologiques au niveau des testicules et de l'utérus chez le rat et le lapin pour l'ensemble des HCH pour des expositions minimales de l'ordre de 0,8 à 1 mg/kg/j sur 3 mois. La réponse immunologique (production d'anticorps) semble être diminuée (immunosuppression) chez plusieurs espèces animales (rat, souris, lapin) après une exposition subchronique au gamma-HCH. Les effets apparaissent pour des doses plus faibles et un LOAEL de 0,012 mg/kg/j a été identifié.

Pour les cancers, chez l'homme, l'exposition à diverses molécules organochlorées, dont le lindane, comme facteurs de risque des lymphomes non hodgkinien, des cancers de la prostate et des cancers du sein, est particulièrement étudiée mais les résultats sont toujours équivoques [ATSDR, 1999]. Ces études ne permettent généralement pas de conclure sur l'incrimination de telle ou telle molécule organochlorée ni

sur la réalité d'une relation causale entre l'exposition aux organochlorés et certains cancers hormonodépendants [Daston *et al.* 1997 ; Cocco, 2002 ; Calle *et al.* 2002]. Chez l'animal, seuls ou en mélange, ils sont cancérigènes par voie orale chez la souris (induction de carcinomes hépatiques).

Ainsi, l'IARC a classé les HCH en mélange dans le groupe 2B, comme cancérigènes possibles chez l'homme. L'US EPA a classé le alpha-HCH dans le groupe B2 (probablement cancérigène pour l'homme) et le bêta-HCH dans le groupe C (cancérigène possible pour l'homme) à partir des résultats des données toxicologiques animales et de l'insuffisance des données humaines.

L'analyse de la survenue des effets non cancérigènes montre une cohérence sur les atteintes hépatiques et immunitaires mais une absence de cohérence sur d'autres altérations notamment rénales et hématologiques. Les isomères du HCH sont tous, à des degrés divers, cancérigènes chez l'animal et chez l'homme, mais les localisations des tumeurs sont différentes.

Cohérence de la toxicocinétique

La toxicocinétique étudie le comportement de l'organisme sur la substance. En d'autres termes, elle étudie l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination de la substance en fonction du temps, et tient compte des différences de quantité de composés parents ou de métabolites actifs arrivant à la cible.

Les insecticides organochlorés sont des molécules très lipophiles pouvant être absorbées, chez l'homme ou chez l'animal, par toutes les voies. Leur métabolisme et leur distribution sont différents selon leur famille chimique et selon l'espèce considérée. Tous les organochlorés s'accumulent dans les tissus riches en graisses des organismes vivants (tissu adipeux, foie, système nerveux central) et sont lentement éliminés lorsque toute exposition cesse. Ils passent dans le lait, franchissent la barrière placentaire et peuvent être, par cette route, retrouvés chez le fœtus et le nourrisson allaité. La concentration d'organochlorés dans le sang semble être en équilibre avec la quantité stockée dans les autres tissus. La détermination de leur concentration plasmatique permet ainsi d'apprécier leur charge corporelle.

Ces constatations nécessitent d'étudier la cohérence, pour les organochlorés sélectionnés, des données de toxicocinétique, chez l'animal et l'homme, relatives notamment à leur métabolisme et à leur distribution dans les organismes.

L'ensemble des isomères du HCH se distribue dans tout l'organisme avec une accumulation particulière dans le foie, le cerveau, les tissus adipeux et le lait maternel. Chez la femelle gestante, le gamma-HCH traverse la barrière placentaire et est retrouvé en grande partie dans le fœtus. Les ratios de concentrations des isomères alpha, bêta et gamma en fonction des organes où ils s'accumulent sont différents (par exemple, le gamma-HCH est retrouvé en plus grande proportion dans les tissus adipeux, le bêta-HCH traverse moins facilement la barrière méningée...).

Chez l'homme, les métabolites urinaires du gamma-HCH sont principalement les chlorophénols (pour plus de 50 %). Des études *in vitro* sur le foie humain ont montré que des réactions de déchloration, déhydrochloration et déshydrogénation avaient lieu dans les microsomes, conduisant à l'héxa- et au pentachlorocyclohexène, aux pentachlorobenzène, 2,4,6-trichlorophénol et 2,3,4,6-tétrachlorophénol. Chez le rat, les chlorophénols (tri et tétra) sont également retrouvés comme métabolites des alpha-, bêta gamma-HCH et le pentachlorocyclohexène comme métabolite du gamma-HCH.

Ce métabolisme, qui consiste en une détoxification du HCH, fait intervenir les systèmes enzymatiques des mono-oxygénases des cytochromes P450. De ce fait, l'exposition simultanée avec des inducteurs enzymatiques puissants (comme par exemple l'arochlor 1254, étudié en exposition simultanée avec le lindane chez le rat) entraîne une modification du métabolisme (les concentrations de métabolites urinaires du lindane sont dans ce cas multipliées par quatre) dans le sens d'une détoxification plus rapide. Ainsi, les métabolites identiques retrouvés chez l'homme comme chez le rat indiquent une bonne cohérence interspécies dans le métabolisme des hémichlorocyclohexanes.

Cohérence de la toxicodynamie

La toxicodynamie est le comportement de la substance mère ou de ses métabolites sur l'organisme (à la cible). En d'autres termes, il s'agit du mécanisme d'action cellulaire et/ou biochimique responsable de la toxicité des substances.

D'une manière générale, les mécanismes d'action conduisant à la toxicité des organochlorés ne sont pas tous élucidés. Pour chaque effet, des hypothèses sont proposées pour un ensemble d'organochlorés ou pour une molécule spécifique. Ainsi, ce chapitre est organisé en fonction du type d'effet étudié. Ne seront présentés que les effets pour lesquels un mécanisme d'action a été proposé.

Effets sur le système nerveux central

Les organochlorés inhibent la Mg^{2+} ATPase du système nerveux central (SNC) et la Na^{+}/K^{+} ATPase, enzymes respectivement associées aux phosphorylations oxydatives et au maintien des concentrations cellulaires faibles en calcium, et au transport des cations au travers des membranes cellulaires. Ce mécanisme d'action serait responsable de leur neurotoxicité. Par ailleurs, certaines études expérimentales indiquent que le lindane et le chlordécone agiraient au niveau des récepteurs du GABA (acide gamma-aminobutyrique), empêchant l'action inhibitrice de ce neurotransmetteur sur les neurones (le GABA est un neurotransmetteur dont le rôle est complexe. Il aurait une action anxiolytique, myorelaxante et anticonvulsivante).

Les mécanismes d'action ne sont pas totalement élucidés mais l'observation d'effets neurologiques chez l'homme comme chez l'animal suggère une cohérence interspèces dans la toxicodynamie.

Effets sur le foie

Etant tous des inducteurs enzymatiques plus ou moins puissants, ils entraînent une prolifération microsomale essentiellement hépatique avec stimulation du système des mono-oxygénases (cytochromes P450). Ils amplifient donc leur propre métabolisme. Ce mécanisme d'action est en partie responsable de la toxicité sur le foie, commune à tous les organochlorés étudiés, plus clairement montrée dans les expérimentations animales que chez l'homme (le foie est souvent un des principaux organes cibles de la toxicité chronique des organochlorés chez les rongeurs). Les systèmes enzymatiques des cytochromes P-450 sont retrouvés dans tous les organismes et l'induction enzymatique peut donc se produire aussi bien chez l'homme que chez l'animal.

L'analyse de ces données semble aller dans le sens d'une cohérence entre l'animal et l'homme.

Effets sur la reproduction

La question d'une éventuelle altération des fonctions endocriniennes par les molécules organochlorées est actuellement soulevée. La mise en évidence de propriétés estrogéniques ou anti-estrogéniques pour le chlordécone, le lindane ou la dieldrine, rend possible leur implication dans différents effets sanitaires liés à une perturbation de l'équilibre hormonal chez l'homme ou chez la femme [Cocco 2002]. Le lindane et la dieldrine se lient, in vitro, aux récepteurs androgéniques du rat, inhibant ainsi la liaison de la [3H]5 alpha-dihydroxytestostérone (DHT). Le chlordécone se lie préférentiellement aux récepteurs de la progestérone. Par ailleurs, l'incubation de cellules cancéreuses humaines (MCF-7) en présence de bêta-HCH produit des effets similaires à ceux engendrés par l'estradiol (augmentation de la concentration des récepteurs à la progestérone dans le cytosol, redistribution des récepteurs aux estrogènes du cytosol au noyau), mais d'intensité plus faible [Coosen et Velsen, 1989].

Certains effets sur la reproduction seraient dus à des mécanismes indirects (pas de liaison aux récepteurs hormonaux). Par exemple, l'activation des enzymes hépatiques par le mirex et le chlordécone chez le rongeur peut entraîner une augmentation du métabolisme de l'oestradiol (hydroxylation).

Il est difficile de conclure sur la cohérence de toxicodynamie au vu de ces seules informations. Les études chez l'homme qui ont mis en évidence ce type d'effets, et particulièrement pour le chlordécone, n'ont pas proposé de mécanisme d'action spécifique.

Effets cancérogènes

Peu de tests de génotoxicité ont été réalisés sur la dieldrine, le chlordécone et le mirex. Pour le chlordécone et la dieldrine, les tests de mutation génique ne sont pas concluants. Aucun test de génotoxicité n'a été réalisé avec le mirex. Il semblerait cependant que ces substances aient un mécanisme d'action épigénétique, agissant comme promoteurs. L'action promotrice sur le développement de tumeurs hépatiques pourrait être liée à l'induction de la protéine kinase C qui joue un rôle majeur dans la transduction des signaux cellulaires. En effet, les perturbations de la régulation, facilitées par les altérations tissulaires et cellulaires hépatiques, peuvent altérer la communication cellulaire, ce qui se traduit par une perturbation du transfert des médiateurs contrôlant le cycle de vie des cellules initiées. Celles-ci prolifèrent sous l'action d'hormones de croissance et échappent à la communication intercellulaire.

Les isomères du HCH pourraient avoir un potentiel génotoxique (augmentation de la fréquence de polyploïdie, induction de mutations dominantes létales ou clastogénicité *in vitro*). Ce potentiel pourrait être lié à la présence d'un métabolite toxique, le pentachlorocyclohexène.

Aucun mécanisme de cancérogenèse n'est proposé chez l'homme, ce qui ne permet pas de conclure sur une éventuelle cohérence de toxicodynamie entre l'animal et l'homme.

Bilan de la cohérence animal/homme

Le tableau suivant permet de visualiser l'ensemble des cohérences analysées

	Cohérence des effets		Cohérence toxicocinetique	Cohérence toxicodynamique
	Cancer	Non cancer		
Chlordécone	-	+/-	+/-	+/-
Mirex	-	-	-	-
Dieldrine	-	+	?	+/-
HCH (Isomères)	-	+/-	?	+/-

Cette cohérence est nettement moins probante dans le cas des isomères du HCH, voire absente, conduisant, au cas où des transpositions seraient à envisager, de les réaliser sous la double hypothèse que les effets sont les mêmes quelle que soit l'espèce considérée, et que l'homme est l'espèce la plus sensible (hypothèse conservatrice).

Analyse et choix des VTR

La littérature rapporte que les données animales sont la source principale de données toxicologiques pertinentes pour une évaluation des risques sanitaires. En effet, les études humaines, peu nombreuses, mettent très rarement en évidence des liens clairs entre les expositions spécifiques aux six organochlorés étudiés et d'éventuels effets bien identifiés (le chlordécone serait la seule substance pour laquelle on aurait mis en évidence une altération de la production de spermatozoïdes chez les travailleurs y étant spécifiquement exposés), et ne mettent pas en évidence de relations dose-réponse. Ainsi, l'objectif de ce chapitre est de discuter la construction des valeurs toxicologiques pour faire un choix, dans la mesure du possible, sur les VTR les plus pertinentes à utiliser dans le cadre de cette EQRS.

Les valeurs toxicologiques de référence notées VTR ont été recherchées, pour l'ensemble des substances étudiées, dans les six bases de données : ATSDR, US EPA, OEHHA, RIVM, Health Canada et OMS. Au final, Health Canada ne propose aucune VTR pour l'ensemble des substances étudiées. Le choix des VTR utiles à l'EQRS dépend principalement de l'objectif de celle-ci. Plusieurs critères

interviennent, tenant compte principalement de la qualité des données sur lesquelles est construite la VTR et la confiance que l'on peut avoir dans cette VTR, notamment sur les cohérences analysées précédemment. Généralement, plusieurs critères sont retenus par les évaluateurs de risque, classés ci-dessous par priorité :

- 1) - La transparence dans la construction de la VTR,
 - la qualité des données,
 - l'adéquation des voies et durées d'exposition entre les études servant à la construction de la VTR et le contexte d'exposition de la population.
- 2) - La date d'élaboration ou de révision de la VTR,
 - la préférence des données humaines sur animales (à qualité égale),
 - la cohérence entre les données animales et humaines.
- 3) - Enfin, pour ces deux séries de critères égales, la valeur la plus conservatrice pour la santé humaine peut être utilisée pour respecter le principe de prudence.

Les Isomères du HCH

Effets non cancérigènes

Alpha-HCH

L'ATSDR propose une VTR de $8 \cdot 10^{-5}$ mg/kg/j (1999), fondée sur des données animales et considérant une légère toxicité hépatique apparaissant pour de faibles doses. Le facteur d'incertitude de 100 illustre le peu d'informations toxicocinétiques et dynamiques disponibles.

Le RIVM propose une VTR de $1 \cdot 10^{-5}$ mg/kg/j (1991), réévaluée en 2001, fondée sur une étude toxicologique animale différente de la précédente. Les effets considérés comprennent, en plus des effets hépatiques, une leucocytopenie. Le facteur d'incertitude maximal a été appliqué pour tenir compte de la transposition de l'animal à l'homme et de la variabilité humaine.

L'analyse de ces deux VTR montre que celle proposée par l'ATSDR répond mieux aux critères élaborés, notamment en ce qui concerne les explications fournies pour sa construction. C'est cette valeur qui est retenue.

Béta-HCH

L'ATSDR ne propose qu'une VTR pour une exposition intermédiaire (15 à 365 jours) de $6 \cdot 10^{-4}$ mg/kg/j (1999), fondée sur des données animales. Seul un LOAEL est identifié pour de légères altérations microscopiques hépatiques. Les facteurs d'incertitude tenant compte de la transposition animal/homme et de la variabilité humaine sont maximaux. Un facteur supplémentaire de 3 est utilisé en raison de l'absence de NOAEL.

La VTR chronique du RIVM, de $2 \cdot 10^{-5}$ mg/kg/j (1991), réévaluée en 2001, est également fondée sur des données animales. Toutefois, les auteurs ne précisent pas le protocole expérimental de ces études. Il s'agit d'études sur la reproduction et l'effet mis en évidence était une infertilité. Le facteur d'incertitude de 1000 illustre la grande incertitude inhérente à cette VTR.

Aucune des deux VTR ne peut être retenue, celle de l'ATSDR n'étant pas construite pour répondre à une exposition chronique et celle du RIVM manquant de transparence.

Gamma-HCH

L'ATSDR ne propose qu'une VTR intermédiaire de $1 \cdot 10^{-5}$ mg/kg/j (1999), fondée sur une étude animale où des souris ont été exposées au gamma-HCH à 97 % (effets immunologiques). Cette étude peut être considérée comme chronique dans la mesure où les animaux ont été exposés pendant environ 1/10 de leur vie. Le facteur d'incertitude de 1000 illustre l'incertitude inhérente à cette VTR.

Les VTR chroniques de l'OEHHA et du RIVM, respectivement de 1.10^{-6} mg/kg/j (1999) et 4.10^{-6} mg/kg/j (2001) sont fondées sur la même étude toxicologique et la même méthode que l'ATSDR. Les valeurs numériques diffèrent légèrement du fait de l'utilisation par le RIVM d'un facteur d'incertitude de 3 au lieu de 10 pour l'utilisation d'un LOAEL plutôt que d'un NOAEL.

La VTR chronique de l'US EPA, de 3.10^{-4} mg/kg/j (1988), s'appuie sur une étude animale antérieure pour laquelle, à l'époque, l'effet critique était hépatique et rénal. Cette VTR n'a pas été révisée depuis 1988.

Le facteur d'incertitude de 1000 illustre l'incertitude inhérente à cette VTR.

Le JMPR a construit une VTR temporaire de 1.10^{-3} mg/kg/j (1997). Le protocole de l'étude toxicologique n'est pas explicité. Les effets observés dans cette étude étaient principalement des effets hépatiques. Le JMPR n'a pas souhaité fonder la construction d'une VTR sur les effets immunotoxiques car l'étude présentée pour ces effets a utilisé du gamma-HCH à 97 %. Le JMPR considère que ce gamma-HCH n'est pas suffisamment pur et a suggéré d'attendre les résultats de nouvelles études d'immunotoxicité chez la souris.

Seules les VTR de l'OEHHA et du RIVM, de 1.10^{-6} et 4.10^{-6} mg/kg/j remplissent les conditions énoncées dans les critères de sélection retenus. La construction de cette VTR est explicite et utilise des données récentes. Le choix peut donc se porter sur la plus conservatrice, celle de 1.10^{-6} mg/kg/j.

Effets cancérigènes

Alpha-HCH

L'US EPA a classé le alpha-HCH dans le groupe B2 (probablement cancérigène pour l'homme) et l'IARC l'a classé dans la catégorie 2B (cancérigène possible pour l'homme). Il semblerait que le mécanisme d'action de l'alpha-HCH soit de nature génotoxique. C'est pourquoi les VTR présentées sont construites à partir de l'hypothèse d'absence de seuil de toxicité.

L'excès de risque unitaire proposé par l'US EPA, de $6,3.10^{-3}$ (mg/kg/j)⁻¹ (1993) est construit à l'aide d'un modèle multi-étapes linéarisé, modèle habituellement utilisé. La valeur obtenue correspond à la probabilité supplémentaire, par rapport à un individu non exposé, qu'un individu développe une tumeur hépatique s'il est exposé par voie orale pendant sa vie entière à 1 g/kg/j d'alpha-HCH.

L'OEHHA propose un excès de risque unitaire (ERU) de $2,7.10^{-3}$ (mg/kg/j)⁻¹ mais sa construction n'est pas mentionnée dans la base de données.

Seule la VTR de l'US EPA de $6,3.10^{-3}$ (µg/kg/j)⁻¹ peut être retenue étant donné que les données fournies par l'OEHHA sur la construction de l'excès de risque unitaire sont manquantes.

Béta-HCH

L'US EPA a classé le béta-HCH dans le groupe C (cancérigène possible pour l'homme). L'IARC l'a classé dans la catégorie 2B (cancérigène possible pour l'homme). Comme pour le alpha-HCH, les VTR présentées sont construites à partir de l'hypothèse d'absence de seuil de toxicité car il est probable que le mécanisme d'action de la cancérogenèse soit génotoxique.

L'excès de risque unitaire proposé par l'US EPA, de $1,8.10^{-3}$ (mg/kg/j)⁻¹ (1993) est construit à l'aide d'un modèle multi-étapes linéarisé, modèle habituellement utilisé. La valeur obtenue correspond à la probabilité supplémentaire, par rapport à un individu non exposé, qu'un individu développe une tumeur hépatique s'il est exposé par voie orale pendant sa vie entière à 1 g/kg/j de béta-HCH.

L'OEHHA propose un excès de risque unitaire (ERU) de $1,5.10^{-3}$ (mg/kg/j)⁻¹ mais sa construction n'est pas mentionnée dans la base de données.

Seule la VTR de l'US EPA peut être retenue étant donné que les données fournies par l'OEHHA sur la construction de l'excès de risque unitaire sont manquantes.

Gamma-HCH

L'IARC a classé le gamma-HCH dans la catégorie 2B (cancérogène possible pour l'homme). L'US EPA ne l'a pas classé et ne construit donc pas de VTR pour les effets cancérogènes du gamma-HCH.

L'OEHHA propose un excès de risque unitaire (ERU) de $1,1 \cdot 10^{-3} \text{ (mg/kg/j)}^{-1}$ (2002). Cet ERU dérive de la modélisation des données expérimentales d'une étude animale de cancérogenèse à l'aide du modèle multi-étapes linéarisé. La valeur obtenue, qui peut être retenue, correspond à la probabilité supplémentaire, par rapport à un individu non exposé, qu'un individu développe une tumeur hépatique s'il est exposé par voie orale pendant sa vie entière à 1 [g/kg/j] de gamma-HCH.

L'analyse toxicologique menée ici montre toute la difficulté d'opérer des choix tant la transposition des données animales à l'espèce humaine repose sur des hypothèses fragiles. Cependant, les critères d'analyse, sur la cohérence des données et ceux utilisés pour le choix des VTR pour les isomères du HCH, les données toxicologiques sont complètes et une caractérisation des risques encourus est envisageable soit pour la survenue des effets cancérogènes soit pour la survenue d'effets non cancérogènes.

VTR chroniques pouvant être référencées pour une EORS dans des cas visant à définir la présence ou l'absence d'un risque dans une population

	Type de VTR (organisme exposé)	VTD (exposition)	Durée d'exposition	Exposition source	Effets considérés	MOA ou LOAEL (mg/kg/j)	Mode d'exposition	VTR associé (pourcentage)	Date de fin de toxicologie	Et de toxicologie
Chloroforme	UPL (VTR-ET)	Orale	24 mois	Fit. 10000	Rénaux	0,05	-	0,5	1966	Lorenz et al. 1982
Méth	FD (USEPA)	Orale	24 mois	Fit. 10000	Hépatiques	0,05	-	0,2	1970	Witt 1989
Diclofénac	RC (LRI) (ICR, 1738)	Orale	chronique	Fit	Mécanique	0,05	-	0,25	1991, 2011	Witt et al. 1992
Alpha-1OH	MEL (VTR-H)	Orale	1-12 mois	Fit	Hépatiques	0,5	-	5	1966	Ribouf et al. 1977
	EU (USEPA)	Orale	6 mois	soins de soins	Mécanisme hépatocarcinogène	-	Mécanisme	0,005	1975	IC et al. 1979
Carbonyl	TEH (VTR)	Orale	sub-chronique	Fit	Intestin	0,25	-	0,22	2001	Shoffe et al. 1988
	SR (USEPA)	Orale	24 mois	Soins de soins	Mécanisme hépatocarcinogène	-	Mécanisme	0,20	1985	Thompson et al. 1986
Carbaméth	TD (USEPA)	Orale	6 mois	Soins de soins	Transmutique	0,02	-	0,01	1982	Meyer et al. 1982
	EU (USEPA)	Orale	24 mois	Soins de soins	Tumeurs hépatiques	0,02	Mécanisme	0,011	2002	Thompson et al. 1986

Tableau 3. VTR chroniques pour lesquelles une analyse approfondie s'est faite en vue d'une utilisation dans une EORS permettant d'identifier des moyens de gestion sur les cas adjacents

Chloroforme	Type de VTR (organisme)	VTD (exposition)	Durée d'exposition	Exposition source	Effets considérés	MOA ou LOAEL (mg/kg/j)	Mode d'exposition	VTR associé (pourcentage)		Date de fin de toxicologie	Et de toxicologie
								VTR associé (pourcentage)	Date de fin de toxicologie		
	EU (USEPA)	Orale	24 mois	Soins de soins	Intestin	0,02	Mécanisme	0,2-18	1982	1982	Shoffe et al. 1988
Méth	FD (USEPA)	Orale	24 mois	Soins de soins	Mécanisme hépatocarcinogène	0,05	Mécanisme	0,216	1982	1982	Thompson et al. 1986
Diclofénac	RC (LRI) (ICR, 1738)	Orale	chronique	Fit	Mécanisme hépatocarcinogène	0,05	Mécanisme	0,25	1991	1991	Witt et al. 1992

* 50 mg/kg/jour, pour la durée de l'exposition adjacente. Les autres = (dose) x (durée) x (nombre de jours).

Les isomères du HCH - Effets chez l'homme

Toxicité aiguë

Les quelques cas cliniques reportés dans la littérature concernent des intoxications sévères au gamma-HCH ayant entraîné la mort, ainsi que d'autres ayant entraîné une rhabdomyolyse (nécrose du muscle squelettique) avec un relargage d'hémoglobine et une altération rénale secondaire [ATSDR, 1999]. Certaines études rapportent l'observation de troubles sanguins de type anémies, leucopénies ou éosinophilies principalement lors d'expositions de courte durée, des symptômes identiques sont décrits lors d'expositions professionnelles, ils semblent toutefois moins fréquents. Aucune relation causale n'a été mise en évidence avec l'exposition au HCH.

Chez l'homme, des effets neurologiques (paresthésie, maux de tête, vertiges, électro-encéphalogrammes anormaux, convulsions) ont été reportés chez des individus exposés au lindane en milieu professionnel. Les niveaux d'exposition ne sont pas connus mais il semble, et ceci est cohérent avec les données animales, que ces effets apparaissent pour des expositions relativement fortes (dans le cadre d'intoxications).

Toxicité chronique et subchronique

Les principaux effets reportés chez l'homme dans le cas d'expositions à long terme (quelques mois à toute la vie) sont essentiellement des effets hépatiques et des effets endocriniens. Des effets cancérogènes sont fortement suspectés et investigués aujourd'hui par la communauté scientifique.

Effets hépatiques

Une augmentation des enzymes hépatiques sanguines (lactate deshydrogénase, leucine aminopeptidase et gamma-glutamyltranspeptidase) a été observée chez 19 travailleurs exposés pendant 10 ans à l'HCH technique (l'HCH technique est un mélange d'isomères dans les proportions 14-15 % d'isomère gamma, 65-70 % d'isomère alpha, 7-10 % d'isomère bêta et 10 % d'autres isomères). L'exposition était probablement respiratoire et cutanée. Il n'existe pas de données sur une exposition orale aux HCH.

Effets immunologiques

Une augmentation significative de la concentration en immunoglobulines M a été observée chez ces mêmes travailleurs.

Effets perturbateurs endocriniens

Des altérations des niveaux d'hormones sexuelles ont été reportées chez des travailleurs exposés pendant 8 ans à un ensemble de molécules organochlorées dont le lindane. Toutefois, ces variations d'indicateurs biologiques sont difficiles à corrélérer avec des éventuels effets sur les capacités de reproduction, qui n'ont pas été investigués.

Effets cancérogènes

Les données de génotoxicité animales (augmentation de la fréquence de polyploidie, induction de mutations dominantes létales ou clastogénicité) indiquent que les isomères du HCH pourraient avoir un potentiel génotoxique. L'utilisation de lindane par des fermiers a été associée dans une étude à une augmentation de 50 % du risque de développer un lymphome non hodgkinien [Blair *et al.* 1998].

Cependant, il est difficile de pouvoir déterminer une relation de cause à effet avec l'exposition au lindane du fait de nombreux facteurs de confusion (le premier étant que les agriculteurs étudiés ont été exposés à de nombreux pesticides différents, non pris en compte dans l'étude).

Les isomères du HCH -Effets chez l'animal

Exposition unique

Chez l'animal, la mort survient après l'observation d'effets sur le système nerveux central, comme des convulsions et un coma. Les DL50 orales chez le rat sont de 88-91 mg/kg pour le lindane et de 2428 mg/kg pour le HCH technique.

En dose unique, les études mettent également en évidence des effets embryofœtaux. En effet, une augmentation de la résorption des fœtus chez la souris est reportée pour une exposition de 25 mg/kg de HCH technique au 9^{ème} jour de la gestation. Au 12^{ème} jour de la gestation, une dose de 30 mg/kg de gamma-HCH provoque une diminution du poids foetal total, du thymus et du placenta chez la souris.

Etudes à court terme (<14 jours), exposition répétée (de 1 à 14 jours)

Des effets similaires à ceux observés lors d'expositions chroniques ou subchroniques sont mis en évidence chez l'animal (hépatiques, hématologiques, rénaux, immunologiques et sur la reproduction, (cf études subchroniques et chroniques), mais généralement pour des doses d'exposition plus fortes. Concernant la toxicité sur le développement embryofœtal, pour des expositions répétées, seul des NOAEL ont été identifiés (de 20 à 25 mg/kg/j pour des expositions du 6^{ème} au 15^{ème} jour de gestation chez le rat et 6-18 chez le lapin). Toutefois, ces études sont très anciennes et l'observation d'effets ou d'absence d'effet pour des niveaux de doses comparables (dose unique versus dose répétée) posent des problèmes d'interprétation des résultats.

Etudes subchroniques et chroniques (de 14 à 365 jours et >365 jours)

Des effets hématologiques, hépatiques, rénaux, immunologiques et sur la reproduction ont été mis en évidence chez l'animal pour des expositions subchroniques et chroniques aux HCH.

Effets hématologiques

Des effets hématologiques ont été mis en évidence suite à des expositions orales au bêta-HCH chez le rat, notamment une diminution du nombre d'érythrocytes et de leucocytes, et une diminution de la concentration d'hémoglobine, pour des expositions de 22 à 25 mg/kg/j pendant 7 semaines. L'ingestion d'HCH technique entraîne toujours chez le rat pour une exposition de 7 semaines une diminution du nombre des cellules blanches sanguines pour des doses plus fortes (90 mg/kg/j). Ces données sont cohérentes avec les effets reportés chez l'homme. Toutefois, il semblerait que ces effets apparaissent chez l'homme pour des doses relativement fortes (intoxications aiguës), ce qui laisserait à penser que l'homme est moins sensible que l'animal.

Effets hépatiques

Une augmentation de la concentration en cytochromes P-450 a été observée chez le rat suite à une exposition par inhalation. Par ingestion, l'exposition aux isomères du HCH en mélange ou séparés conduit à une toxicité hépatique plus ou moins sévère : augmentation de l'activité microsomale, augmentation du poids du foie, une nécrose légère à modérée ainsi que l'apparition d'amas graisseux cellulaires. Il existe une grande variabilité entre les différentes espèces animales testées. Les effets légers apparaissent chez le rat pour des doses de 1,8 à 2 mg/kg/j pour des expositions subchroniques et inférieures à 1 mg/kg/j (0,7-0,8 mg/kg/j) pour des expositions chroniques aux HCH (en mélange ou non).

Le mécanisme d'action serait lié à l'induction d'un stress oxydatif au niveau du foie chez le rat. Connaissant la grande variabilité interspèces existant pour l'activité métabolique enzymatique hépatique, ce mécanisme d'action pourrait expliquer les différences de toxicité rapportées dans la littérature, et notamment le fait que certains effets sur le foie (augmentation des cytochromes P-450) apparaissent chez le rat mais pas chez le lapin et le singe.

Effets rénaux

Les effets rénaux liés à des expositions aux HCH rapportés dans la littérature sont essentiellement une augmentation du poids du rein, une glucosurie et des inflammations du rein. Les LOAEL varient respectivement de 2-10 mg/kg/j à 20 mg/kg/j pour le gamma-HCH seul et le mélange d'isomères. Le gamma-HCH serait donc responsable de cette toxicité. Il semblerait que le mécanisme d'action soit en partie lié chez le rat à l'interaction avec une protéine spécifique à cette espèce ((-2 μ -globuline). La toxicité rénale pourrait également être liée en partie, pour des niveaux de doses importants, à une lyse des muscles squelettiques responsable d'une myoglobinurie et secondairement d'une altération rénale.

Effets immunologiques

La réponse immunologique (production d'anticorps) semble être diminuée (immunosuppression) chez plusieurs espèces animales (rat, souris, lapin) après une exposition subchronique au gamma-HCH. Les niveaux d'exposition sont faibles (des effets sont observés pour des expositions à des doses aussi faibles que 0,012 mg/kg/j de lindane pendant 24 semaines chez la souris).

Effets neurologiques

Le système nerveux central est une des cibles de la toxicité des isomères du HCH. Les effets rapportés aux plus faibles doses chez l'animal sont des convulsions, pour des expositions orales chroniques et subchroniques. Les LOAEL les plus bas rapportés dans la littérature sont de l'ordre de 10 mg/kg/j. Il semblerait que le gamma-HCH interagisse avec le récepteur de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), inhibant ainsi les effets de ce neurotransmetteur.

Effets sur la reproduction

Des effets sur les hormones sexuelles, comme ceux étudiés chez l'homme, n'ont pas été mis en évidence chez l'animal. Toutefois, les études animales sur la reproduction montrent des effets histologiques au niveau des testicules et de l'utérus chez le rat pour l'ensemble des HCH. Des effets sévères de type diminution du poids des testicules, atrophie ovarienne, dégénérescence des tubes séminifères ont été mis en évidence pour des expositions importantes subchroniques chez le rat (de 20 à 90 mg/kg/j de HCH technique pendant 13 semaines). Pour des doses plus faibles (de l'ordre de 0,8 à 1 mg/kg/j sur 12-13 semaines), une augmentation du poids des ovaires et une diminution du taux d'ovulation ont été respectivement mises en évidence chez le rat et le lapin. Une étude sur trois générations de rats a permis d'identifier un NOAEL de 10 mg/kg/j.

Les effets sur la reproduction (notamment sur le cycle ovarien), ainsi que les effets sur le développement embryofœtal mis en évidence chez le rat sont aujourd'hui discutés comme étant une conséquence de l'activité anti-œstrogénique, notamment pour le gamma-HCH, mais les résultats d'études sont parfois incohérents du fait de protocoles expérimentaux très variables, de l'examen de différents effets et des nombreuses controverses existant dans l'interprétation des effets hormonaux.

Effets cancérigènes

Les isomères de l'HCH, seuls ou en mélange, sont cancérigènes par voie orale chez la souris. Le type de tumeurs le plus souvent rapporté est un carcinome hépatocellulaire. Toutefois, le foie est souvent le seul organe examiné dans ces études de cancérogenèse. Des tumeurs pulmonaires ont également été mises en évidence dans une étude.

Il semble que la souris soit plus susceptible à l'action cancérogène des HCH que le rat. Effectivement, si on compare les doses pour lesquelles on observe une augmentation statistiquement significative des animaux présentant une tumeur hépatique par rapport à un groupe non exposé (données expérimentales brutes, sans modélisation), les niveaux varient de 13 à 34 mg/kg/j chez la souris pour 50 mg/kg/j chez le rat (exposition de 18 à 26 mois). Certains auteurs estiment que ce sont les métabolites des HCH qui sont responsables, pour partie, de l'activité cancérogène de ces substances chez la souris, et notamment le 2,4,6-trichlorophénol (classé B2 par l'US EPA) et le pentachlorocyclohexène, métabolite spécifique du gamma-HCH. Des études in vitro suggèrent que les enzymes microsomales hépatiques de l'homme transforment le gamma-HCH en pentachlorocyclohexène puis de façon ultime en époxyde chloré stable.

Détermination des Valeurs toxicologiques de référence (VTR) des isomères du HCH Effets non-cancérogènes

Chaque isomère du HCH possède une ou plusieurs VTR qui lui sont spécifiques, aussi il importe de séparer les trois isomères alpha-, bêta- et gamma-HCH pour la présentation de leurs VTR.

Le alpha-HCH

L'ATSDR et le RIVM ont construit chacun une VTR pour les effets non cancérogènes d'une exposition orale chronique à l'alpha-HCH (tableau ci-dessous).

L'ATSDR propose une VTR de 8.10^{-9} mg/kg/j (1999), fondée sur une étude animale où des rats ont été exposés au alpha-HCH par la nourriture pendant 26 mois. Dix animaux par sexe et par groupe de dose ont été exposés à 0- 0,8- 4- 8 et 64 mg/kg/j pendant toute la durée de leur vie. De légères altérations microscopiques hépatiques (nécroses, dégénérescences graisseuses) et une diminution significative du poids du foie ont été observées dans le groupe d'animaux exposés à 4 mg/kg/j. Le NOAEL a ainsi été déterminé à 0,8 mg/kg/j. Deux facteurs d'incertitude de 10 (valeurs maximales) ont été appliqués au NOAEL pour tenir compte de la transposition de l'animal à l'homme et de la variabilité humaine.

Le RIVM propose une VTR de 1.10^{-5} mg/kg/j (1991), réévaluée en 2001, fondée sur une étude toxicologique animale différente de la précédente. Des rats ont été exposés au alpha-HCH par la nourriture pendant 90 jours (étude subchronique). Les auteurs ne précisent pas le protocole expérimental de cette étude. Une leucocytopenie et des altérations hépatiques ont été observées dans le groupe d'animaux exposés à 0,5 mg/kg/j. Un NOAEL a été identifié à 0,1 mg/kg/j pour cette étude. Deux facteurs d'incertitude de 10 (valeurs maximales) ont été appliqués au NOAEL pour tenir compte de la transposition de l'animal à l'homme et de la variabilité humaine.

Type de VTR	Exposition Etude		Espèce/ souche	Effets	NOAEL LOAEL mg/kg/j	UF	VTR (mg/kg/j)	Date évaluation (ou révision)	Etude toxico
	Vole	Durée							
MRL (A 50H)	Orale	9-14 mois	Rats	Hépatotoxicité	0,8	100	8.10^{-9}	1999	Pitrogh et al. 1999
TDI (RIVM)	Orale	90 jours	Rats	Leucocytopenie et hépatotoxicité	0,1 (0,5)	100	1.10^{-5}	1991	Ekoff & Mathijssen, 1998

Le bêta-HCH

L'ATSDR et le RIVM ont également construit une VTR pour les effets non cancérogènes d'une exposition orale au bêta-HCH (tableau page suivante).

L'ATSDR ne propose pas de VTR chronique mais propose une VTR intermédiaire de 6.10^{-4} mg/kg/j (1999), fondée sur une étude animale où des rats ont été exposés au bêta-HCH par la nourriture pendant 13 semaines. Dix animaux par sexe et par groupe de dose ont été exposés à 0- 0,18- 0,9- 4,5 et 22,5 mg/kg/j pendant 13 semaines (durée subchronique). De légères altérations microscopiques hépatiques (hyalinisation des cellules centrilobulaires hépatiques, hypertrophie cellulaire et augmentation du nombre d'éosinophiles) ont été observées dans le groupe d'animaux exposés à 0,18 mg/kg/j. Le LOAEL a ainsi été déterminé à 0,18 mg/kg/j. Aucun NOAEL n'a pu être identifié. Trois facteurs d'incertitude ont été appliqués. Un facteur de 3 a été appliqué pour tenir compte de l'utilisation d'un LOAEL et deux facteurs de 10 (valeurs maximales) ont été appliqués pour tenir compte de la transposition de l'animal à l'homme et de la variabilité humaine.

Le RIVM propose une VTR de 2.10^{-5} mg/kg/j (1991), réévaluée en 2001, fondée sur deux études toxicologiques animales différentes de la précédente. Les rats ont été exposés au bêta-HCH par la nourriture pendant une durée semi chronique (durée exacte non précisée). Malheureusement, les auteurs ne précisent pas le protocole expérimental de ces études. Il s'agit d'études sur la reproduction et l'effet mis en évidence était une infertilité. Un NOAEL a été identifié à 0,02 mg/kg/j. Deux facteurs d'incertitude de 10 (valeurs maximales) ont été appliqués au NOAEL pour tenir compte de la transposition de l'animal à l'homme et de la variabilité humaine. Un facteur d'incertitude supplémentaire de 10 a été appliqué sans que celui-ci ne soit détaillé. Il peut s'agir de la prise en compte d'études subchroniques, et/ou de l'identification d'effets nocifs considérés comme sévères.

Type de VTR	Exposition Etude		Espèce/souche	Effets	NOAEL (LOAEL) (mg/kg/j)	UF	VTR (mg/kg/j)	Date évaluation (ou révision)	Etude toxico
	Vue	Durée							
MFL (ATSDR)	Orale	13 semaines	Rat	Hépatotoxicité	0,10	100	6.10^{-4} (Interm)	1999	Van Velsen et al. 1995
TD (RIVM)	Orale	Semi chronique	Rat	Infertilité	0,02	1000	2.10^{-4}	1991 (2001)	Stooff & Matthijssen, 1988

Le gamma-HCH

Cinq VTR sont recensées dans les bases de données toxicologiques pour le gamma-HCH (tableau page suivante).

L'ATSDR ne propose pas de VTR chronique mais propose une VTR intermédiaire de 1.10^{-5} mg/kg/j (1999), fondée sur une étude animale où des souris ont été exposées au gamma-HCH (97 %) pendant 6 mois. Six souris par groupe de dose ont été exposées via la nourriture à 0- 0,012- 0,12 et 1,2 mg/kg/j au gamma-HCH. Une réponse biphasique dose-dépendante sur le système immunitaire a été observée (immunité cellulaire et humorale). A 0,012 mg/kg/j, une diminution de l'activité de certaines cellules lymphocytaires a été mise en évidence. Aucun NOAEL n'a donc pu être identifié. Trois facteurs d'incertitude de 10 (valeurs maximales) ont ensuite été appliqués pour tenir compte de l'utilisation d'un LOAEL plutôt que d'un NOAEL, de la transposition de l'animal à l'homme, et de la variabilité humaine.

L'OEHHA (EPA Cal) propose une VTR chronique de 1.10^{-5} mg/kg/j (1999), fondée sur la même étude toxicologique que précédemment. La même méthode de construction est utilisée par l'OEHHA que par l'ATSDR.

Le RIVM propose une VTR chronique de 4.10^{-5} mg/kg/j (2001), fondée sur la même étude toxicologique que celle utilisée par l'ATSDR et l'OEHHA. La valeur numérique diffère légèrement du fait de l'utilisation par le RIVM d'un facteur d'incertitude différent (3 au lieu de 10) pour l'utilisation d'un LOAEL plutôt que d'un NOAEL.

L'US EPA propose une VTR chronique de 3.10^{-4} mg/kg/j (1988), fondée sur une étude animale où des rats ont été exposés au gamma-HCH pendant 3 mois. Vingt animaux par sexe et par groupe de dose ont été exposés via la nourriture à 0- 0,2- 0,8- 4- 20 et 100 ppm de lindane (99,85 %). Les animaux exposés à 20 et 100 ppm ont développé différents effets sur le foie et le rein : hypertrophie du foie, dégénérescence des tubules rénaux et néphrite interstitielle. La dose de 20 ppm, correspondant à une dose de 1,55 mg/kg/j (calcul à partir de la consommation journalière), a donc été identifiée comme le LOAEL, et le NOAEL a été identifié à 4 ppm, soit 0,33 mg/kg/j. Trois facteurs d'incertitude de 10 (valeurs maximales) ont ensuite été appliqués pour tenir compte de l'utilisation d'une étude subchronique, de la transposition de l'animal à l'homme, et de la variabilité humaine.

L'OMS, par l'intermédiaire du JMPR, propose une VTR chronique temporaire de 0 à 1.10^{-3} mg/kg/j (1997), fondée sur une étude animale où des rats ont été exposés au gamma-HCH pendant 2 ans. Le

protocole de l'étude toxicologique n'est pas explicité. Les effets observés dans cette étude étaient principalement des effets hépatiques. Un NOAEL a été identifié à 0,5 mg/kg/j. Un facteur d'incertitude de 500, non explicité, a été appliqué à ce NOAEL.

Type de VTR	Exposition		Espèce/souche	Effets	NOAEL (LOAEL) (mg/kg/j)	LF	VTR (mg/kg/j)	Date d'évaluation (par réalisation)	Etude toxico
	Via	Durée							
MRL (FSQR)	Orale	6 mois	Souris femelle	Immunotoxicité	0,012	1000	1.10 [*] (ntsm)	1999	Meera et al. 1992**
RD* (CFHHA)	Orale	6 mois	Souris femelle	Immunotoxicité*	(0,012)	1000	1.10 [*]	1999	Meera et al. 1992**
TDI (HVM)	Orale	6 mois	Souris femelle	Immunotoxicité	(0,012)	300	4.10 [*]	2001	Meera et al. 1992**
RD (US EPA)	Orale	3 mois	Fat femelle Wistar	Hépatiques et rénaux	0,33	1000	3.10 [*]	1988	Zoecon Corp., 1989
ADI (JMPP)	Orale	2 ans	Rats	Hépatiques	0,5	500 (ND)	0-1.10 [*] (temp)	1997	ND

* calculée à partir de public health goal de l'OEHA (EPA Californie)

** étude effectuée par le JMPP en raison de l'utilisation d'un isomère gamma-HCH non pur (97 %)

ND : non détaillé dans les bases de données toxicologiques

Détermination des Valeurs toxicologiques de référence (VTR) des isomères du HCH Effets cancérigènes

Le alpha-HCH

L'US EPA a classé le alpha-HCH dans le groupe B2 (probablement cancérigène pour l'homme), l'IARC l'a classé dans la catégorie 2B (cancérigène possible pour l'homme), sur la base de données positives chez l'animal mais inadéquates et insuffisantes chez l'homme. Il est probable que le mécanisme d'action de l'alpha-HCH soit de nature génotoxique. Il existe deux VTR pour les cancers, l'une établie par l'US EPA en 1993 et l'autre établie par l'OEHHA. Cependant, seule la VTR de l'US EPA sera présentée car les données fournies par l'OEHHA sur la construction de l'excès de risque unitaire sont manquantes (tableau ci-dessous).

L'US EPA propose un excès de risque unitaire (ERU) de $6,3 \cdot 10^{-3} (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j})^{-1}$ (1993). Cet ERU dérive de la modélisation des données expérimentales d'une étude animale de cancérogenèse réalisée chez la souris (exposition par la nourriture pendant 6 mois) à l'aide du modèle « Linearized Multistage » (modèle multistades linéarisé) qui pose l'hypothèse d'une relation linéaire entre l'incidence des cancers et l'exposition dans les faibles doses.

L'OEHHA propose un excès de risque unitaire (ERU) de $2,7 \cdot 10^{-3} (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j})^{-1}$. La construction de cet ERU n'est pas mentionnée dans la base de données.

Type de VTR	Exposition Etude	Espèce/ souche	Effet	VTR ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$) ⁻¹	Modèle d'extrapolation	Date évaluation (ou révision)	Etude initiale
8FERU (US EPA)	Orale 3 mois	Souris dd mâle	Nodules hépatiques et carcinomes hépatocellulaires	6,3.10 ⁻³	Modèle LME	1993	Ito et al. 1973

Le bêta-HCH

L'US EPA a classé le bêta-HCH dans le groupe C (cancérigène possible pour l'homme). L'IARC l'a classé dans la catégorie 2B (cancérigène possible pour l'homme), sur la base de données suffisantes chez l'animal mais pas chez l'homme. Il existe deux VTR pour les cancers, l'une établie par l'US EPA en 1993 et l'autre établie par l'OEHHA. Cependant, seule la VTR de l'US EPA sera présentée car les données fournies par l'OEHHA sur la construction de l'excès de risque unitaire sont manquantes (tableau page suivante).

L'US EPA propose un excès de risque unitaire (ERU) de $1,8 \cdot 10^{-3} (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j})^{-1}$ (1993). Cet ERU dérive de la modélisation des données expérimentales d'une étude animale de cancérogenèse réalisée chez la souris (exposition par la nourriture pendant 2 ans) à l'aide du modèle « Linearized Multistage » (modèle multistades linéarisé) qui pose l'hypothèse d'une relation linéaire entre l'incidence des cancers et l'exposition dans les faibles doses.

L'OEHHA propose un excès de risque unitaire (ERU) de $1,5 \cdot 10^{-3} (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j})^{-1}$. La construction de cet ERU n'est pas mentionnée dans la base de données.

Type de VTR	Exposition Etude		Espèce/ souche	Effet	VTR ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jj}$) ^a	Modèle d'extrapolation	Date évaluation (ou révision)	Etude toxic
	Voie	Durée						
9FERU (US EPA)	Orale	2 ans	Souris CF1 mâle	Nodules hépatiques et carcinomes hématoxyllaires	$1,8 \cdot 10^{-3}$	Modèle LMS	1993	Thorpe & Walker, 1973

Le gamma-HCH

L'IARC a classé le gamma-HCH dans la catégorie 2B (cancérogène possible pour l'homme) sur la base de données suffisantes chez l'animal mais pas chez l'homme. L'US EPA ne l'a pas classé et ne construit donc pas de VTR pour les effets cancérogènes du gamma-HCH. Ainsi, il n'existe qu'une seule VTR relative aux cancers provoqués par le gamma-HCH, construite par l'OEHHA (tableau ci-dessous).

L'OEHHA propose un excès de risque unitaire (ERU) de $1,1 \cdot 10^{-3} (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jj})^{-1}$ (2002). Cet ERU dérive de la modélisation des données expérimentales d'une étude animale de cancérogenèse réalisée chez la souris (exposition par la nourriture pendant 2 ans) à l'aide du modèle « Linearized Multistage » (modèles multiétapes linéarisé) qui pose l'hypothèse d'une relation linéaire entre l'incidence des cancers et l'exposition dans les faibles doses.

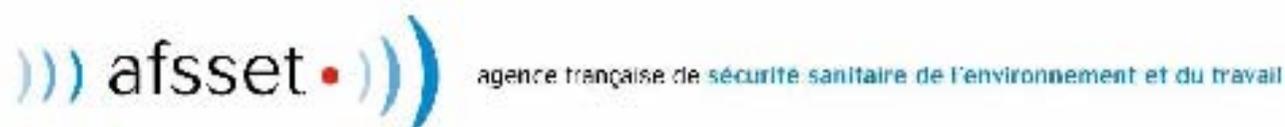
Type de VIH	Exposition Etude		Espèce/ souche	Effet	VTR ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jj}$) ^a	Modèle d'extrapolation	Date évaluation (ou révision)	Etude toxic
	Voie	Durée						
9F ^a (OEHHA)	Orale	2 ans	Souris CF1 mâle	Tumeurs hépatiques	$1,1 \cdot 10^{-3}$	Modèle LMS	2002	Thorpe & Walker, 1973

^a 9F: slope factor (excès de risque unitaire ERU)

Références bibliographiques

- Anonyme. Evaluation of the potential carcinogenicity of kepone chlordecone (143-50-0). Govt Reports Announcements & Index (GRA&I), Issue 16, 1993.
- Cannon SB, Veazey JM Jr, Jackson RS, Burse VW, Hayes C, Straub WE, Landrigan PJ, Liddle JA. Epidemic Kepone poisoning in chemical workers. *Am J Epidemiol.* 1978; 107(8):529-537.
- Chernoff N & Rogers EH. Fetal toxicity of Kepone in rats and mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 1976; 38(1):189-194.
- Chernoff N, Linder RE, Scotti TM, Rogers EH, Carver BD, Kavlock RJ. Fetotoxicity and cataractogenicity of mirex in rats and mice with notes on Kepone. *Environ. Res.* 1979; 18(2):257-269.
- Chernoff N & Kavlock RJ. An in vivo teratology screen utilizing pregnant mice. *J Toxicol Environ Health.* 1982; 10(4-5):541-550.
- Cocco P. On the rumors about the silent spring. Review of the scientific evidence linking occupational and environmental pesticide exposure to endocrine disruption health effects. *Cad Saude Publica* 2002; 18(2):379-402.
- Conseil de l'Union Européenne. Directive 98/83/CE du Conseil du 3 novembre 1998 relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine. EUR-OP, Office des publications officielles des Communautés Européennes, 05/12/1998. 24 pages.
- Dorgan JF, Brock JW, Rothman N, et al. Serum organochlorine pesticides and PCBs and breast cancer risk: Results from a prospective analysis (USA). *Cancer Causes Control*, 1999; 10:1-11.
- Gammon MD, Wolff MS, Neugut AI, Eng SM, Teitelbaum SL, Britton JA, Terry MB, Levin B, Stellman SD, Kabat GC, Hatch M, Senie R, Berkowitz G, Bradlow HL, Garbowski G, Maffeo C, Montalvan P, Kemeny M, Citron M, Schnabel F, Schuss A, Hajdu S, Vinco Guerra V, Niguidula N, Ireland K, Santella RM. Environmental toxins and breast cancer on Long Island. II. Organochlorine compound levels in blood. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002; 11(8):686-697.
- Gray LE Jr, Kavlock RJ, Ostby J, Ferrell J. Assessment of the utility of postnatal testing following prenatal exposure to forty chemicals. *Prog Clin Biol Res.* 1983; 140:39-82.
- Guzelian PS. Chlordecone poisoning: a case study in approaches for the detoxification of humans exposed to environmental chemicals. *Drug Metab Rev.* 1982; 13:663-679.
- Guzelian PS, Vranian G, Boylan JJ, Cohn WJ, Blanke RW. Liver structure and function in patients poisoned with chlordécone (Kepone). *Gastroenterology.* 1980; 78(2):206-213.
- Guzelian PS. Clinical evaluation of liver structure and function in humans exposed to halogenated hydrocarbons. *Environ Health Perspect* 1985 May; 60:159-164.
- Høyer AP, Engholm G. Serum lipids and breast cancer risk: a cohort study of 5,207 Danish women. *Cancer Causes Control.* 1992; 3(5):403-408.
- Høyer AP, Grandjean P, Jørgensen T, et al. Organochlorine exposure and risk of breast cancer. *Lancet.* 1998; 352(9143):1816-1820.
- Høyer AP, Jørgensen T, Brock JW, Grandjean P. Organochlorine exposure and breast cancer survival. *J Clin Epidemiol* 2000 Mar 1; 53(3):323-30.
- Høyer AP, Jørgensen T, Rank F, Grandjean P. Organochlorine exposures influence on breast cancer risk and survival according to estrogen receptor status: a Danish cohort-nested case-control study. *BMC Cancer.* 2001; 1(1):8.

- Høyer AP, Gerdes AM, Jørgensen T, Rank F, Hartvig HB. Organochlorines, p53 mutations in relation to breast cancer risk and survival. A Danish cohort-nested case-controls study. *Breast Cancer Res Treat.* 2002; 71(1):59-65.
- Laden F, Hankinson SE, Woll MS, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Hunter DJ. Plasma organochlorine levels and the risk of breast cancer: an extended follow-up in the Nurses' Health Study. *Int J Cancer.* 2001; 91(4):568-574.
- Larson PS, Egle JL Jr, Hennigar GR, Lane RW, Borzelleca JF. Acute, subchronic, and chronic toxicity of chlordane. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1979; 48(1 Pt 1):29-41.
- Martinez AJ, Taylor JR, Dyck PJ, Houff SA, Isaacs E. Chlordane intoxication in man: II Ultrastructure of peripheral nerves and skeletal muscle. *Neurology.* 1978; 28(7):631-635.
- Mayersdorf A, Israeli R. Toxic effects of chlorinated hydrocarbon insecticides on the human electroencephalogram. *Arch Environ Health.* 1974; 28(3):159-163.
- Mussalo-Rauhamaa H, Hasanen E, Pyysalo H, Antervo K, Kauppila R, Pantzar P. Occurrence of beta-hexachlorocyclohexane in breast cancer patients. *Cancer.* 1990; 66(10):2124-2128.
- Snedeker SM. Pesticides and breast cancer risk: a review of DDT, DDE, and dieldrin. *Environ Health Perspect.* 2001; 109 suppl1:35-47.
- Taylor JR, Selhorst JB, Houff SA, Martinez AJ. Chlordane intoxication in man: I Clinical observations. *Neurology.* 1978; 28(7):626-630.
- Taylor JR. Neurological manifestations in humans exposed to chlordane and follow-up results. *Neurotoxicology.* 1982; 3(2):9-16.
- US EPA. Final report on the evaluation of four toxic chemicals in an 'in vivo/ in vitro' toxicological screen: acrylamide, chlordane, cyclophosphamide, and diethylstilbestrol. Research Triangle Park, NC: U.S. Environmental Protection Agency, Health Effects Research Laboratory. 1986. EPA 600-1-86-002.
- USEPA /Office of Water; Federal-State Toxicology and Risk Analysis Committee (FSTRAC). Summary of State and Federal Drinking Water Standards and Guidelines, 1993.
- Whorton MD. Male occupational reproductive hazards. In : *Occupational Medicine* (C Zenz, OB Dickerson & EP Horvath Jr, ed.). 3rd Ed. Saint Louis: Mosby-Year Book. 1994:870-874.



Annexe 3

Premiers résultats de la campagne de mesure des isomères du HCH dans les écoles de la commune de Chenôve

A- Concentrations atmosphériques (phases gazeuse et particulaire) dans les classes de l'école des Bourdonnières (Chenôve) en ng.m⁻³

Descriptif	Classe de CP (1 ^{er} étage, sous le toit)	Classe de CP (1 ^{er} étage, sous le toit)	Classe de CP (1 ^{er} étage, sous le toit)	Classe de CP (1 ^{er} étage, sous le toit)	Autre classe (1 ^{er} étage, sous le toit)	Autre classe (rez de chaussée)
Date	14 au 17/08/07	17 au 20/08/07	20 au 23/08/07	24 au 27/08/07	17 au 20/08/07	20 au 30/08/07
Volume prélevé (m ³)	68,7	68,6	69,1	69,9	68,7	69,6
Température moyenne (°C)	24,7	24,5	21,3	21,3	25,0	20,2
Alpha-HCH	248,7	316,1	185,7	204,2	241,6	11,3
Béta-HCH	8,9	12,8	5,6	8,4	8,6	< 0,1
Delta-HCH	9,5	13,7	6,1	8,1	9,9	< 0,1
Gamma-HCH	103,2	130,8	65,8	91,6	104,9	5,9
Aldrine	< 0,1	< 0,1	< 0,1	0,3	< 0,1	< 0,1
Dieldrine	2,6	3,2	1,1	2,0	2,2	< 0,1

Les prélèvements dans les autres écoles, réalisés en parallèle ne sont pas encore tous analysés, néanmoins les premiers résultats indiquent de faibles concentrations en isomères du HCH variant de 1 à 3 ng.m⁻³ ; c'est-à-dire légèrement inférieures à celles que l'on observe pour la classe du rez-de-chaussée de l'école des Bourdonnières.

B- Teneurs des matériaux de construction, du mobilier dans les classes de l'école des Bourdonnières (Chenôve) en ng.g⁻¹
 (les teneurs n'ont pas été ramenées au poids-sec du matériau)

Descriptif	Faux plafond, Isorel® (Classe de CP, 1 ^{er} étage, sous le toit)	Charpente + panneaux isolants Novopan®	Mobilier (classe de CP, 1 ^{er} étage, sous le toit)	Poussières au sol (classe de CP, 1 ^{er} étage, sous le toit)
Alpha-HCH	1168	53 983	502	854
Béta-HCH	1275	64 111	208	553
Delta-HCH	795	30 112	148	398
Gamma-HCH	582	21 866	278	610
Aldrine	< 8	14 114	< 8	< 65
Dieldrine	161	4049	51	< 65

Les prélèvements de matériaux dans les autres écoles, réalisés en parallèles indiquent tous des teneurs inférieures aux limites de détection de méthode analytique.

Annexe 2 : Chronologie des événements

- **Juin 2007** : Publication des résultats de la *Campagne de mesures de pesticides en air extérieur et intérieur*, réalisée de mi-avril à mi-août 2006 par Atmosf'Air Bourgogne. Cette étude faisait suite à des mesures de pesticides réalisées pendant une année (février 2005 à février 2006) sur la commune de Chenôve en air extérieur. Elle visait à estimer les niveaux d'exposition des populations résidant à proximité de terrains agricoles traités, en cherchant à mettre en évidence une relation entre la pollution extérieure et celle présente à l'intérieur et à définir si d'autres sources d'exposition existaient dans les habitats et si leur présence nécessitait de les intégrer dans les études épidémiologiques.
- **Juillet 2007** : Intégration dans la base de données de l'Observatoire des Résidus de Pesticides (ORP) des résultats de la *Campagne de mesures de pesticides en air extérieur et intérieur* réalisée par Atmosf'Air Bourgogne. L'Afsset, coordonnateur de l'ORP, met en exergue les résultats d'une salle de classe de l'école élémentaire du groupe scolaire des Bourdenières qui présente des concentrations en lindane (gamma-hexachlorocyclohexane) parmi les trois plus élevées des 12 milieux intérieurs investigués. De plus, c'est le seul milieu intérieur où est relevée la présence de 3 autres isomères de l'hexachlorocyclohexane (HCH). Ainsi, compte tenu de ces éléments, et considérant par ailleurs la toxicité de ces pesticides et le fait que la population exposée est essentiellement constituée d'enfants avec des temps d'exposition pouvant être qualifiés de chroniques, l'Afsset prépare des investigations complémentaires.
- **16 au 22 août 2007** : L'Afsset fait réaliser une campagne de mesures dans l'air, les poussières et les matériaux de l'école élémentaire des Bourdenières et de deux autres écoles de Chenôve (Afsset, 2007) dans l'intention de vérifier les valeurs des mesures de la campagne d'Atmosf'Air Bourgogne de 2006 et de rechercher les causes des niveaux de concentrations observés. Cette campagne montre une imprégnation en isomères de l'HCH et la présence d'aldrine et de dieldrine dans l'ensemble des milieux investigués dans le groupe scolaire des Bourdenières. Les concentrations sont supérieures à celles des deux autres écoles de la même commune investiguées parallèlement. Des éléments de la charpente sont incriminés comme source d'émission de pesticides.
- **6 septembre 2007** : L'Afsset envoie une **note d'alerte sanitaire** à ses ministres de tutelles recommandant la fermeture du premier étage de l'école élémentaire et, par analogie de construction, de l'école maternelle du groupe scolaire des Bourdenières. Cette alerte est établie sur la base des niveaux de concentrations en gamma-HCH plus élevés dans cette école que dans deux autres écoles de Chenôve (i), sur les niveaux de contamination de l'air, mais aussi des poussières et du mobilier des classes (ii) et une suspicion sur la charpente comme source d'émission (iii). Cette alerte tient compte également de la toxicité des pesticides retrouvés et de la vulnérabilité d'une partie des populations exposées (enfants).
- **10 septembre 2007** : L'InVS est informé de la situation par la Direction Générale de la Santé.

Chronologie de gestion de l'alerte sanitaire

- **12 septembre 2007** : Réunion de sécurité sanitaire à la Direction Générale de la Santé (DGS).
- **14 septembre 2007** : Réunion en Préfecture de Côte d'Or où l'Afsset présente la situation au préfet et au maire de Chenôve en présence de l'InVS. A la demande du ministère, le préfet et le maire décident de la fermeture de l'école.
- **17 septembre 2007 au soir** : **Fermeture du groupe scolaire des Bourdenières** par décision préfectorale et réunions avec les enseignants et le personnel municipal puis avec

les parents d'élèves pour leur présenter les raisons de la fermeture de l'école et les mesures prises pour la gestion de cette fermeture.

- **18 et 20 septembre 2007** : Journées déclarées « sans classe » pour permettre le déménagement des classes dans d'autres structures. L'école maternelle est accueillie à l'école élémentaire Léon Gambetta. L'école élémentaire est séparée en deux : les deux classes du cours préparatoire sont accueillies à l'école élémentaire Paul Bert et les autres classes (cours élémentaires, cours moyens et classe d'intégration scolaire (Clis)) sont accueillies au centre d'accueil du plateau. Pendant ces deux jours, la mairie de Chenôve réalise les aménagements nécessaires sur les structures d'accueil de substitution et organise les transferts en bus, la restauration scolaire et le travail des agents des affaires scolaires concernés. Ces deux jours permettent aux enseignants de prendre possession de leurs nouvelles classes, de rassembler le matériel pédagogique nécessaire et de préparer l'arrivée des élèves dans les nouveaux locaux. Les enfants inscrits au centre d'accueil du matin et/ou du soir et les enfants dont les parents travaillent dans des conditions ne leur permettant pas de garder leur enfant toute la journée, sont accueillis par la mairie pendant ces deux jours vachés. Par la suite, des pré fabriqués ont été installés sur le site du groupe scolaire des Bourdenières pour accueillir l'ensemble des élèves.
- **21 septembre 2007** : Reprise de l'accueil des enfants dans les structures de substitution du groupe scolaire des Bourdenières.
- **24 au 28 septembre 2007** : A la demande de la mairie, réalisation d'une campagne de mesures de pesticides dans les matériaux de construction (Afsset, octobre 2007) permettant de préciser la nature des composés et les matériaux de construction susceptibles d'être la cause des concentrations observées dans l'air.
- **22 octobre 2007** : Réunion téléphonique préparatoire à la mise en place d'un comité scientifique et technique (CST) dédié aux problématiques de santé publique liées à l'exposition aux pesticides dans le groupe scolaire des Bourdenières à Chenôve, avec des experts susceptibles de le constituer. L'InVS assure la présidence du CST. L'AFSSET assure son secrétariat scientifique.
- **26 octobre 2007** : Réunion d'information présidée par le directeur de cabinet du préfet et le représentant du maire en présence des représentants des parents d'élèves, des enseignants et du personnel des deux écoles, des experts nationaux et locaux, des services de l'Etat et de la mairie, préparatoire à la mise en place du CST et de la CLOI (commission locale d'orientation et d'information). Le CST est créé à la demande de la DGS. Les missions du CST et du CLOI sont formalisées.
- **8 novembre 2007** : **1^{ère} réunion du CST** comprenant un tour de table des attentes de chacun des membres et un historique de la situation. Les règles de fonctionnement et les objectifs du CST sont définis en lien avec les problématiques soulevées, liées à l'exposition des personnes aux pesticides dans le groupe scolaire des Bourdenières.
- **12 novembre 2007** : A la demande de la DDASS de Côte d'Or, le CSTB et le FCBA expertisent les bâtiments du groupe scolaire des Bourdenières pour confirmer la nature des matériaux mis en cause dans les concentrations de pesticides relevées dans l'air et pour préconiser des travaux de rénovation de l'école.
- **27 novembre 2007** : **2^{ème} réunion du CST** comprenant la visite du groupe scolaire des Bourdenières, l'analyse des résultats des campagnes de 2006 et 2007 et une discussion sur le projet de protocole d'évaluation des risques sanitaires. Audition du représentant technique de la mairie.
- **10 décembre 2007** : **3^{ème} réunion du CST** comprenant l'audition de la responsable de la campagne de mesures réalisée en 2006 par Atmosf'Air Bourgogne, la présentation de l'expertise du CSTB-FCBA réalisée au mois de novembre, le rapport des réponses du laboratoire prestataire aux questions soulevées par le CST le 27/11/2007 et une discussion sur le cahier des charges de la campagne de mesures envisagée dans le groupe scolaire des Bourdenières pour déterminer l'exposition des usagers.

- **19 décembre 2007** : 1^{ère} réunion de la CLOI au cours de laquelle sont présentés l'état d'avancement des travaux du CST, les résultats de l'étude du CSTB-FCBA et le planning prévisionnel des campagnes de mesures et des travaux de rénovation du toit de l'école.
- **8 janvier 2008** : 4^{ème} réunion du CST portant sur le cahier des clauses techniques et particulières de la campagne de mesures environnementales dans le groupe scolaire des Bourdenières.
- **15 janvier 2008** : Soumission du cahier des clauses techniques particulières.
- **21 janvier 2008** : 5^{ème} réunion du CST comprenant le choix de la méthode d'élaboration de valeurs pour la mise en œuvre de critères permettant de décider de la réouverture de l'école. Deux méthodes ont été soumises au choix des experts et discutées, les « valeurs cibles » dont les travaux d'expertise collective menés en 2006-2007 et relatifs aux parcs de stationnement couverts sont un exemple et les « valeurs guides de qualité de l'air intérieur » telles qu'élaborées par un groupe de travail de l'Afsset. La méthode d'élaboration de « valeurs cibles » est retenue. Deux groupes de travail sont mis en place au sein du CST pour alimenter les données nécessaires à l'établissement des valeurs cibles, l'un est destiné à préparer les scénarios d'exposition (sous-groupe « exposition ») et l'autre est destiné à réaliser l'analyse toxicologique (sous-groupe « toxicologie »). Il est introduit la notion de valeur toxicologique de référence et les premières données toxicologiques pour quelques substances d'intérêt sont présentées.
- **25 janvier 2008** : 2^{ème} réunion de la CLOI au cours de laquelle est présenté l'état d'avancement des travaux du CST et le rapport d'expertise du CSTB-FCBA. La mairie présente le principe des travaux de rénovation du groupe scolaire des Bourdenières en vue de l'élimination des matériaux contaminés et le calendrier prévisionnel de réalisation de ces travaux. La CLOI demande que l'Etat prenne en charge une campagne de mesures après ces travaux de façon à vérifier les niveaux de concentrations atteints dans le groupe scolaire après ceux-ci.
- **26 janvier - 8 février** : Suspension de la procédure d'appel d'offre pour vice de forme et relance d'un marché négocié en urgence.
- **18 février au 8 avril 2008** : **Campagne de mesures** dans l'air et les poussières à l'intérieur de l'école et dans l'air à l'extérieur de l'école, avant les travaux de rénovation de l'école, en vue de l'étude des risques pour les usagers avant la fermeture de l'école.
- **22 février 2008** : 3^{ème} réunion de la CLOI comprenant un compte-rendu de l'état d'avancement des travaux du CST, un ajustement du planning de travaux de rénovation de l'école et du planning des travaux du CST.
- **6 mars 2008** : 6^{ème} réunion du CST, limitée au sous-groupe « toxicologie » comprenant la présentation des données toxicologiques disponibles pour le pentachlorophénol et les isomères de l'hexachlorocyclohexane. Les experts demandent des documents complémentaires.
- **25 mars 2008** : 7^{ème} réunion du CST au cours de laquelle le sous-groupe « exposition » recueille auprès des représentants des enseignants et des experts les données nécessaires à la construction des scénarios d'exposition. Le sous-groupe « toxicologie » retient une VTR pour le pentachlorophénol. Le CST fait un point sur l'état d'avancement de la campagne de mesures en cours.
- **28 mars 2008** : 4^{ème} réunion de la CLOI comprenant un compte-rendu de l'état d'avancement des travaux du CST, un ajustement du planning des mesures à réaliser après les travaux et du planning des travaux du CST.
- **14 avril 2008** : 8^{ème} réunion du CST limitée au sous-groupe « toxicologie » au cours de laquelle une VTR est retenue pour le γ -hexachlorocyclohexane, l' α -hexachlorocyclohexane, le β -hexachlorocyclohexane, l'aldrine et la dieldrine.
- **29 avril 2008** : 9^{ème} réunion du CST au cours de laquelle les premiers résultats de la campagne de mesures (avant travaux de rénovation) sont présentés. Des

recommandations sont établies pour la campagne de mesures à réaliser après les travaux de rénovation. Il est discuté des moyens de pallier le manque de connaissance de la contribution de chacune des voies d'exposition pour l'établissement des valeurs cibles.

- **30 avril 2008** : 5^{ème} réunion de la CLOI comprenant un état de l'avancement des travaux de rénovation de l'école, des travaux du CST, une présentation du calendrier prévisionnel de la campagne de mesures à réaliser après les travaux de rénovation et une présentation des résultats de la campagne de mesures réalisée avant les travaux de rénovation.
- **20 mai au 5 juin 2008** : **Campagne de mesures** dans l'air et les poussières à l'intérieur de l'école et dans l'air à l'extérieur de l'école, après les travaux de rénovation de l'école, en vue de la comparaison de ces mesures avec les valeurs cibles.
- **26 mai 2008** : 10^{ème} réunion du CST consistant en une discussion sur le traitement des résultats des campagnes de mesures avant et après travaux de rénovation, à partir des résultats de la campagne de mesures réalisée avant les travaux (seuls disponibles à cette date).
- **27 mai 2008** : 11^{ème} réunion du CST comprenant une discussion sur les données d'entrée nécessaires à l'établissement des valeurs cibles. Etablissement des valeurs cibles.
- **30 mai 2008** : 6^{ème} réunion de la CLOI au cours de laquelle sont principalement présentés les valeurs cibles, l'état d'avancement de la campagne de mesures après les travaux de rénovation et les résultats définitifs de la campagne de mesures avant les travaux de rénovation.
- **24 juin 2008** : 12^{ème} réunion du CST comprenant la présentation des résultats de mesures après les travaux de rénovation, le traitement de ces données et la comparaison avec les valeurs cibles établies. **Le CST préconise la réouverture du groupe scolaire des Bourdenières.** Une discussion est engagée sur l'appréhension des concentrations dans l'école depuis son ouverture (1968) dans l'objectif de l'évaluation des risques sanitaires avant la fermeture de l'école.
- **26 juin 2008** : 7^{ème} réunion de la CLOI comprenant la validation de la réouverture du groupe scolaire des Bourdenières.
- **27 juin 2008** : Réunion publique des représentants de l'Etat et de la commune pour annoncer la réouverture du groupe scolaire des Bourdenières. Journée vaquée pour les enfants afin de permettre le réaménagement des classes.
- **30 juin 2008** : **Réouverture du groupe scolaire des Bourdenières.**
- **5 septembre 2008** : 13^{ème} réunion du CST pour présentation des **résultats de l'évaluation des risques sanitaires avant la fermeture du groupe scolaire** et discussion du rapport sur l'évaluation des risques sanitaires à l'exposition aux produits de traitement du bois dans le groupe scolaire des Bourdenières à Chenôve.
- **15 septembre 2008** : Réunion préparatoire de la CLOI du 22/09/08
- **20 septembre 2008** : Réunion des représentants de l'Etat avec les professionnels de santé pour les informer des résultats des investigations menées suite à l'alerte sanitaire lancée le 6 septembre 2007.
- **22 septembre 2008** : 8^{ème} réunion de la CLOI où sont présentés les résultats de l'évaluation des risques sanitaires pour la période précédant la fermeture du groupe scolaire des Bourdenières et la rénovation du toit.
- **25 novembre 2008** : 14^{ème} réunion du CST pour validation du rapport sur l'évaluation des risques sanitaires à l'exposition aux produits de traitement du bois dans le groupe scolaire des Bourdenières à Chenôve.
- réunion au premier trimestre 2009 pour présentation du rapport sur les campagnes de mesures 2008, l'établissement de valeurs cibles et discussion du retour d'expérience.

Annexe 3 : Organisation de l'expertise



INSTITUT
DE VEILLE SANITAIRE

Le Directeur Général

Dir444.07/GB/DSE/GS/AB/2007/240
Affaire suivie par :
Dr. Philippe PIRARD p.pirard@invs.sante.fr
Cécile KAÏRO c.kaïro@invs.sante.fr
Tel : 01.41.79.88.76



La Directrice Générale

MFV/JNQ/SBO/2007 - **1898**
Affaire suivie par : Valérie FERNELET-JOLY
valerie.fernelet@afssset.fr tel : 01.96.29.19.39

G:\A09\Docs SBO\Courrier VPE051107 DGS

A

Monsieur Didier HOUSSIN
Directeur Général de la Santé
Ministère de la Santé, de la Jeunesse
et des sports
14 rue Duquesne
75350 PARIS 07 SP

Maisons-Alfort, le **16 NOV. 2007**

Objet : Organisation de l'analyse du risque sanitaire encouru par les usagers de l'école des Bourdenières à Chenôve (21)

Nous souhaitons vous tenir informé des missions, composition (cf. annexe 1) et règles de fonctionnement (cf. annexe 2) du Comité Scientifique et Technique (CST) chargé, à votre demande, d'apporter une expertise sanitaire à la suite de la décision de fermeture de l'école des Bourdenières à Chenôve (21300), le 17 septembre dernier.

Ce cadre de fonctionnement a été élaboré conjointement par nos deux agences. Il prend en compte les conclusions des réunions organisées par vos services les 21, 26 septembre et le 11 octobre 2007, les observations des experts scientifiques lors d'une réunion téléphonique le 22 octobre 2007, celles des parties prenantes au niveau local réunies à la DDASS de la Côte d'or le 26 octobre dernier et celles d'une réunion téléphonique entre agences le 29 octobre 2007.

Les parties prenantes au niveau local incluent les représentants des personnes exposées aux résidus de pesticides à l'école des Bourdenières (enseignants, personnels communaux, parents d'élèves, médecin de santé scolaire), la préfecture, la DDASS, l'inspection académique et la mairie de Chenôve.

Les objectifs du CST sont les suivants :

- Faire le bilan des informations disponibles et identifier les éléments complémentaires à acquérir pour effectuer une évaluation des risques sanitaires ;
- Faire réaliser une évaluation des modalités d'exposition des populations ciblées comprenant :
 - une campagne de mesures complémentaires prenant en compte l'ensemble des informations déjà disponibles,
 - le recueil de données comportementales des individus appartenant à ces populations,
 - la pertinence de réaliser des mesures biologiques au sein des populations exposées ;
- Faire réaliser une évaluation des risques pour la santé des enfants et adultes qui ont été exposés en fréquentant l'école primaire et l'école maternelle des Bourdenières ;



INSTITUT
DE VEILLE SANITAIRE

afsset

- Etudier la pertinence et la faisabilité :
 - d'une étude épidémiologique,
 - de la mise en place d'un suivi médical ;
- Recommander des valeurs guides permettant la réouverture de l'école des Bourdenières dès que possible ;
- Produire un rapport final avec les conclusions de l'expertise sur l'évaluation des risques sanitaires.

En l'absence de cadre juridique définissant les missions, la composition et le mode de fonctionnement du CST, le schéma proposé vise à répondre, de manière pragmatique et dans des délais courts imposés par le contexte local aux questions adressées au CST.

Il est nécessaire de souligner que la mission impartie au CST dépasse le cadre des expertises «classiques» d'évaluation des risques.

Aussi, le CST, comme il est envisagé, tente de concilier dans sa composition et ses règles de fonctionnement à la fois :

- les principes de qualité de l'expertise : compétence, indépendance, traçabilité, transparence, collégialité et obligation de discrétion, et
- la participation active des populations exposées ou de leurs représentants.

Cette participation des populations exposées ou de leurs représentants qui déroge aux principes de la norme de qualité en expertise (NF X 50-110), est toutefois jugée utile et nécessaire pour permettre :

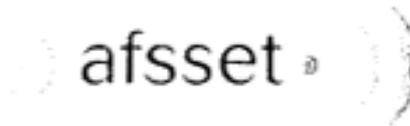
- aux experts scientifiques d'accéder rapidement aux informations sur les expositions auxquelles ont été soumis les enfants et adultes ayant fréquenté l'école,
- relayer les questions des populations qu'ils représentent auprès des experts scientifiques,
- d'assurer que les travaux et conclusions du CST seront compréhensibles par les populations concernées.

Le risque d'interférence de la Commission locale d'orientation et d'information (CLOI*) ou d'autres acteurs dans les travaux du CST ne peut être totalement écarté dans le dispositif global de gestion dans lequel s'inscrit le schéma. Aussi, nous comptons sur la vigilance et le sens des responsabilités des membres de la CLOI* pour permettre au CST d'exercer sa mission dans les meilleures conditions.

Enfin, les contributions de nos deux agences incluent notamment :

- Pour InVS :

*La création de la CLOI est par ailleurs prévue par l'Autorité sanitaire (réunion téléphonique du 21 septembre 2007 organisée par la Direction générale de la santé pour instruire les décisions de gestion du risque qui sont à prendre par le Préfet et le Maire suite aux résultats et recommandations présentés par le Centre Scientifique et Technique du Bâtiment et par le CST, et pour préparer l'information au public et la communication aux médias



L'animation et la présidence du CST, une contribution à l'expertise scientifique et technique de l'évaluation de risque, la représentation du CST au sein du comité Local d'Organisation et d'information et la mise en place d'un soutien technique interne pour la réalisation des travaux scientifiques et techniques.

➤ Pour l'Afsset :

Le secrétariat scientifique du CST, la désignation de quatre experts membres du CES Chimie et d'un membre du CES agents physiques qui ont, *in vitro* personnel, accepté de concourir à la mission du CST (qui rapporteront les travaux auprès du CES Chimie), le recrutement de l'évaluateur de risques pour la durée des travaux, la prise en charge financière (une campagne de mesure complémentaire nécessaire à l'évaluation des risques, indemnités des experts des CES) et la mise en place d'un soutien technique interne pour la réalisation des travaux scientifiques et techniques.

Nous vous informerons régulièrement des travaux du CST et de ses conclusions finales. Veuillez agréer, Monsieur le Directeur général, l'expression de nos meilleures salutations.

Professeur G. BRÜCKER
InVS

16/12/2009

Docteur M. FROMENT-VEDRINE
AFSSET



INSTITUT
DE VEILLE SANITAIRE

)) afsse

ANNEXE 1.

COMPOSITION DU COMITE SCIENTIFIQUE ET TECHNIQUE (CST)

ORGANISMES SUPPORTS : InVS et AFSSET

			Téléphone	Télécopie	Coordonnées
PIRARD Philippe	Président	INVS/DSE/UPRAS 14 rue du Val d'Osnes 94415 Saint Maurice Cedex			
KAIRO Cécile	Vice-présidente	INVS/DSE/UPRAS 14 rue du Val d'Osnes 94415 Saint Maurice Cedex			
PERNELET-JOLY Valérie	Secrétaire scientifique	AFSSET 253 Avenue du Général Leclerc 94701 Maisons-Alfort Cedex			
ROUSSELLE Christophe	Vice-secrétaire scientifique	AFSSET 253 Avenue du Général Leclerc 94701 Maisons-Alfort Cedex			
TILLIER Claude	Relais local	CIRE Centre-Est DRASS de Bourgogne 10 rue Jean Renoir - BP 1535 21035 Dijon cedex			



INSTITUT
DE VEILLE SANITAIRE

afsset

COLLÈGE DES EXPERTS SCIENTIFIQUES ET TECHNIQUES*

			Téléphone	Télécopie	Coordonnées
BELZUNCES Luc P.	Toxicologie environnementale Ecotoxicologie Neurotoxicologie (expert du CES Chimie de l'AFSSET)	INRA – UMR 406 Laboratoire de Toxicologie Environnementale Ecologie des Invertébrés Site Agroparc 84194 Avignon Cedex 9			
DORE Jean-François	Directeur de Recherches en Épidémiologie (expert du CES Agents Physiques de l'AFSSET)	INSERM - U590 Centre Léon Bérard 28 rue Laënnec 69373 Lyon Cedex 08			
DURIF Marc	Suppléant de Corinne MANDIN / métrologiste	INERIS Parc Technologique Alata 5 rue Taffanel BP n° 2 60550 Verneuil-en-Halatte			
HUYNH Cong Khanh	Ingénieur Chimiste (HAP, COV, allergènes...) (expert du CES Chimie de l'AFSSET)	Institut Universitaire Romain de Santé au Travail (IST) 19 rue du Bugnon CH-1005 Lausanne SUISSE			
LALERE Béatrice	Chimie analytique Métrologie Normalisation (expert du CES Chimie de l'AFSSET)	LNE Adresse perso : 10 rue de la Gare 92320 Châtillon			

5/10


COLLÈGE DES EXPERTS SCIENTIFIQUES ET TECHNIQUES* (suite)

			Téléphone	Télécopie	Coordonnées
LIRUSSI Frédéric	Toxicologue Pharmacien	LPPCE Facultés de Médecine et Pharmacie 7 Boulevard Jeanne d'Arc BP 87900 21079 Dijon Cedex			
MANDIN Corinne	Expologie	INERIS Parc Technologique Alata 5 rue Taffanel BP n° 2 60550 Verneuil-en-Halatte			
MENETRIER Florence	Toxicologue animale et humaine Radiobiologie et neurotoxicité (expert du CES Chimie de l'AFSSET)	CEA - DSV/CARMIN Route du Panorama BP 6 92265 Fontenay aux Roses Cedex			

* experts désignés *intuitu personae* et représentants d'établissements



INSTITUT
DE VEILLE SANITAIRE

COLLÈGE DES REPRÉSENTANTS DES POPULATIONS EXPOSÉES

Téléphone

)) afsset

Madame GRILLET	Représentantes des agents communaux		<i>Ecole maternelle</i>
Madame REGNIER			<i>Ecole primaire</i>
Monsieur TARNIER	Représentants des enseignants		<i>Ecole maternelle</i>
Monsieur CUISINIER			<i>Ecole primaire</i>
Madame VITORINO	Représentantes des parents d'élèves		<i>Ecole maternelle</i>
Madame BOURAKKADI			<i>Ecole primaire</i>
Madame le Dr NECTOUX (titulaire)	Médecine scolaire		
Madame le Dr LILETTE (suppléant)			

7/10

**ANNEXE 2.****Règles de fonctionnement du Comité Scientifique et Technique (CST)**

Le CST est constitué de deux collèges :

- ☛ un collège composé d'experts scientifiques et techniques;
- ☛ un collège composé de représentants des populations exposées.

Le CST se réunit, sous la présidence de l'InVS qui propose et fait voter l'ordre du jour par tous les membres du CST (1^{er} collège, 2^{ème} collège), anime les réunions et veille au respect des règles de fonctionnement du CST.

Le CST se réunit à la majorité des personnes présentes ou représentées.

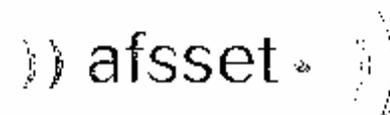
L'InVS et l'Afsset ne prennent pas part aux votes.

Les positions divergentes aux décisions prises en réunion plénière sont tracées.

Le secrétariat scientifique du CST est assuré par l'AFSSET qui envoie les invitations aux réunions, soumet les comptes-rendus et relevés de décisions.

Le cas échéant et dans leurs domaines de compétences, l'InVS et l'AFSSET effectuent la déclaration auprès de la CNIL de tout recueil de données nominatives que le CST estimerait nécessaire dans les limites des missions qui lui ont été confiées (octobre 2007) et le délai prévisionnel d'exécution de sa mission (mai 2008).

L'InVS et l'AFSSET facilitent les travaux du CST en qualité d'organismes supports.



Le CST est régi par les principes suivants :

1. Indépendance de l'expertise :

Il est proposé de procéder à une analyse des déclarations d'intérêt des membres du 1^{er} collège, entre la première et la deuxième réunion du CST. Cette procédure pourra être conduite tout au long des travaux du CST par le président du CST. Le formulaire de déclaration des liens d'intérêts de l'Afsset pourrait servir de modèle.

2. La présence des compétences nécessaires pour l'évaluation des risques tout au long des travaux du CST :

Pour répondre aux objectifs de la mission, le CST définit toutes les compétences requises et peut compléter sa composition soit de façon permanente soit de façon ponctuelle sous la forme d'auditions. Les membres des deux collèges s'engagent à une assiduité permanente afin de ne pas interrompre la dynamique de réalisation des travaux et de respecter les exigences de qualité et de délai.

3. La traçabilité des travaux d'expertise :

La traçabilité concerne notamment le suivi de participation des experts, la justification des choix réalisés et la retranscription des éventuelles positions divergentes.

4. La transparence de la démarche :

Toutes les informations produites par le CST seront présentées régulièrement à la Commission locale d'orientation et d'information (CLOI). Les liens d'intérêt feront l'objet d'une publication dans le rapport final d'expertise.



INSTITUT
DE VEILLE SANITAIRE

afsset

5. Règles de confidentialité :

Les membres du CST sont astreints à l'exigence de confidentialité (secret médical, industriel et commercial, le respect de la vie privée, etc.). Aucune donnée directement ou indirectement nominative n'est accessible aux membres du CST (1^{er} et 2nd collège).

6. Règles de communication et d'accès aux données :

Les informations nécessaires et les conclusions de chaque étape sont validées par le CST, puis mises à la disposition de la CLOI par le président du CST. La CLOI est seule chargée de communiquer à des acteurs externes (média, etc). Par délégation, la CLOI peut autoriser la transmission d'information des représentants des populations exposées vers ces mêmes populations. Les informations seront regroupées dans une note préalablement validée par le CST.

10/10

Annexe 4 : Fiches toxicologiques

Annexe 4.1.

Hexachlorocyclohexanes

Les isomères de l'HCH étudiés dans cette fiche sont les isomères alpha, bêta, gamma et delta. Dans cette fiche, l'isomère gamma de l'HCH sera indifféremment nommé γ -HCH ou lindane.

Recherche documentaire

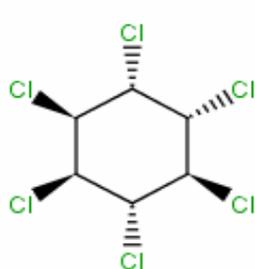
- Monographie ATSDR – aout 2005
- Bonvallet N et Dor F : « Insecticides organochlorés aux Antilles : identification des dangers et valeurs toxicologiques de référence (VTR) – Etat des connaissances », juin 2004
- Ineris : Lindane – Fiche de données toxicologiques et environnementales, 2005
- INRS : Lindane – Fiche toxicologique n°81, 1992
- Base IRIS –US EPA : <http://www.epa.gov/iris>
- Base ITER: <http://iter.ctcnet.net>

Identification des substances

L'hexachlorocyclohexane (HCH) comporte 8 isomères, les principaux étant les isomères alpha, bêta, gamma et delta qui sont les seuls présentant ou ayant présenté un intérêt commercial. L'ensemble des isomères forment un mélange appelé hexachlorocyclohexane technique (HCHt) composé d'environ 60-70 % de l'isomère alpha, 5-12 % de l'isomère bêta, 10-15 % de l'isomère gamma, 6-10 % de l'isomère delta et 3-4 % de l'isomère epsilon.

Le terme « hexachlorobenzène » ou « BHC » est souvent utilisé comme synonyme de l'HCH mais selon l'union internationale de chimie pure et appliquée (IUPAC), cette désignation est incorrecte.

Seuls les isomères alpha, bêta, gamma et delta, pour lesquels des données de toxicité sont disponibles, seront concernés par ce profil.

Numéro CAS	319-84-6 (α -HCH) 319-85-7 (β -HCH) 58-89-9 (γ -HCH) 319-86-8 (δ -HCH)
Nom	alpha-, bêta-, gamma-, delta-hexachlorocyclohexane
Synonymes	γ -HCH = lindane
Formule brute	C ₆ H ₆ Cl ₆
Formule développée	

Propriétés physico-chimiques (ATSDR, 2005)

Forme physique	Cristaux solides dans les conditions ambiantes habituelles
Poids moléculaire	291 g/mol
Point d'ébullition	288 °C (α-HCH) à 760 mm Hg 60 °C (β-HCH) à 0.5 mm Hg 323 °C (γ-HCH) à 760 mm Hg 60 °C (δ-HCH) à 0,6 mm Hg
Point de fusion	160 °C (α-HCH) 315 °C (β-HCH) 112 °C (γ-HCH) 142 °C (δ-HCH)
Pression de vapeur	4.5 x 10 ⁻⁵ mm Hg à 25 °C (α-HCH) 3.6 x 10 ⁻⁷ mm Hg à 20 °C (β-HCH) 4.2 x 10 ⁻⁵ mm Hg à 20 °C (γ-HCH) 3.5 x 10 ⁻⁵ mm Hg à 25 °C (δ-HCH)
Densité	1.87 g/cm ³ à 20 °C (α-HCH) 1.89 g/cm ³ à 20 °C (β-HCH) 1.89 g/cm ³ à 20 °C (γ-HCH) ND (δ-HCH)
Facteurs de conversion	1 ppm x 4.96 = 1 mg/m ³ à 20°C 1 mg/m ³ x 0.20 = 1 ppm à 20°C
Solubilité	Dans eau : 10 ppm (α-HCH) 5 ppm (β-HCH) 17 ppm (γ-HCH) 10 ppm (δ-HCH) Dans éthanol : 1.8 g pour 100 g (α-HCH) 1.1 g pour 100 g (β-HCH) 6.4 g pour 100 g (γ-HCH) 24.4 g pour 100 g (δ-HCH)
Log Kow ¹ ,	3.8 (α-HCH) 3.78 (β-HCH) 3.72 (γ-HCH) 14.14 (δ-HCH)
Produits de dégradation	Dégradation photochimique conduisant à la production de radicaux hydroxyl – demi vie

1 LogKow : logarithme du coefficient de partage octanol-eau. Il correspond au ratio entre la concentration de la substance dans l'octanol et celle dans l'eau à l'équilibre. Il est corrélé à la solubilité dans l'eau et reflète indirectement les potentiels de bioconcentration et de bioaccumulation d'une substance.

environnementale	dans atmosphère (région des grands lacs) du γ -HCH et du α -HCH estimée à 3-4 ans (Cortes et Hites, 2000)
------------------	---

Toxicocinétique

Les insecticides organochlorés, en général, sont des molécules très lipophiles susceptibles d'être absorbées par toutes les voies. Les HCH possèdent cette caractéristique.

■ Absorption

Le HCH est bien absorbé par **voie orale** et certaines études indiquent qu'il le serait également par voie respiratoire et cutanée. L'absorption du γ -HCH au niveau du tube digestif du rat et de la souris est rapide et élevé (> 90 % absorption pour le HCHt, 99 % pour le γ -HCH)

Chez l'homme, le lindane sous forme de vapeurs ou de particules est absorbé par **inhalation**.

Après **une exposition par inhalation** chez des travailleurs, les niveaux sanguins suivants ont été mesurés :

- α -HCH (0,002 mg/m³ - 1,99 mg/m³) : 69,6 μ g/L sg
- β -HCH (0,001 mg/m³ - 0,38 mg/m³) : 190,3 μ g/L sg
- γ -HCH (0,004 mg/m³ - 0,15 mg/m³) : 36,9 μ g/L sg

Il n'existe toutefois pas de données spécifiques relatives aux quantités de lindane absorbées.

L'absorption du lindane par **voie cutanée**, lorsqu'il est appliqué sur la peau, dépend du solvant utilisé. Après application de solutions anti-poux de lindane sur des volontaires, l'absorption varie de 5 à 60 % en fonction du solvant (acétone, white-spirit). Le pic d'absorption est observé 4 à 6 h après l'application. Après application topique au niveau de l'avant bras d'une solution anti-poux, une absorption d'au moins 9 % de la dose a été observée après 24 h, elle se poursuit pendant 5 j. Des études *in vitro* ont également montré des valeurs de pénétration cutanée variant de < 1 % à 25 % selon le solvant (eau < acétone < white-spirit). Dans une étude chez l'enfant après application d'une lotion à base de lindane à 1%, des concentrations sanguines de 0,028 μ g/mL ont été observées.

Par contre, l'absorption par la peau de lindane présent dans l'air n'est pas connue.

Il existe peu d'informations disponibles sur la biodisponibilité respective des différentes voies d'exposition (RIVM 2001), en particulier il n'y a pas de donnée de biodisponibilité par inhalation chez l'animal (ATSDR, 2005).

■ Distribution

La distribution de l'HCH dans l'organisme est importante : les différents isomères de l'HCH sont principalement distribués dans les tissus graisseux mais également dans le cerveau, les reins, les muscles, les poumons, le cœur, la rate et le foie. Le passage au niveau du placenta a été montré chez l'homme. Des différences de distribution selon les isomères ont été observées.

Après inhalation, les isomères de l'HCH ont été détectés au niveau du tissu adipeux des travailleurs ou d'individus exposés *via* leur environnement. L'accumulation de β -HCH est linéaire en fonction du temps.

Une étude chez des rats, exposés à des concentrations dans l'air de 0,02 à 5 mg/m³ de γ -HCH pendant 90 jours a montré des concentrations dose-dépendantes au niveau des organes et un retour au niveau de base après 4 semaines.

Après intoxication orale chez l'homme, la distribution au niveau du SNC (système nerveux central) est avérée.

Chez l'animal, des études par voie orale sur plusieurs jours ont permis de confirmer la distribution du γ -HCH au niveau des graisses (premier lieu de stockage après une exposition de courte durée), du SNC, des reins, des muscles, du poumon, du cœur, de la rate et du foie. Des différences de

distribution entre les isomères ont été observées, avec une distribution tissulaire supérieure pour le β -HCH comparativement au γ -HCH (sauf au niveau du cerveau), sans doute à cause d'une métabolisation plus lente (induction enzymatique par le γ -HCH).

Par voie cutanée, lors d'une exposition importante (intoxication : solution à 1% sur l'ensemble du corps appliquée après un bain chaud) de γ -HCH chez un enfant, une distribution cérébrale a été observée.

Chez l'animal, des concentrations plus élevées de γ -HCH ont été observées au niveau du cerveau comparativement aux concentrations sanguines. Après application de HCHt pendant 120 j chez le rat, à 50 et 100 mg/kg, une accumulation dose-dépendante au niveau des testicules et du sperme a été observée.

■ Métabolisme

Chez l'homme adulte, les métabolites primaires de l'HCH sont des chlorophénols (2,3,5- 2,4,6- et 2,4,5-trichlorophénol : 58% des métabolites du γ -HCH retrouvés dans les urines de travailleurs exposés) et le 1,2,4-trichlorocyclohexane-4,5-époxyde. D'autres métabolites di-, tri-, tétra-chlorophénoliques et dihydroxychlorobenzéniques ont aussi été retrouvés. Le pentachlorophénol a également été retrouvé dans les urines de salariés exposés professionnellement au lindane (Engst *et al.*, 1979 cité par l'ATSDR 2005).

Chez l'enfant, le métabolisme de l'HCH n'a pas été spécifiquement étudié. Néanmoins, même si l'expression des enzymes de phase II responsables de la détoxification de l'HCH est différente de l'adulte, à partir de 3 ans, l'ensemble de l'équipement enzymatique impliqué dans le métabolisme de l'HCH est comparable à celui de l'adulte.

Chez l'animal, le γ -HCH est transformé au niveau hépatique en chlorophénols, chlorobenzène, chlorocyclohexanes, chlorocyclohexanols et en conjugués à l'acide mercapturique, glucuroconjugué et sulfoconjugué. Une induction enzymatique du Cyp P-450 par le γ -HCH à l'origine d'une détoxification a été observée.

■ Excrétion

Chez l'homme, la voie d'excrétion principale de l'HCH est la voie urinaire. Très peu d'HCH est excrété sous forme inchangée. La présence des isomères a également été rapportée dans le lait (concentrations de l'ordre de 0,015 mg/kg de lipides fréquemment retrouvées chez des femmes exposées *via* leur environnement général) et le sperme (les 4 isomères étudiés dans ce document ont été retrouvés dans le sperme d'hommes exposés *via* leur environnement général). La demi-vie du β -HCH chez des travailleurs exposés dans une usine de production de lindane a été évaluée à 7,2 ans (analyses sanguines) et 7,6 ans (analyses des lipides).

Chez l'enfant, l'élimination de HCH après inhalation n'a pas été étudiée. Après application topique d'une solution de γ -HCH à 1%, la demi-vie plasmatique est de l'ordre de 20 h.

■ Modèles PB-PK

Il n'y a pas de modèles PB-PK développé **chez l'homme** pour le HCH.

Chez l'animal, un modèle PB-PK a été développé par DeJongh and Blauauboer chez le rat (1997) pour le γ -HCH. Ce modèle a été paramétré à partir de données observées après une exposition unique par voie orale. Il a ensuite été validé pour une exposition unique par voie intra-péritonéale et chronique par voie orale.

Toxicité aiguë

La toxicité aiguë est ici décrite brièvement car elle apparaît à des niveaux de doses plus importants que ceux retrouvés dans l'école de Chenôve.

Les quelques cas chez l'homme reportés dans la littérature concernent des intoxications sévères au γ -HCH, par voie orale, ayant entraîné la mort, ainsi que d'autres ayant entraîné une rhabdomyolyse (nécrose du muscle squelettique) avec un relargage d'hémoglobine et une altération rénale secondaire (ATSDR, 1999).

Certaines études rapportent l'observation de troubles sanguins de type anémies, leucopénies ou éosinophilies principalement lors d'expositions de courte durée, moins fréquemment lors d'expositions en milieu professionnel mais aucune relation causale n'a été mise en évidence avec l'exposition au HCH.

Chez l'homme, des effets neurologiques (paresthésie, maux de tête, vertiges, électroencéphalogrammes anormaux, convulsions) ont été reportés chez des individus exposés au lindane en milieu professionnel. Les niveaux d'exposition ne sont pas connus mais il semble, et ceci est cohérent avec les données animales, que ces effets apparaissent pour des expositions relativement fortes. Chez les enfants, des troubles neurologiques ont été observés dès 50 mg (Nordt, 2000 cité dans la fiche Ineris, 2005). Les troubles nerveux sont expliqués par une interaction du γ -HCH avec le récepteur au GABA.

Par voie cutanée, la toxicité a été observée chez l'animal et varie peu en fonction des espèces étudiées. Les doses toxiques varient considérablement en fonction de la forme galénique (poudre, crème, solution), ce qui reflète une absorption plus ou moins importante.

Au niveau local, le lindane est irritant pour la peau et pour les muqueuses orales et respiratoires.

Toxicité chronique et subchronique

■ Effets observés chez l'homme

La plupart des effets rapportés sont issus de données observées en milieu professionnel. Les données issues d'exposition par inhalation sont relativement limitées et le plus souvent proviennent de cas d'intoxication au domicile par inhalation de poudre de γ -HCH après vaporisation, ou en milieu professionnel lors de la formulation de pesticides ou de fertilisants.

■ *Effets neurologiques*

Les seuls effets neurotoxiques observés chez l'homme lors d'une exposition chronique correspondent à ceux décrits chez une population de 37 salariés exposés professionnellement au lindane pendant 6 mois à 2 ans dans l'industrie pharmaceutique. L'effet observé chez 16 de ces salariés est une perturbation de l'électroencéphalogramme (augmentation des variations de fréquence et d'amplitude) (Czegledi-Janko et Avar, 1970 ; cité dans la fiche Ineris 2005).

■ *Effets hématologiques*

Des anomalies hématologiques ont été décrites : leucopénie, leucocytose, granulopénie,... après exposition au lindane mais l'établissement d'une relation dose-réponse est difficile du fait du manque de données disponibles (ATSDR, 2005).

Une anémie hypochrome a été décrite chez un jeune garçon de 2 ans ½ exposé au domicile au γ -HCH. Des concentrations dans l'air de 2.4 - 5.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ont été mesurées, sans pour autant savoir à quelle dose l'enfant a été exposé et pendant quelle durée (ATSDR, 2005). Une anémie aplasique réversible a également été rapportée chez un enfant exposé au γ -HCH lors d'un traitement pesticide au domicile, de même que chez un travailleur. Une exposition par inhalation et par voie cutanée est probable (ATSDR, 2005).

Les animaux semblent moins sensibles que l'homme à l'induction par le lindane d'effets hématologiques néfastes. Aucun effet hématologique n'a été rapporté chez des rats exposés pendant 90 j à 5 mg/m³ de γ -HCH.

Des anomalies (neutropénie) ont par ailleurs été rapportées chez des travailleurs exposés à des préparations de pentachlorophénol et lindane ; des études expérimentales ont montré que le lindane était responsable de ces anomalies (Catilina P., 1981).

Pour l'ensemble de ces anomalies sanguines, les niveaux d'exposition ne sont pas rapportés et il est probable qu'il s'agisse d'une double exposition par inhalation et par voie cutanée.

■ *Effets hépatiques*

Une augmentation des enzymes hépatiques sanguines (lactate deshydrogénase, leucine aminopeptidase et gamma-glutamyltranspeptidase) a été observée chez 19 travailleurs exposés pendant 10 ans à l'HCH-t. Ces effets sont consécutifs au potentiel inducteur enzymatique connu des organochlorés. L'exposition était probablement respiratoire et cutanée. Il n'existe pas de donnée sur une exposition orale aux HCH.

Des cirrhoses et des hépatites chroniques ont été signalées chez des travailleurs fortement exposés au lindane, seul ou associé au DDT, pendant plusieurs années (INRS, 1992).

■ *Effets immunologiques*

Une augmentation significative de la concentration en immunoglobulines M (environ 18%) a été observée chez ces mêmes travailleurs. Les concentrations sériques en isomère de l'HCH dans le groupe traité étaient 10 fois plus élevées que dans le groupe témoin.

■ *Marqueurs de perturbations endocriniennes*

Des altérations des niveaux d'hormones sexuelles (augmentation de la LH, de la FSH et diminution de la testostérone) ont été reportées chez des travailleurs exposés pendant 8 ans à un ensemble de molécules organochlorées dont le lindane. Toutefois, ces variations d'indicateurs biologiques sont difficiles à corrélérer avec des éventuels effets sur les capacités de reproduction, qui n'ont pas été investigués.

Chez l'homme, le foie et le système nerveux central seraient les principaux organes cibles après une exposition par inhalation au lindane. Les cellules sanguines et le système immunitaire seraient des cibles secondaires.

Des modifications au niveau biologique ont également été rapportées sans qu'elles puissent être associées à une éventuelle toxicité (augmentation de la concentration sanguine des immunoglobulines M par exemple).

En termes de marqueur d'effets, une augmentation de la concentration sanguine de certaines enzymes peut traduire une altération des hépatocytes. Plusieurs études portant sur des petits groupes de travailleurs (13 à 60) employés à la fabrication du lindane ont recherché des corrélations entre les paramètres cliniques, hématologiques ou biochimiques mesurés, les taux sanguins du produit et/ou la durée de l'exposition. D'une façon générale, il existe une relation entre taux sanguin et valeur estimée de l'exposition. Dans une étude, le pourcentage de sujets présentant des symptômes neurologiques (ataxie, tremblements) et des modifications paroxystiques de l'électro-encéphalogramme augmentait lorsque le taux sanguin dépassait 20 μ g/l.

■ **Effets observés chez l'animal**

Ne sont rapportés ici brièvement que les effets observés chez l'animal **par inhalation** qui apportent un complément d'information par rapport aux effets décrits chez l'homme.

Les études réalisées par inhalation ont montré que plusieurs espèces d'animaux supportaient sans signe pathologique significatif, une exposition de 7 heures/jour, 5 jours/semaines, pendant 1 an à 0,7 mg/m³ et que des rats supportaient une exposition continue (24 heures/jour) pendant 2 ans à 0,19 mg/m³.

■ Effets hépatiques

Quelles que soient l'espèce et la voie d'exposition, on observe de façon constante même à faible dose un net effet d'induction enzymatique, également observé chez l'homme (cf page 152).

Une étude a été réalisée chez des rats Wistar exposés au β -HCH pendant 13 semaines par voie orale à des doses de 0, 2, 10, 50 ou 250 ppm (10 mâles et 10 femelles par groupe) correspondant à 0, 0.18, 0.9, 4.5 et 22.5 mg/kg chez le mâle et 0, 0.2, 1.0, 5 et 25 mg/kg chez la femelle (Van Velsen *et al.*, 1986). Des effets hépatiques ont été observés dans tous les groupes traités : augmentation du poids, hypertrophie centrilobulaire, prolifération du réticulum endoplasmique et augmentation de l'activité enzymatique (LOAEL = 0, 18 mg/kg/j).

Dans le groupe traité à la dose de 50 ppm, le poids du thymus et des testicules est également modifié. A cette dose, une atrophie testiculaire est observée chez les mâles et ovarienne chez les femelles. Ces effets pourraient être en faveur d'une action œstrogénique du β -HCH. Cette étude a été retenue par l'ATSDR en 2005 pour dériver une MRL (Minimal Risk Level) intermédiaire.

Une étude rats de 2 ans a été réalisée sur des rats Wistar (âgés de 21 jours) qui ont reçu pendant toute leur vie *via* leur alimentation les 3 isomères alpha, bêta et gamma de l'HCH aux doses de 10, 100 ou 800 ppm (10 mâles et 10 femelles par groupe) (Fitzhugh *et al.*, 1950). Des groupes ont été traités à des doses de 50 ppm d' α -HCH, 5, 50, 400 et 1600 ppm de γ -HCH et 10, 50, 100 et 800 ppm de HCH-technique (64% d'alpha, 10% de bêta, 13% de gamma, 9% de delta et 1.3 % d'épsilon)²

HCH	Dose ppm (dans 10% d'huile)	NOAEL/foie ppm	NOAEL/reins ppm
α	50, 100, 800	10	50
β	10, 100, 800	10 (LOAEL)	100
γ	5, 10, 50, 100, 400, 800, 1600	50	50
γ pur	10, 100, 800	10	10
HCH-t	10, 50, 100, 800	10	100
contrôle	2 groupes		

Les effets observés sont les suivants :

- des retards de croissance ont été observés avec l'isomère bêta à 100 ppm, à 800 ppm avec l'isomère alpha ou le HCH-t et à 1600 ppm avec le γ -HCH
- une augmentation de la mortalité a été observée avec tous les isomères sauf le γ -HCH à partir de 800 ppm

² L'isomère delta n'a pas été considéré dans cette étude car une étude préliminaire non publiée a montré une toxicité chronique plus faible pour cet isomère

- une augmentation du poids du foie a été observée avec tous les isomères, la plus petite dose entraînant cet effet est de 10 ppm pour le β -HCH, 100 ppm pour l' α -HCH, le γ -HCH et le HCH-t et 800 ppm pour le γ -HCH
- un stockage tissulaire a été observé pour l'isomère β -HCH et dans une moindre mesure avec les isomères alpha et gamma.
- sur les 238 rats examinés au niveau microscopique, le foie apparaît comme l'organe cible, suivi par le rein
- les altérations du foie sont de 2 natures : l'une spécifique observée chez les rongeurs avec des composés chlorés, l'autre moins spécifique (augmentation diffuse de la taille des cellules, atrophie cellulaire, dégénérescence graisseuse...) mais plus dommageable
- les NOAEL sont (cf tableau) pour les effets hépatiques et rénaux
- une atrophie testiculaire modérée est observée avec le HCH-t à 800 ppm
- aucune tumeur n'a été observée

L'étude de Fitzhugh a servi de point de départ au protocole de l'étude de toxicité 13 semaines voie orale du β -HCH de Van Velsen *et al.* 1973 qui visait à mieux étudier les effets hépatiques aux doses inférieures à 10 ppm. Cette étude est décrite plus loin dans cette annexe. L'étude de Fitzhugh a servi à l'ATSDR pour dériver en 2005 une MRL chronique pour l' α -HCH.

Le NOAEL issu de l'étude de Fitzhugh a été confirmé en 1990 par une autre étude (Amyes) non publiée mais citée dans le rapport de l'ATSDR et pour laquelle un rapport détaillé a été transmis à l'Afsset par Cal-EPA le 17 mars 2008. Au cours de cette étude, des rats Wistar ont été exposés pendant 104 semaines (étude de cancérogenèse) *via* leur alimentation à du γ -HCH (pureté > 99%) à des doses de 0, 1, 10, 100 et 400 ppm (n= 55 animaux par sexe et par dose). En parallèle, pour chaque dose, 15 rats ont été traités pendant 30 jours, 26 et 52 semaines (étude de toxicité subchronique et chronique) ; un 4^{ème} groupe a été traité pendant 52 semaines puis sacrifié 26 semaines après le dernier traitement. Pour chaque groupe les concentrations tissulaires ont été mesurées dans un lot de 5 rats. Une toxicité rénale a été observée chez le rat mâle mais elle est à relier à la production d' α 2- μ globuline, non extrapolable à l'homme. Une toxicité hépatique a été observée dans les 2 sexes à 100 et 400 ppm (hypertrophie) ; les effets observés sont réversibles. Un NOAEL de 10 ppm a été déterminé. D'autres effets comme une baisse de poids des rats, une mortalité, des modifications hématologiques, des atteintes neurologiques etc. ont été observées à des doses plus élevées. Cette étude a été jugée recevable par l'Agence Californienne.

A noter que chez l'animal, contrairement à ce qui a été rapporté dans une étude chez l'homme (cf ci-dessus), une immunosuppression est décrite chez plusieurs espèces après une exposition subchronique au lindane par voie orale (LOAEL : 0,012 mg/kg/j)

■ Effets immunologiques

Les effets immunomodulateurs du γ -HCH ont été explorés chez des souris femelles qui ont été exposées pendant 24 semaines *via* l'alimentation à 3 doses de γ -HCH (98% de pureté) : 0,012, 0,12 et 1,2 mg/kg (Meera *et al.*, 1992). Des animaux ont été sacrifiés à 4, 12 et 24 semaines (n=6 par dose/ par temps de sacrifice) et des examens histologiques des organes immunitaires ont été réalisés. Les résultats observés sont une stimulation puis une diminution de la fonction immunitaire à médiation cellulaire et humorale. Des effets immunosuppresseurs significatifs et dose-dépendants sont ainsi observés après 12 semaines, mis en évidence à partir de modifications de plusieurs paramètres : immunité cellulaire ou humorale, lymphocyte T-dépendante ou non. La dose la plus faible (0,012 mg/kg/j) n'est pas une NOAEL mais une LOAEL même si au vu de la relation dose-effet, le NOAEL n'est certainement pas très loin. Cette étude a servi au RIVM et à l'ATSDR pour dériver en 2001 et 2005 respectivement une VTR chronique pour le γ -HCH.

Génotoxicité

Une revue des conclusions des principaux organismes qui se sont prononcés sur la génotoxicité de l'HCH ne permet pas de conclure de manière franche et les arguments sur lesquels ils se sont prononcés ne sont pas détaillés. Les positionnements de chacun des organismes sont repris ci-dessous :

- ATSDR - 2005 : « The available genotoxicity data indicate that γ -HCH and other individual HCH isomers have some genotoxic potential, but the evidence for this is not conclusive ».
- RIVM (2001) – (VTR à seuil) : « There are no indication for α -HCH being mutagenic. Carcinogenicity studies revealed equivocal results (...). Further research indicate that the α -HCH induced tumorigenicity has a non-genotoxic mechanism (...).
- RIVM (Sloof, 1988) : « HCH cannot be qualified as an initiating carcinogen (...) γ -HCH is considered a mitotic poison inducing C-mitosis, polyploidie and chromosome aberrations ».
- US-EPA (1993) (VTR sans seuil) : « No data on the genetic toxicology of α -HCH are available. α -HCH produces carcinogenetic effects similar to that of t-HCH, which is 65% α -HCH. Shulte-Hermann and Parzefall (1981) reported that α -HCH may promote carcinogenic lesions initiated by diéthylnitrosamine.
- Union Européenne, 2004 : Le lindane, après examen, n'a pas été classé génotoxique par l'union européenne (CE, 2004).

Chez l'homme, il n'a pas été observé d'augmentation de la fréquence d'aberrations chromosomiques chez des travailleurs exposés par inhalation au γ -HCH lors de la manipulation de pesticides 8h/j pendant au moins 6 mois.

Les données de **génotoxicité animale** (augmentation de la fréquence de polyploïdie, induction de mutations dominantes létales ou clastogénicité) indiquent que les isomères de l'HCH pourraient avoir un potentiel génotoxique. Ce potentiel pourrait être lié à la présence d'un métabolite toxique, le pentachlorocyclohexène.

Données présentées dans l'ATSDR comme étant des résultats d'études *in vivo* :

espèces	exposition	isomères	effets	résultats	référence
homme lymphocytes		γ	aberrations chromosomiques	-	Kiraly <i>et al.</i> , 1979
homme hépatocytes		α	fragmentation ADN	+	Mattioli <i>et al.</i> , 1996
hamster moelle osseuse		γ	aberrations chromosomiques	-	Dzwonkowska and Hubner, 1986
rat moelle osseuse		β	aberrations chromosomiques	+	Shimazu <i>et al.</i> , 1972
rat culture primaire		α	fragmentation ADN	+	Mattioli <i>et al.</i> , 1996
souris cellules germinales	orale	HCH-t	étude du dominant létal	+	Lakkad <i>et al.</i> , 1982
Souris		γ	micronoyau	-	Jenssen and Ramel, 1980
souris moelle osseuse	orale : 1,6 mg/kg/j ; 7j	γ	aberrations chromosomiques	+	Kumar <i>et al.</i> , 1995
souris foie		α/ γ	liaison à l'ADN	faiblement +	Iverson <i>et al.</i> , 1984
souris hépatocytes		α	fragmentation ADN	-	Mattioli <i>et al.</i> , 1996
rat foie	orale	α	modifications mitotiques	+	Hitachi <i>et al.</i> , 1975

Remarques : l'étude de Mattioli (1996) semble plutôt être une étude *in vitro* qu'*in vivo*. En effet, dans cette étude, des cellules de cultures primaires d'hépatocytes de rats, de souris et d'hommes ont été exposées pendant 20h à des concentrations d'alpha-HCH allant de 0,056 à 0,32 mM. Les résultats indiquent que l'alpha-HCH induit une augmentation de la fréquence de cassures simple brin de l'ADN modeste mais statistiquement significative aux 2 doses les plus fortes dans les hépatocytes de rats et d'hommes (en absence de cytotoxicité) mais n'induit pas de réparation de l'ADN dans les 3 espèces. Ces cassures de l'ADN pourraient être dues à un métabolite réactif étant donné qu'un inhibiteur du métabolisme diminue l'apparition de ces lésions de l'ADN. D'autres hypothèses comme la formation d'espèces réactives de l'oxygène ou d'intercalation au niveau de l'ADN sont également formulées même si ces hypothèses ne sont pas étayées par des données expérimentales. Concernant l'absence de réparation de l'ADN mise en évidence par cette étude, les auteurs indiquent que la technique mise en œuvre pour détecter ces réparations (autoradiographie) est peut être adaptée aux réparations suite à des lésions plus importantes de l'ADN (qui touchent plusieurs dizaines de paires de base « long patch test repair » induites par exemple par les UV) mais pas pour des lésions n'impliquant que quelques nucléotides (« short patch test repair »). **En conclusion, cette étude met en évidence des atteintes de l'ADN de l'α-HCH sur les cellules du foie, qui est considéré comme la cible des effets cancérigènes de l'α-HCH. Les auteurs concluent qu'en plus d'exercer un effet promoteur de tumeur, l'α-HCH**

pourrait être un génotoxique faible mais qu'au vu des doses d'exposition de la population générale, le risque devrait être faible ; néanmoins en milieu professionnel, les auteurs recommandent de conduire une évaluation spécifique.

Données présentées dans l'ATSDR comme étant des résultats d'études *in vitro* :

espèces	isomères	effets	Résultats avec/sans activation	référence
Sal. Typhi	γ	mutation génique	-/-	Moriya <i>et al.</i> , 1983
E. Coli	γ	mutation génique	NT/-	Nagy <i>et al.</i> , 1975
E. Coli	γ	mutation génique	-/-	Moriya <i>et al.</i> , 1983
homme fibroblastes SV -40	γ	synthèse non programmée de l'ADN	-/-	Ahmed <i>et al.</i> , 1977
homme lympho périphérique	γ	synthèse non programmée de l'ADN	NT/-	Rocchi <i>et al.</i> , 1980
homme carcinome mammaire MCF-7	γ	micronoyau	NT/+	Kalantzi <i>et al.</i> , 2004
homme carcinome prostate PC-3	γ	micronoyau	NT/+	Kalantzi <i>et al.</i> , 2004
homme carcinome mammaire MCF-7	γ	dommages à l'ADN	NT/-	Kalantzi <i>et al.</i> , 2004
homme carcinome prostate PC-3	γ	dommages à l'ADN	NT/-	Kalantzi <i>et al.</i> , 2004
homme lympho périphérique	HCH-t	échanges de chromatides sœur	NT/+	Rupa <i>et al.</i> , 1989
homme lympho périphérique	HCH-t	aberrations chromosomiques	NT/+	Rupa <i>et al.</i> , 1989
hamster chinois CHL	γ	aberrations chromosomiques	NT/(+)	Ishidate et Odoshima, 1977
hamster chinois CHL	γ	aberrations chromosomiques	NT/-	NTP, 1984
hamster chinois CHL	γ	échanges de chromatides sœur	NT/-	NTP, 1984
hamster chinois CHL	HCH-t	aberrations chromosomiques	-/-	Murli, 1990
rat hépatocytes primaires	HCH-t	synthèse non programmée de l'ADN	(+)/NT	Cifone, 1990

Assez peu de données de génotoxicité ont été générées à partir de l'isomère alpha, le lindane étant le plus fréquemment testé. Deux études seulement ont investigué l'isomère alpha (Mattioli, 1996 et Iverson, 1984).

Dans l'étude d'Iverson *et al.*, la capacité de liaison des isomères α et γ -HCH à l'ADN, à l'ARN ou à des protéines du foie a été étudiée *in vitro* et *in vivo* après administration de 25 mg/kg de α -HCH ou de γ -HCH par voie intra-péritonéale. Les auteurs montrent que l'isomère alpha ne se lie pas à l'ADN et le gamma que très faiblement ce qui est en faveur d'une absence d'effets génotoxiques (pour leurs éventuels métabolites également); par contre ils se lient aux protéines (l'isomère gamma se lie plus que l' α -HCH) ce qui va dans le sens d'un métabolisme de l'isomère γ supérieur à l' α -HCH. Les auteurs concluent que cette étude confirme l'absence d'un mécanisme génotoxique pour expliquer la cancérogénicité de l' α -HCH.

Concernant la **génotoxicité** du β -HCH, il y a peu de données disponibles. Une seule étude (*in vivo*) conduit selon l'ATSDR à un test d'aberrations chromosomiques positif (Shimazu *et al.*, 1972). Cette étude se limite toutefois à un résumé de congrès de 1976 de 10 lignes avec uniquement les conclusions.

Effets cancérogènes

Classification

Le lindane a été examiné mais n'a pas été classé par l'union européenne (CE, 2004).

Le mélange d'isomères α -, β -, γ - :

Les HCH sont classés par l'IARC en 2003 en groupe 2B : le mélange pourrait être cancérogène pour l'homme, à la suite d'une première évaluation en 1987 qui avait conclu que les preuves en faveur d'un effet cancérogène chez l'homme pour tous les isomères de l'HCH n'étaient pas suffisantes. Aucun autre organisme n'a proposé de classification pour le mélange d'HCH.

L'**US EPA** a classé l'HCHt, probablement cancérogènes pour l'homme.

L' α -HCH :

- n'est pas classé cancérogène par l'UE
- l'IARC a classé 2B (cancérogène possible pour l'homme) le mélange α , β , et γ -HCH
- l'US-EPA l'a classé 2B (cancérogène probable) comme l'HCH technique

Le β -HCH :

- n'est pas classé cancérogène par l'UE
- l'IARC a classé 2B (cancérogène possible pour l'homme) le mélange α , β , et γ -HCH
- l'US-EPA l'a classé C (cancérogène possible)

Le γ -HCH :

- n'est pas classé cancérogène par l'UE
- l'IARC a classé 2B (cancérogène possible pour l'homme) le mélange α , β , et γ -HCH
- l'US-EPA ne l'a pas classé en raison de l'insuffisance de données

■ Chez l'homme

Plusieurs études de cas chez l'homme ont suggéré l'existence d'une association possible entre les isomères de l'HCH dont le β -HCH et le γ -HCH et des leucémies, anémies aplasiques, cancers du foie, sarcomes des tissus mous et cancers du poumon. Toutefois, les expositions étant mal documentées (niveaux d'exposition et co-exposition à d'autres pesticides possibles), ce lien n'a pas été confirmé.

Des études ayant exploré le lien entre HCH et **cancer du sein** ont conduit à des résultats contradictoires : positifs dans l'étude de Mathur *et al.*, 2002 avec les isomères α -, β -, et γ -HCH chez des femmes indiennes, également exposées à d'autres pesticides organochlorés (dichlorodiphényltrichloroéthane -DDT par exemple), négatifs dans d'autres études sur des

femmes exposées au β -HCH au Mexique (Lopez-Carillo *et al.*, 2002), en Norvège (Ward *et al.*, 2000) ou au Danemark (Hoyer *et al.*, 1998) ; dans cette étude aucun lien avec une exposition au γ -HCH n'a été montré. Aucun lien entre **le cancer de l'endomètre** et une exposition au β -HCH n'a été mis en évidence sur une population de 90 femmes aux USA (Sturgeon *et al.*, 1998).

■ Chez l'animal

Concernant les effets cancérogènes chez l'animal, il semble, au vu des études disponibles, que l'isomère alpha soit responsable des cancers observés après exposition à de l'HCH-t.

Aucune étude de cancérogenèse par inhalation chez l'animal n'a été publiée.

Les isomères α -, β - et γ -HCH et le HCH-t ont des effets cancérogènes hépatiques chez le rat (moins sensible que la souris) et la souris (avec une sensibilité différente selon les souches). Dans certaines études, le foie était le seul organe examiné.

Munir *et al.* (1983) ont montré une augmentation de l'incidence de tumeurs hépatiques bénignes et de carcinomes hépatiques chez des souris mâle (swiss) exposées au HCH-t par l'alimentation à des doses de 0, 125, 250 ou 500 ppm. Cette augmentation était dose-dépendante et durée de traitement dépendante. Cette étude a été retenue par l'US-EPA pour dériver une VTR. Aucun effet cancérogène n'a été observé par cette équipe avec le HCH-t à la dose de 500 ppm chez des rats (wistar) ou des hamsters après 30 mois de traitement.

HCH-t ppm	HCH-t mg/kg/j	Eq homme	Tumeurs hépatiques
0	0	0	2/22
125	16,25	0,299	8/20
250	32,5	0,598	12/12

Dans l'étude de Kashyap *et al.* (1979), les souris (swiss) ont été exposées pendant 80 semaines au HCHt soit par ingestion (0 et 100 mg/kg soit 13mg/kg/j), soit par gavage (10 mg/kg/j) soit par application topique à la dose de 0,25 mg dans 0,1 mg d'huile d'olive. Une augmentation significative des carcinomes hépatiques et des tumeurs lymphoréticulaires de type B a été observée chez les souris exposées par voie orale au HCHt (*via* l'alimentation ou par gavage).

HCH-t	sexe	an/groupe	Tumeurs hépatiques	Total tumeurs
Contrôle	mâles	25	4	9
	femelles	26	1	5
13 mg/kg/j (alimentation)	mâles	23	16	22
	femelles	25	9	21
10 mg/kg/j (gavage)	mâles	26	12	17
	femelles	28	7	16
0.25 mg dans 0.1 mg d'huile d'olive (voie cutanée)	mâles	25	5	11
	femelles	18	3	7

Dans l'étude de Hanada *et al.* (1973), des souris mâles et femelles (n=10-11/groupe) ont été exposées par voie orale (alimentation) pendant 32 semaines à de l'HCHt et aux isomères α -, β -, et

γ -HCH aux doses de 100, 300 et 600 mg/kg (soit 13, 39 et 78 mg/kg/j) suivi par 6 semaines sans exposition. Une incidence accrue d'hépatomes a été observée chez les souris traitées au HCHt ou avec l'isomère α .

HCH	sexe	13 mg/kg	39 mg/kg	78 mg/kg
α -HCH	mâles	1/8	7/7	7/7
	femelles	0/8	2/3	6/8
β -HCH	mâles	0/9	0/8	0/8
	femelles	0/8	0/8	0/4
γ -HCH	mâles	0/10	0/9	3/4
	femelles	0/8	0/7	1/3
HCH-t	mâles	0/10	4/4	4/4
	femelles	0/8	3/5	5/5

Ito et al., 1973a ont exposé des souris mâles et femelles (souche ddy) pendant 24 semaines *via* l'alimentation à des doses d' α -HCH de 100, 250 et 500 ppm (soit 13, 37,5 et 65 mg/kg/j). Des nodules hépatiques et carcinomes hépatocellulaires ont été rapportés (incidence des tumeurs 0/20 dans le groupe témoin, 0/20 à la première dose, 30/38 et 20/20 aux doses les plus élevées). Par contre aucune tumeur n'a été observée avec les isomères β -HCH, γ -HCH ou δ -HCH (jusqu'à 500 ppm soit 65 mg/kg/j). De même, les animaux ayant reçu un mélange de 100 ppm d' α -HCH (13 mg/kg/j) et des autres isomères de l'HCH n'ont pas montré de tumeurs hépatiques. Selon les auteurs, ces résultats permettent de montrer l'absence d'actions synergiques entre les isomères α et β , α et γ et α et δ -HCH.

Dans une autre étude, **Ito et al., 1973b**, des souris dd ont reçu du PCB, du α , β , ou γ -HCH seuls (50, 100 ou 250 ppm) ou, en vue d'étudier l'effet promoteur du PCB, les souris ont été exposées d'abord aux isomères de l'HCH (50, 100 ou 250 ppm) puis ensuite à du PCB (250 ppm). Parmi les souris exposées uniquement à l'HCH, seul le groupe traité avec l' α -HCH a montré des nodules hyperplasiques et des carcinomes hépatocellulaires à 250 ppm. Les groupes traités avec l'isomère α - à 50 ou 100 ppm ou avec l'isomère β - à 100 et 250 ppm ont développé des tumeurs (pas de tumeur observée dans le groupe traité avec le γ -HCH) après avoir été exposés aux PCB (250 ppm). Les auteurs concluent que les PCB peuvent induire des tumeurs induites par les isomères alpha ou bêta de l'HCH.

Dans une autre étude, **Ito et al., 1976**, des souris ddy ont été traitées avec l'isomère α -HCH *via* l'alimentation à la dose de 500 ppm pendant 16, 20, 24 ou 36 semaines suivie d'une période sans traitement de 4, 8, 12, 16, 24 ou 36 semaines. L'incidence des tumeurs du foie augmente avec l'exposition au α -HCH mais pendant la période après traitement, certaines tumeurs régressent. A 24 semaines de traitement la plupart des tumeurs sont des nodules hyperplasiques alors qu'au-delà de 60 semaines, les tumeurs sont représentées par des carcinomes hépatocellulaires. Les résultats suggèrent que les nodules hyperplasiques peuvent être réversibles (mais tous ne le sont pas) alors que les carcinomes hépatocellulaires ne le sont pas.

Schulte-Hermann (1981) ont exposé par gavage des rates Wistar à l' α -HCH 200 mg/kg toutes les 2 semaines et 420 mg/kg toutes les 3 semaines et *via* l'alimentation à la dose journalière de 20 mg/kg/j. Des groupes de rates ont également reçu un agent initiateur : la diethylnitrosamine avant l' α -HCH de manière à étudier l'effet promoteur de ce dernier. Les auteurs ont ainsi mis en évidence des modifications néoplasiques du foie des animaux traités (également rapportés à une moindre incidence dans le groupe témoin), ainsi que des carcinomes hépatocellulaires. Une

augmentation de l'incidence de carcinomes hépatocellulaires a été observée dans le groupe ayant reçu les 2 substances par rapport aux rats exposés uniquement à la diéthylnitrosamine. Selon les auteurs, ces résultats sont plutôt en faveur d'un effet promoteur de tumeurs de l' α -HCH. Les auteurs indiquent également que les études de cancérogenèse « classique » en faveur d'un effet cancérogène initiateur de l' α -HCH pourraient être erronées si un suivi des tumeurs spontanées chez les animaux contrôle n'a pas été fait ou si les contrôles n'ont pas été suivis suffisamment longtemps pour voir apparaître des tumeurs spontanées. Toujours selon ces auteurs, ces remarques sont également valables pour les autres isomères β et γ -HCH ainsi que pour la dieldrine et d'autres composés.

D'autres études chez la souris (Nagasaki *et al.*, 1975 ; Hanada *et al.*, 1973 Goto *et al.*, 1972) ont montré l'apparition de tumeurs chez des souris exposées par voie orale à l' α -HCH.

Wolff *et al.* (1987) ont observés des effets cancérogènes avec le γ -HCH sur différentes lignées de souris. Différents niveaux de réponse peuvent être expliqués par une variabilité génétique. Par ailleurs, une augmentation de l'incidence des tumeurs chez des souris obèses peut être due à une bioaccumulation du γ -HCH (cf-tableau).

γ -HCH	Tumeurs pulmonaires	Tumeurs hépatiques
Contrôle	4/95	8/93
160 ppm (21 mg/kg/j)	18/95	33/94

Thorpe et Walker (1973) ont montré une augmentation de l'incidence des tumeurs hépatiques chez des souris CF1 mâles après ingestion pendant 110 semaines de 400 ppm de γ -HCH soit une dose rapportée de 52 mg/kg/j (US-EPA, 1988). Dans cette étude l'incidence des tumeurs hépatiques dans le groupe contrôle était de 11/45, de 28/29 dans le groupe traité au γ -HCH (400 ppm) et de 24/30 dans le groupe traité au β -HCH (200 ppm). La nature histologique des lésions observées est discutée dans cet article (hyperplasie hépatique versus lésions tumorales). La pertinence de classer ces composés cancérogènes sur la base d'une augmentation de l'incidence de tumeurs hépatiques est discutée par les auteurs. **Cette étude a toutefois servi à l'US-EPA pour dériver 1993 une VTR chronique sans seuil pour le β -HCH.**

Les études les plus récentes montrent des résultats équivoques. Une augmentation non statistiquement significative des tumeurs endocrines, de la thyroïde, de l'hypophyse, des glandes surrénales ou des ovaires est observée chez le rat Wistar exposé par voie orale pendant 104 semaines (0,07 à 32 mg/kg/j dans la nourriture ; **Amyes, 1990**). Des tumeurs hépatiques malignes sont également été observées chez des souris issues d'une souche connue pour sa prédisposition à ce type de tumeurs.

Effets sur la reproduction et le développement

■ Classification

Le lindane a été examiné mais n'a pas été classé reprotoxique par l'union européenne (CE, 2004).

■ Chez l'homme

Peu d'études ont cherché à identifier les effets des HCH sur la fonction de reproduction et le développement chez l'homme lors d'une exposition au lindane par voie orale.

Deux études épidémiologiques (Saxena *et al.*, 1980 ; Wassermann *et al.*, 1982) ont trouvé des concentrations élevées de lindane chez les femmes qui développent un travail précoce (concentration 3 fois plus élevée que dans la population générale dans l'étude de Saxena *et al.*, 1980). Une étude cas-témoin de Pines *et al.*, (1987) chez des sujets israéliens mâles retrouve la présence de taux élevés de lindane chez les sujets stériles.

■ Chez l'animal

Les études animales sur la reproduction montrent des effets histologiques au niveau des testicules et de l'utérus chez le rat et le lapin pour **l'ensemble des HCH** pour des expositions minimales de l'ordre de 0,8 à 1 mg/kg/j pendant 3 mois par voie orale.

Des diminutions de la fertilité ont également été observées dans diverses études après exposition au **lindane** par voie orale ; elles sont liées à une mortalité embryonnaire post-implantatoire.

Des expositions orales au lindane à de faibles doses correspondant à celles rencontrées dans les végétaux contaminés (80-250 µg/kg) ou dans l'eau de boisson contaminée (0,02 µg/L) ont été étudiés chez le rat (Pages *et al.*, 2000). Les rats ont été exposés *in utero*, pendant la lactation ou pendant 12 semaines après le sevrage. Des ralentissements de croissance ont été observés. Parmi les animaux exposés à la dose la plus forte (6,8 µM dans l'eau de boisson, un seul rat contaminé *in utero* ou pendant la lactation présente une diminution significative du poids corporel. Le nombre de spermatozoïdes est diminué, le niveau de mobilité est abaissé à environ 40% et les niveaux de testostérone sont également diminués.

Dans une étude de reprotoxicité du lindane chez le rat, les mères ont été traitées par gavage à la dose de 6 mg/kg au 9^{ème} ou au 14^{ème} jour de lactation ou à la dose de 1 mg/kg/j du 9^{ème} au 14^{ème} jour (Dalsenter *et al.*, 1997). La fertilité des rats mâles issus de cette première génération a ensuite été suivie pendant 65 jours (puberté) ou 140 jours (adulte). Des effets allant dans le sens d'une diminution de la fonction testiculaire ont été observés dans tous les groupes traités sans pour autant qu'un retentissement sur la fertilité n'ait été mis en évidence. Un LOAEL de 1 µg/kg/j a été retenu ; les effets sont considérés comme ayant un faible impact sur la reproduction. Un facteur de 300 (3 x 10 x 10) a été appliqué pour tenir compte de l'utilisation d'un LOAEL plutôt que d'un NOAEL, de la transposition inter-espèces et de la variabilité intra-espèce. Cette étude a été retenue par l'ATSDR en 2005 pour dériver une VTR pour une exposition aigue de 3 µg/kg/j.

■ Marqueurs d'une perturbation endocrinienne

La question d'une éventuelle altération des fonctions endocriniennes par les molécules organochlorées est également soulevée. La mise en évidence de propriétés œstrogéniques ou anti-œstrogéniques pour le lindane rend possible son implication dans différents effets sanitaires liés à une perturbation de l'équilibre hormonal chez l'homme ou chez la femme (Cocco, 2002). Le lindane se lie *in vitro* aux récepteurs androgéniques du rat inhibant ainsi la liaison de la [3H]5-dihydrotestostérone (DHT). Par ailleurs, l'incubation de cellules cancéreuses humaines (MCF-7) en présence de β-HCH produit des effets similaires à ceux engendrés par l'estradiol (augmentation de la concentration des récepteurs à la progestérone dans le cytosol, redistribution des récepteurs aux œstrogènes du cytosol au noyau).

Des effets anti-œstrogéniques ont été rapportés chez la ratte après une exposition au lindane par voie orale à une dose de 10 mg/kg/j pendant 15 semaines.

Valeurs toxicologiques de référence³

Seuls les isomères α , β et γ -HCH ont été étudiés par les principaux organismes consultés et disposent de VTR validées.

Dans le cadre de l'étude de Chenôve, les 3 voies d'exposition (orale, inhalation, cutanée) sont à prendre en compte. Il n'existe actuellement pas de VTR **cutanée** proposée par les organismes consultés pour le HCH. Aucune méthode de construction de VTR n'a été élaborée pour cette voie.

■ HCH technique

■ US EPA (1993)

Pour le HCH technique (mélange d'isomères), un excès de risque unitaire (ERU) **par voie orale** a été proposé par l'US EPA (1983), sur la base d'une étude de **cancérogénèse** chez la souris mâle (exposée par la nourriture), ayant mis en évidence des cancers hépatiques. Un modèle LMS (multi-étapes linéarisé) a été ajusté sur les données expérimentales en tenant compte du rapport des surfaces corporelles souris/homme comme ajustement allométrique. La pente de la droite est de $1,8 \text{ (mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1})^{-1}$.

A partir de ces éléments, l'US EPA a proposé un **ERU par inhalation** basé sur un individu de 70 kg, respirant 20 m^3 d'air par jour (adulte « moyen »), de $5,1.10^{-4} \text{ (}\mu\text{g.m}^{-3}\text{)}^{-1}$.

Les limites relevées par l'US-EPA sont le faible nombre d'animaux traités et la gamme de doses testées relativement étroite.

■ OEHHA (2002)

L'OEHHA a proposé un ERU **par inhalation** de $1,1.10^{-3} \text{ (}\mu\text{g.m}^{-3}\text{)}^{-1}$, sur la base de deux études chez la souris exposée **oralement**, ayant mis en évidence des cancers hépatiques (1973 et 1979, études différentes de l'US EPA). Seules les données obtenues chez les mâles ont été exploitées pour la modélisation. Pour construire cet ERU, un modèle LMS a été ajusté aux données de concentrations dans la nourriture. Un facteur de sécurité a été calculé en tenant compte d'un coefficient allométrique basé sur les surfaces corporelles souris/homme. Un ajustement au temps a été fait pour tenir compte de la durée des études. A partir de la relation linéaire identifiée, la pente de $4 \text{ (mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1})^{-1}$ a été retenue (CDHS- OEHHA, 1988).

Sur la base d'un poids de 70 kg et d'un volume respiré de 20 m^3 par jour (adulte « moyen »), l'ERU par inhalation a été calculé.

■ α -HCH

■ US-EPA (1993)

Un ERU par voie orale de $1,8.10^{-4} \text{ (}\mu\text{g/L)}^{-1}$ a été proposé pour l' α -HCH par l'US-EPA, construits selon les mêmes hypothèses que celles retenues pour l'ERU de l'HCH technique (LMS, transposition à l'homme, la pente calculée par voie orale est : Oral Slope facteur $\text{SF}^* = 6,3 \text{ (mg/kg/j)}^{-1}$).

Cet ERU est fondé sur l'étude de Ito (1973) réalisée chez des souris mâle et qui a conduit à la mise en évidence de cancers hépatiques, après une exposition orale par la nourriture.

³ Une valeur toxicologique de référence (VTR) est établie à partir de la relation entre une dose externe d'exposition à une substance dangereuse et la survenue d'un effet néfaste. Les VTR proviennent de différents organismes dont la notoriété internationale est variable

* SF : Slope factor

L'US-EPA a effectué une transposition de la voie orale à l'**inhalation** ; à titre informatif, l'US EPA propose 3 concentrations dans l'air pour 3 excès de risque vie entière donnés :

10^{-4} (soit un cas de cancer pour 10 000 exposés) à la concentration de $6 \cdot 10^{-2} \mu\text{g} \cdot \text{m}^3$

10^{-5} (soit un cas de cancer pour 100 000 exposés) à la concentration de $6 \cdot 10^{-3} \mu\text{g} \cdot \text{m}^3$

10^{-6} (soit un cas de cancer pour 1000 000 exposés) à la concentration de $6 \cdot 10^{-4} \mu\text{g} \cdot \text{m}^3$

■ ATSDR (2005)

Un MRL chronique de $8 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$ basé sur des effets hépatiques (atrophie, dégénérescence des hépatocytes) chez le rat (NOAEL à $0,8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$ et LOAEL à $3,5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$) exposé par la nourriture pendant 107 semaines a été proposé (Fitzhugh, 1950. Un facteur d'incertitude de 100 a été appliqué au NOAEL (UF_H et UF_A)).

■ RIVM (1991 et 2000)

Une VTR de $1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$ a été construite sur la base d'une étude par voie orale de 90 jours chez le rat (Slooff and Matthijsen, 1988, étude en néerlandais non publiée) ayant déterminé un LOAEL de $0,5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$ pour des changements hépatiques et une leucocytopenie et un NOAEL de $0,1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$. L'étude source de Sloof *et al.* est citée dans le document du RIVM sans référence. Un facteur global de 100 a été utilisé.

Etant donné qu'il existe une étude par inhalation assez ancienne pour le γ -HCH, le RIVM a considéré que cette étude était également pertinente à prendre en compte pour construire une **VTR respiratoire pour l'isomère alpha** (cependant, notons que la VTR du lindane n'a pas été construite sur la base de cette étude car elle a été ré-évaluée en même temps que la VTR orale, qui était beaucoup plus faible. Aucune ré-évaluation n'a été faite pour l'isomère alpha) : un NOAEL de $0,1 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-3}$ a été identifié dans une étude de 90 jours chez le rat exposé au γ -HCH (Slooff and Matthijsen, 1988, étude en néerlandais non publiée). Les effets étaient une hépato et une néphrotoxicité. Après avoir corrigé le NOAEL sur la base d'une exposition continue (*6/24), un NOAEL ajusté de $25 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$ et un UF de 100 a conduit à la VTR de **$0,25 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$** .

La VTR n'a pas été changée depuis 1991 car aucune donnée nouvelle n'est venue infirmer les VTR produites à cette époque.

■ Bêta -HCH

■ US-EPA (1993)

Un ERU par voie orale de $5,3 \cdot 10^{-5} (\mu\text{g}/\text{L})^{-1}$ a été proposé pour le β -HCH par l'US-EPA, construits selon les mêmes hypothèses que celles retenues pour l'ERU de l'HCH technique (LMS, transposition à l'homme, transposition de voie). Cet ERU est fondé sur l'étude de Thorpe and Walker (1973) réalisée chez des souris mâle et qui a conduit à la mise en évidence de cancers hépatiques, après une exposition orale par la nourriture.

■ RIVM (1991 et 2000)

Une VTR de **$0,02 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$** a été construite sur la base d'une infertilité chez le rat pour des expositions supérieures à $0,02 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$, valeur retenue comme NOAEL selon une étude en néerlandais non publiée (Sloof and Matthijsen, 1988). La construction de cette VTR est bien détaillée par le RIVM. Les effets critiques retenus par le RIVM ne rejoignent pas les éléments vus jusqu'à présent sur la toxicité de ce composé. L'étude source de Sloof *et al.* est citée dans le document du RIVM sans référence. Un UF de 1000 a été utilisé, mais aucune autre indication n'est donnée sur la construction de cette VTR.

La VTR n'a pas été changée depuis 1991 car aucune donnée nouvelle n'est venue infirmer les VTR produites à cette époque.

- *ATSDR (2005)*

Un MRL intermédiaire de **0,6 µg.kg⁻¹.j⁻¹** basé sur des effets hépatiques dans une étude de 13 semaines chez le rat (Van Velsen *et al.*, 1986). Seul un LOAEL a été déterminé à 0,18 mg/kg/j et un UF global de 300 a été appliqué (UFL, UFA, UFH avec une valeur de 3 pour l'UFL car l'effet hépatique est considéré comme modéré = prolifération du réticulum endoplasmique, hypertrophie des hépatocytes, hyalinisation des cellules centrilobulaires, augmentation du poids du foie...).

- **γ-HCH**

- *US-EPA (1988)*

L'US-EPA propose pour le lindane une **VTR orale chronique** de **3.10⁻⁴ mg.kg⁻¹.j⁻¹**, fondée sur un NOAEL de 0,33 mg.kg⁻¹.j⁻¹ issu d'une étude subchronique **non publiée** (et non disponible) ayant mis en évidence une toxicité hépatique et rénale et un UF de 1000 (UFS, UFA, UFH) (Zeocon Corp, 1983). Dans cette étude, des rats ont été exposés au γ-HCH pendant 12 semaines par voie orale *via* l'alimentation à différentes doses (0 – 0,2 - 0,8 - 4 – 20 et 100 ppm ; 20 rats/doses). A 12 semaines 15 animaux par groupes sont sacrifiés, les 5 autres servant à évaluer la réversibilité des effets sur 6 semaines. Aucun effet sur la mortalité, les paramètres hématologiques, cliniques et urinaires n'a été observé dans les groupes traités. Une hypertrophie hépatique, une dégénérescence tubulaire et rénale, une néphrite interstitielle, une distension tubulaire et des dépôts hyalins ont été relevés à 20 et 100 ppm. Le NOAEL est de 4 ppm (0,29 mg/kg/j pour les mâles et 0,33 mg/kg/j pour les femelles).

- *RIVM (2001)*

Le RIVM a ré-évalué en 2001 la VTR orale du lindane sur la base de l'étude de Meera *et al.*, 1992, également reprise par l'ATSDR en 2005. A partir du LOAEL de 0,012 mg/kg/j, un UF de 300 a été utilisé (UFL de 3 considéré comme suffisant compte tenu des effets), pour conduire à une VTR de **0,04 µg.kg⁻¹.j⁻¹**.

Compte tenu de cette ré-évaluation, le RIVM a également proposé une **VTR par inhalation** pour le lindane, en proposant une transposition de voie. En posant l'hypothèse que le composé est bien absorbé par les deux voies, que les effets sont les mêmes, et en prenant en compte un individu de 70 kg respirant 20 m³ d'air par jour, le RIVM propose une VTR par inhalation de **0,14 µg.m⁻³**.

- *ATSDR (2005)*

Un MRL intermédiaire de **0,01 µg.kg⁻¹.j⁻¹** basé sur les mêmes effets **immunologiques** que précédemment relevés dans l'étude de Meera, 1992 a été proposé. A partir du LOAEL de 0,012 mg/kg/j un UF global de 1000 a été appliqué (UFL, UFA, UFH).

- **δ-HCH** : Aucune VTR n'est disponible.

Bibliographie

Amyes S.J. (1990). Lindane: combined oncogenicity and toxicity study by dietary administration to Wistar rats for 104 weeks".

ATSDR (2005). Toxicological profile for alpha-, bêta-, gamma-, and delta-hexachlorocyclohexane.

Bonvallot N, Dor F (2004). Insecticides organochlorés aux Antilles: identification des dangers et valeurs toxicologiques de référence (VTR).

Catalina P. et al. (1981) Contribution à l'étude des propriétés pathogènes de substances utilisées comme protecteurs du bois : l'exemple du lindane. Arch. Mal. Prof. ; 42 : 331-334

- CDHS- OEHHA (1988) Risk-specific intake levels for the proposition 65 carcinogen technical grade hexachlorocyclohexane. Reproductive and cancer hazard assessment section.
- Cocco P. (2002). On the rumors about the silent spring. Review of the scientific evidence linking occupational and environmental pesticide exposure to endocrine disruption health effects. *Cad Saude Publica*.
- CE Commission Européenne (2004). Directive 04/107/CE du Conseil du 15 décembre 2004. Communauté européenne.
- Dalsenter *et al.* (1997). Reproductive toxicity and toxicokinetics of lindane in the male offspring of rats exposed during lactation. *Human & experimental toxicology*; 16(3),146-153.
- DeJongh J., Blaauboer B-J. (1997). Simulation of lindane kinetics in rats. *Toxicology*; 122, 1-9.
- Fitzhugh OG *et al.* (1950). The chronic toxicities of technical benzene hexachloride and its alpha, bêta and gamma isomers. *J Pharmacol Exp Ther*; 100(1), 59-66.
- Goto *et al.* (1972). Contribution on ecological chemistry. II. Formation of hematoma in mice alter ingesta of HCH isomers in high doses. *Chemosphere*; 6 : 279-282
- Hanada M, Yutani C, Miyaji T (1973). Induction of hepatoma in mice by benzene hexachloride. *Gann = Gan* 64(5), 511-513.
- Hitachi P.M., Yamada K., Takayama S. (1975) Brief communication : Cytologic Changes Induced in Rat Liver Cells by Short-term exposure to chemical substances. *Journal of the National Cancer institute* , 54 (5), 1245-7.
- Hoyer A-P. *et al.* (1998). Organochlorine exposure and risk of breast cancer. *Lancet* 352, 1816-1820.
- INERIS (2005). Lindane - Fiche de données toxicologiques et environnementales.
- INRS (1992). Lindane - Fiche Toxicologique n°81.
- Ito N *et al.* (1976). Reversibility and irreversibility of liver tumors in mice induced by the alpha isomer of 1,2,3,4,5,6-hexachlorocyclohexane. *Cancer Res* 36(7 PT 1), 2227-2234.
- Ito N *et al.* (1973a). Histologic and ultrastructural studies on the hepatocarcinogenicity of benzene hexachloride in mice. *J Natl Cancer Inst* 51(3), 817-826.
- Ito N *et al.* (1973b). Histopathologic studies on liver tumorigenesis induced in mice by technical polychlorinated biphenyls and its promoting effect on liver tumors induced by benzene hexachloride. *J Natl Cancer Inst* 51(5), 1637-1646.
- Iverson F *et al.* (1984). In vivo and in vitro binding of alpha- and gamma-hexachlorocyclohexane to mouse liver macromolecules. *Toxicology Letters* 20(3), 331-335.
- Kashyap SK (1986). Health surveillance and biological monitoring of pesticide formulators in India. *Toxicol Lett* 33(1-3), 107-114.
- Lopez-Carrillo L. *et al.* (2002). Serum levels of beta-hexachlorocyclohexane, hexachlorobenzene and polychlorinated biphenyls and breast cancer in Mexican women. *European journal of cancer prevention* 11 (2), 129-135.
- Mattioli F *et al.* (1996). Genotoxic effects of alpha-hexachlorocyclohexane in primary cultures of rodent and human hepatocytes. *Mutagenesis* 11(1), 79-83.
- Mathur V. *et al.* (2002). Breast cancer incidence and exposure to pesticides among women originating from Jaipur. *Environment international* 28 (5), 331-336
- Meera P *et al.* (1992). Immunomodulatory effects of gamma-HCH (Lindane) in mice. *Immunopharmacol.Immunotoxicol.* 14(1-2), 261-282.
- Munir KM, Soman CS, Bhide SV (1983). Hexachlorocyclohexane-induced tumorigenicity in mice under different experimental conditions. *Tumori* 69(5), 383-386.
- Nagasaki *et al.* (1975). Effect of various factors on induction of liver tumors in animals by the α -isomer of benzene hexachloride. *Gann* 66, 185-191.

- OEHHA (2002). Air Toxic Hot Spots Program Risk Assessment Guidelines. Part II. Technical support document for describing available cancer potency factors. Hexachlorocyclohexane (technical grade) p 325-330
- Pages N. (2000) Hormone disruptive effects of residual doses of lindane in male rats exposed at prenatal and postnatal periods. *Hum Exp Toxicol*; 19 (8):479
- Pines A., 1987. Some organochlorine insecticide and polychlorinated biphenyl blood residues in infertile males in the general Israeli population of the middle 1980's. *Archives of environmental contamination and toxicology* 16, 587-597.
- RIVM (Slooff W., Matthijsen J-C-M.), 1988. Integrated criteria document – hexachlorocyclohexanes. 139 pages.
- RIVM, 2001. Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels. 6 pages. Disponible en ligne
- Sagelsdorff P., Lutz W.K., Schlatter C. (1983) The relevance of covalent binding to mouse liver DNA to the carcinogenic action of hexachlorocyclohexane isomers. *Carcinogenesis*, 4(10),1267-73.
- Saxena M-C. *et al.*, 1980. Role of chlorinated hydrocarbon pesticides in abortions and premature labour. *Toxicology* 17, 323-331.
- Schulte-Hermann R, Parzefall W, 1981. Failure to discriminate initiation from promotion of liver tumors in a long-term study with the phenobarbital-type inducer alpha-hexachlorocyclohexane and the role of sustained stimulation of hepatic growth and monooxygenases. *Cancer Res* 41(10), 4140-4146.
- Shimazu H *et al.*, 1976. Carcinogenicity screening tests on induction of chromosomal aberrations in rat bone marrow cells in vivo [proceedings]. *Mutat Res* 38(5), 347.
- Sturgeon S. *et al.*, 1980. Serum concentrations of organochlorine compounds and endometrial cancer risk (United States). *Cancer Causes Control* 9, 417-424.
- Thorpe E, Walker AI, 1973. The toxicology of dieldrin (HEOD). II. Comparative long-term oral toxicity studies in mice with dieldrin, DDT, phenobarbitone, -BHC and -BHC. *Food Cosmet Toxicol* 11(3), 433-442.
- Van Velsen FL *et al.*, 1986. The subchronic oral toxicity of the bêta-isomer of hexachlorocyclohexane in rats. *Fundam Appl Toxicol* 6(4), 697-712.
- Ward E. *et al.*, 2000. Serum organochlorine levels and breast cancer: a nested case-control study of Norwegian women. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research* 9, 1357-1367.
- Wassermann M. *et al.*, 1982. Premature delivery and organochlorine compounds: polychlorinated biphenyls and some organochlorine insecticides. *Environmental research* 28, 106-112.
- Wolff GL *et al.*, 1987. Tumorigenic responses to lindane in mice: potentiation by a dominant mutation. *Carcinogenesis* 8(12), 1889-1897.

Annexe 4.2.

Chlorophénols

Les chlorophénols étudiés dans cette fiche sont :

- le pentachlorophénol ;
- les isomères du trichlorophénol séparés ou en mélange ;
- les isomères du tétrachlorophénol.

Le chlorophénol et les dichlorophénols n'ont pas été étudiés.

Recherche documentaire

- OSPAR commission 2001
- Etude du national toxicology program (NTP) <http://ntp.niehs.nih.gov/index.cfm>
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) – monographie du PCP septembre 2001, monographie du 2,4,6-TCP, 1990. <http://www.atsdr.cdc.gov/>
- Ineris : Pentachlorophenol – Fiche de données toxicologiques et environnementales, 2005
- US EPA 2000
- Fiche INRS trichlorophénols 2000
- Base HSDB : <http://toxnet.nlm.nih.gov>
- Base IRIS –US EPA : <http://www.epa.gov/iris>
- Base ITER: <http://iter.ctcnet.net>
- Base The Office of Environmental Health Hazard Assessment (OEHHA) http://www.oehha.ca.gov/air/acute_rels/acuterel.html
- Base FURETOX <http://www.furetox.fr/>

Etude du national toxicology program (NTP) <http://ntp.niehs.nih.gov/index.cfm>

Identification des substances

Le pentachlorophénol (PCP) est un composé organochloré utilisé pour l'essentiel comme fongicide dans le traitement du bois, et deux autres formes chimiques peuvent s'y apparenter :

- son sel, le pentachlorophénate de sodium qui est utilisé à des fins analogues, et se dégrade directement en PCP. Contrairement au PCP, il est peu volatil. Il a été utilisé en solution ou en poudre (dans ce cas, il pouvait présenter un risque par inhalation pour le manipulateur) ;
- son ester, ou le laurate de pentachlorophényl qui peut se transformer lentement en PCP. Il est utilisé dans la protection des textiles (OSPAR 1991).

La composition du PCP "technique" est variable car en fonction du procédé de fabrication utilisé, les préparations commerciales de PCP technique pouvait contenir des impuretés (~15 %), parmi lesquelles d'autres chlorophénols (essentiellement les tétrachlorophénols) mais aussi des substances telles que des dibenzo-*p*-dioxines et dibenzofurannes polychlorés (PCDD/F), des polychlorobiphényléther et des hexaschlorobenzène. La plupart des études de toxicologie utilisés par les organismes présentées dans ce document (ATSDR, US EPA ...) ont été réalisées sur du PCP technique qui pouvait donc contenir des impuretés. La toxicité observée pourrait donc en partie être attribuée à ces impuretés.

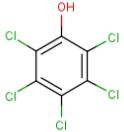
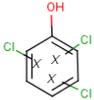
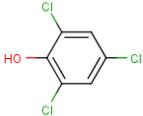
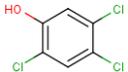
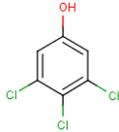
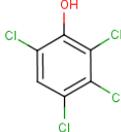
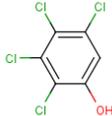
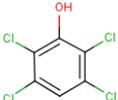
Chez l'Homme, les trois grandes sources d'exposition aux chlorophénols sont les émissions à partir des produits traités, l'eau potable et les aliments ; il est difficile de relier directement la concentration dans l'une des sources à la quantité de PCP présente dans l'organisme.

On estime finalement l'exposition totale chez l'homme par extrapolation à partir des concentrations urinaires de PCP (Meissner et Schweinsberg, 1996; Schulz et Butte, 2007).

Les tétra- et les tri-chlorophénols sont des composés comprenant de nombreux isomères en fonction de la position des atomes de chlore sur le noyau phénolique (tableau). Les techniques de fabrication du pentachlorophénol et du tétrachlorophénol sont semblables.

Ils peuvent également être utilisés comme fongicides, ou comme intermédiaires de synthèse des teintures, pigments ou résines phénoliques. Il est par ailleurs probable que ces dérivés soient pour partie issus de la dégradation du pentachlorophénol, mais également de la biotransformation du pentachlorophénol et de l'hexachlorocyclohexane. Les tétra- et trichlorophénols possèdent également des impuretés de type dioxines qui peuvent avoir un impact sur les résultats des études de toxicité.

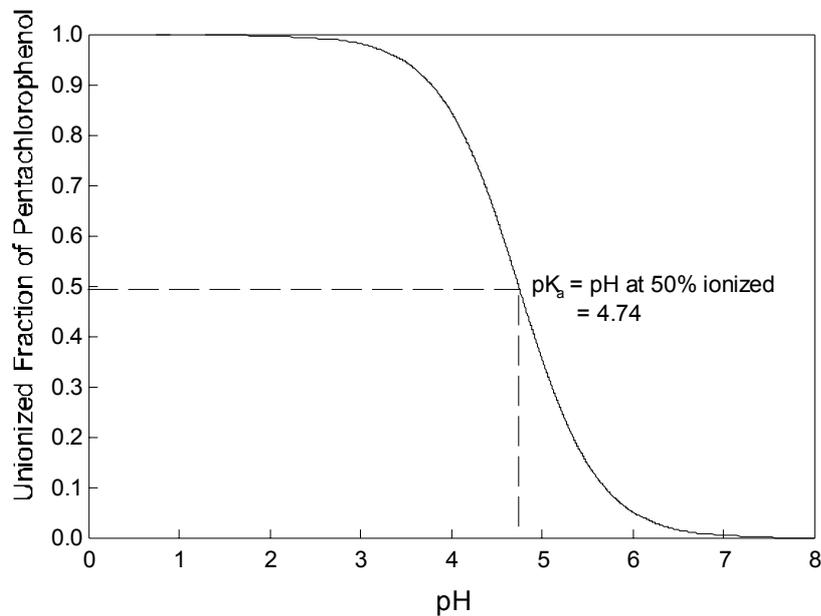
Tableau : Identification des chlorophénols

	Penta-chlorophénol	Trichlorophénols (mélange d'isomères)	2,4,6-trichloro-phénol	2,4,5-trichloro-phénol	3,4,5-trichloro-phénol	2,3,4,6-tétrachloro-phénol	2,3,4,5-tétrachloro-phénol	2,3,5,6-tétrachloro-phénol
Numéro CAS	87-86-5	25167-82-2	88-06-2	95-95-4	609-19-8	58-90-2	4901-51-3 25167-83-3	935-95-5
Synonymes	PCP, 2,3,4,5,6-penta-chlorophénol	ND*	2,4,6-T, Penachlor	1,4,5-TCP, Collunosol	ND*	2,3,4,6-tétrachlorophénate	2,3,4,5-tétrachlorophénate	2,3,5,6-tétrachlorophénate
Formule brute	C ₆ HCl ₅ O	C ₆ H ₃ Cl ₃ O	C ₆ H ₃ Cl ₃ O	C ₆ H ₃ Cl ₃ O	C ₆ H ₃ Cl ₃ O	C ₄ H ₂ Cl ₄ O	C ₄ H ₂ Cl ₄ O	C ₄ H ₂ Cl ₄ O
Formule développée								
Facteurs de conversion	1ppm=11,08 mg.m ⁻³ 1 mg.m ⁻³ =0,09 ppm	1 ppm = 8.076 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0.124 ppm				1 ppm = 9.488 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0.105 ppm;		

Propriétés physico-chimiques

Les données sont rassemblées dans le tableau page suivante.

Le PCP existe sous deux formes, la forme phénolate (anionique) à pH basique, et la forme phénol à pH acide (figure).



Seule la forme non ionisée du PCP est volatile. Les facteurs majeurs influençant la volatilisation du PCP sont la nature du solvant et la température (Ingram *et al.* 1981). Il a été montré qu'une augmentation de température de 20 à 30°C entraînait une volatilisation de PCP 3 à 4 fois plus importante.

Tableau : Propriétés physicochimiques des chlorophénols

Propriétés	Pentachlorophénol	Trichloro-phénols (mélange d'isomères)	2,4,6- trichloro- phénol	2,4,5-trichloro- phénol	3,4,5-trichloro- phénol	2,3,4,6- tétrachloro- phénol	2,3,4,5- tétrachloro- phénol	2,3,5,6- tétrachloro- phénol
Forme physique	cristaux monocliniques incolores, qualité technique = poudre de granules de couleur gris foncé à brun	Forme solide, cristaux ou flocons	Cristaux ou flocons jaunes	Cristaux gris/ aiguilles	Aiguilles	Cristaux ou flocons		
Formulations	poudre mouillable (50%), granules précipités (ou granules) (85-90%), blocs solides 90%, liquide miscible dans l'huile (5%), concentré émulsionnable (40%) (D'après Farm Chemicals Handbook, 1991)	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*
Poids moléculaire	266,34 g.mol ⁻¹	197,44 g.mol ⁻¹	197,45 g.mol ⁻¹	197,45 g.mol ⁻¹	197,45 g.mol ⁻¹	231,98 g.mol ⁻¹		
Point d'ébullition	309-310 °C	252 °C	246 °C	247°C	275°C	150°C	ND*	115°C
Point de fusion	190-191°C (état anhydre), 174°C (état monohydrique)	57°C	69°C	69°C	101°C	70°C	116-117°C	ND*
Pression de vapeur	0,00415 Pa à 25°C 1,1.10 ⁻⁴ mm Hg à 25°C	2,46.10 ⁻³ mm Hg	0,008 mm Hg à 25°C	0,008 mm Hg à 25°C	2,46.10 ⁻³ mm Hg	ND*	ND*	ND*
Densité	1,978 g.ml ⁻¹	1,7 à 25°C	1,4901	1,678 à 25°C	ND*	1.6 à 25°C	1.67 à 25°C	ND*
Solubilité	- dans l'eau (20 °C) : 14 mg/L - dans l'eau (30°C) : 20 mg/L - extrêmement soluble dans les solvants organiques, l'alcool, le benzène, l'éthanol, l'éther diéthylique - légèrement soluble dans l'éther de pétrole froid, le tétrachlorure de carbone, les paraffines	Dans l'eau : 64,5 mg/L à 25°C	Dans l'eau : 800 mg/L à 25°C	Dans l'eau : 120 mg/kg à 25°C	Dans l'eau : 64,5 mg/L à 25°C			
Log Kow	5,01	ND*	3,69	3,72	4,01			
Stabilité (température de sublimation)	54°C	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*

*ND : non déterminé dans HSDB et ChemIDPlus

Toxicocinétique

Le PCP est une molécule apolaire et lipophile ce qui lui permet de traverser facilement les membranes et d'être absorbé au niveau pulmonaire, cutané et digestif.

■ Absorption

Voie orale : Le PCP et sa forme saline sont rapidement absorbés par l'appareil digestif. Braun *et al.* (1979) ont administré à des volontaires sains (n=4) 0,1 mg PCP-Na/kg (le pentachlorophénate de sodium a été choisi en raison de sa plus grande solubilité dans l'eau, à savoir 330 000 mg/L). Le pic de concentration sanguine (0,248µg/ml) a été atteint en 4 h. La demi-vie d'absorption a été estimée à 1,3 h, et celle de l'excrétion urinaire à 33 h. D'autres études sur animaux ont confirmé cette absorption rapide et sont présentées dans le tableau.

Tableau : absorption du PCP chez plusieurs espèces

Espèce	Voie	quantité de pentachlorophénate de sodium dans l'eau	pic	temps	½ vie absorption	½ vie élimination	étude
Homme	orale	0,1 mg PCP-Na/kg	0,248 µg/ml	4 h	1.3 h	33h	Braun <i>et al.</i> (1979)
Singe	orale	10 mg PCP/kg	10 à 30 µg/g plasma	12 à 24 h	3,64h (mâle) 1,81h (femelle)		Braun and Saurehoff (1976)
Rat	orale	2,5 mg PCP/kg	7,3 µg/ml	1,5 à 2 h	0,25 à 1h		Reigner <i>et al.</i> (1991)
Souris	orale	15 mg PCP/kg	28 µg/ml	1,5 à 2 h			Reigner <i>et al.</i> (1992)

Voie respiratoire : Les rares études indiquent que le PCP est absorbé par le poumon. Casarett *et al.* (1969) ont montré que 76 à 88 % de la dose potentiellement inhalée (la durée de l'exposition était de 45 minutes) par des volontaires sains (n=2) étaient absorbés. Ce résultat a été confirmé chez le rat (70 à 75 % d'absorption) après une exposition par inhalation de 20 minutes (Hoben *et al.*, 1976).

Peu d'information quantitative est disponible pour les tri- et tétrachlorophénols. Les éléments disponibles mettent toutefois en évidence une possibilité d'absorption par voie orale, cutanée ou respiratoire.

Voie cutanée : Des études *in vitro* indiquent que le PCP est plus facilement absorbé par la peau lorsqu'il est dans un milieu organique que dans un milieu aqueux (donc sous sa forme saline). Horstman *et al.* (1989) ont démontré à partir d'épiderme humain que 62 % du PCP dissous dans un solvant organique traversait la peau, contre seulement 16 % de pentachlorophénate de sodium dissous dans l'eau.

L'US EPA utilise un facteur d'absorption cutané de 40 % suite à l'étude de Selim *et al.* (1985) : du PCP radiomarké a été appliqué sur la peau de rat Sprague-Dawley. L'absorption était de 40 % après 8h, et de 60 % après 24 h d'exposition. Heudorf *et al.* (2000) ont décrit des taux plasmatiques élevés de PCP d'une famille (père = 59 µg/L, mère 11µg/L, fille 25 µg/L ; la valeur de référence devant être inférieure à 6,1 µg/L de plasma). La source d'exposition était une veste en

cuir appartenant au père dont la concentration en PCP atteignait 2300 mg/kg (cependant, il existe un doute sur la voie d'exposition qui n'a pas été clairement démontrée).

■ Biotransformation

Les études chez le rat et la souris ont montré que le PCP était retrouvé dans les urines sous forme inchangée (principalement) mais également sous forme de glucuroconjugué (conjugaison avec l'acide glucuronique). Le PCP peut aussi être métabolisé par les CYP450 (famille CYP3A), et être ainsi transformé en tétrachlorophénols et trichlorophénols (sous forme de glucuroconjugué également) et tetrachloro(hydro)quinone, trichloro(hydro)quinone.

Les tétra- et tri-chlorophénols peuvent aussi être transformés en quinones et retrouvés pour une grande majorité à l'état conjugué (sulfo- et glucuroconjugué).

■ Distribution

Le PCP se lie à 95 % aux protéines plasmatiques et se distribue vers le foie, les poumons, les reins, les tissus graisseux et le cerveau *via* le sang. Bien que la source d'exposition ne soit pas connue, l'étude de Grimm *et al.* (1981) indique que les concentrations médianes retrouvées après autopsie chez 21 hommes, se répartissaient de la manière suivante : 0,067 µg/g (foie), 0,043 µg/g (reins), 0,047 µg/g (cerveau), 0,019 µg/g (rate) et 0,013 µg/g (tissus graisseux).

Voie orale : Chez le rat, Braun *et al.* (1977) ont montré 9 jours après administration de 10 mg de PCP radiomarqué /kg que les taux les plus élevés de radioactivité se retrouvait au niveau hépatique et rénal, et que de faibles taux étaient retrouvés au niveau du cerveau et des tissus graisseux.

Voie respiratoire : Hoben *et al.* (1976) ont calculé à partir d'expositions uniques par inhalation de 20 minutes de PCP (équivalent à 5,7 mg PCP/kg) que 55 % de la dose se retrouvait dans les urines, 7 % dans le plasma, 9 % au niveau hépatique, et 0,7 % dans les poumons après 24 h. Cette étude indique que le PCP est éliminé rapidement et que de faibles quantités s'accumulent dans les tissus étudiés.

■ Elimination

Les chlorophénols ne subissent pas un métabolisme intense, et se retrouve principalement sous forme inchangée ou conjuguée dans les urines.

Les études publiées chez l'homme suggèrent que le PCP, une fois absorbé par l'organisme, subirait une élimination en deux temps.

Braun *et al.* (1979) (cf tableau) ont estimé une demi-vie d'élimination de 30 heures, après ingestion par 4 volontaires de 0,1 mg de PCP-Na/kg. Des études réalisées par Uhl *et al.* (1986) et Pecari *et al.* (1991) ont indiqué que l'excrétion de PCP dans l'urine se produisait rapidement avec une première demi-vie de 4,3 h, mais qu'elle était suivie d'une excrétion plus longue avec une deuxième demi-vie de 17 jours. Des résultats biphasiques de même nature ont été retrouvés suite à une exposition professionnelle par inhalation (une première étape rapide, suivie d'une seconde étape beaucoup plus longue).

L'alimentation ou la forme chimique (forme neutre ou sel) peuvent être responsables de ces différences.

Toxicité aiguë

Les effets toxiques des chlorophénols sont directement proportionnels à leur degré de chloration. L'exposition aiguë de l'homme aux phénols peu chlorés cause des tressaillements, des spasmes, des tremblements, des phénomènes de faiblesse et d'ataxie, des convulsions et des évanouissements. L'intoxication aiguë par le pentachlorophénol se caractérise par les symptômes suivants : faiblesse générale, fatigue, ataxie, maux de tête, anorexie, sudation, hyperpyrexie, nausées, vomissements, tachycardie, douleurs abdominales, spasmes finaux et mort. On a évalué la dose de pentachlorophénol mortelle par ingestion à 29 mg/kg de poids corporel chez l'homme.

Toxicité chronique et subchronique

■ Chez l'Homme

Hryhorczuk *et al.* (1998a) ont étudié les effets de l'exposition professionnelle au PCP (n=366 employés fabriquant du PCP). Ils ont ainsi décrit que le principal effet clinique était la chloracné. Ces effets pourraient être tout ou partie liés aux impuretés.

Chloracné, troubles psychologiques divers et faiblesses musculaires ont été mis en évidence chez des travailleurs fortement exposés au trichlorophénol contaminé avec la TCDD. De même, il est probable que les effets soient liés aux impuretés. Des irritations oculaires et des voies aériennes ont été observées chez des personnes exposées au TCP sur du court ou moyen terme (isomères non déterminés). L'étude de la fonction respiratoire a montré une diminution de la capacité vitale expiratoire forcée. Deux personnes avaient des signes radiologiques témoignant d'une réponse inflammatoire. Il n'est pas exclu qu'une exposition à plus long-terme entraîne l'apparition de fibrose (cité dans Ineris, HSDB).

Enfin, les expositions prolongées aux tétrachlorophénols pourraient conduire à des dermatites acnéiformes.

- *Effet hépatique* : Hryhorczuk *et al.* (1998b) ont également observé chez les personnes atteintes de chloracné un fort taux d'excrétion de coproporphyrine, suggérant une interaction du PCP avec le métabolisme des porphyrines au niveau hépatique. Une porphyrie et un dysfonctionnement hépatique ont également été mis en évidence chez des travailleurs fortement exposés aux trichlorophénols contaminés avec la TCDD.
- *Effet endocrinien* : Gerhard *et al.* (1999) ont comparé un groupe de femmes exposées (n=63) aux agents de conservation du bois et un groupe non exposé. Ils ont montré que l'exposition chronique au PCP pouvait agir au niveau de l'hypothalamus et conduire à une insuffisance ovarienne (taux de FSH plus bas) et adrénérquique (diminution modérée 17-OH-progestérone).

■ Chez l'animal

○ Effet hépatique

- *Pentachlorophénol* : Schwetz *et al.* (1978) a étudié la toxicité chronique du PCP, en administrant quotidiennement des doses de 0, 1, 3, 10 ou 30 mg/kg p.c. dans l'alimentation de rats mâles et femelles pendant 22 à 24 mois. L'exploration clinique a mis en évidence certains effets aux doses les plus fortes, une diminution du poids corporel chez les femelles, une plus grande activité de la transaminase glutamique/pyruvique du sérum chez les rats mâles et femelles, et une augmentation de la densité de l'urine des femelles. L'examen histologique a montré une accumulation de pigments dans le foie et les reins des rats femelles ayant absorbé quotidiennement 30 et 10 mg/kg p.c. de PCP et chez les rats mâles ayant absorbé quotidiennement 30 mg/kg p.c. de ce produit. L'ingestion quotidienne de 3 mg/kg p.c. ou moins par les femelles et de 10 mg/kg p.c. chaque jour par les mâles n'a pas produit d'effets toxiques notables.
- *Trichlorophénol* : Il y a très peu de données disponibles pour les trichlorophénols. Une étude a été réalisée en exposition subchronique pendant 98 jours chez les rats exposés par voie orale à 0, 100 et 300 mg/kg/j de 2,4,5-TCP. Un retard de croissance, une polyurie et des altérations histologiques hépatiques et rénales ont été mis en évidence chez des rats exposés pendant 98 jours à 300 mg/kg/j (McCollister *et al.*, 1961). Les études réalisées sur le 2,4,6-TCP administré par voie orale ont montré que les effets étaient principalement retrouvés au niveau du foie. Administré sur une période de 7 semaines à une forte concentration de 2 300 mg/kg/j *via* l'alimentation, le 2,4,6-trichlorophénol entraîne une atteinte hépatique qui se caractérise par une infiltration grasseuse et un gonflement des cellules (NCI, 1979).
- *tétrachlorophénol* : Des résultats assez similaires sont disponibles pour le tétrachlorophénol : 30 rats Sprague-Dawley par groupe et par sexe ont été exposés par gavage pendant 90 jours au 2,3,4,6-tétrachlorophénol aux doses de 0, 25, 100 et 200 mg/kg/j (US EPA, 1986). Les résultats ont montré une diminution de poids corporel chez les rats mâles à 200 mg/kg/j, une augmentation des poids du foie et des reins et une hypertrophie centrilobulaire hépatique à 100 et 200 mg/kg/j, plus marquée chez les rats mâles. Dès 100 mg/kg/j, une augmentation des protéines totales et de l'albumine sérique a été mise en évidence uniquement chez les mâles. Les modifications histologiques hépatiques et rénales ont également été mises en évidence chez des rats exposés à 100 mg/kg/j dans d'autres études.
- *Effet endocrinien* : Les études de Beard *et al.* (Beard *et al.*, 1997; Beard *et al.*, 1999b; Beard *et al.*, 1999a; Beard et Rawlings, 1998; Beard et Rawlings, 1999) ont montré que l'exposition des moutons au PCP pouvait altérer les fonctions endocriniennes (fonctions thyroïdiennes). Les auteurs ont remarqué une teneur en thyroxine (T4) dans le sang inférieure à la normale chez les moutons exposés au PCP. Ces résultats avaient déjà été observés chez des visons exposés au PCP (ces effets seront détaillés dans le chapitre VTR).

Aucune information n'est disponible sur les autres chlorophénols.

Génotoxicité

Les résultats de la plupart des essais de génotoxicité sont négatifs ou équivoques (ATSDR, 2001). Les études mécanistiques suggèrent un mode d'action promoteur de tumeurs (Umemura *et al.*, 1999).

Seule, une étude *in vitro* indique des aberrations chromosomiques seulement en présence d'une activation métabolique sur cellules CHO (ATSDR, 2001).

Le PCP n'est pas considéré génotoxique par les différents organismes (ATSDR, US EPA, Circ).

Très peu de données sont disponibles pour les tri- et tétrachlorophénols. Seul le 2,4,6-trichlorophénol a été testé. Il n'est pas mutagène sur salmonelles en présence ou en absence d'une activation métabolique (US EPA, base IRIS). Il est mutagène sur *Saccharomyces cerevesiae*, sans recombinaison mitotique. Il n'induit pas de mutations sur cellules V79 de hamsters chinois jusqu'à des concentrations de 100 µg/mL sans activation métabolique.

Cancérogénicité

■ **Classification**

L'Union Européenne a classé le PCP en catégorie 3 : substance préoccupante pour l'homme en raison d'effets cancérogènes possibles. Les sels de PCP (Na-PCP) sont également classés en catégorie 3, (JOCE, 1993).

Le Circ a classé le PCP dans le Groupe 2B (1991), comme l'US EPA : l'agent pourrait être cancérogène pour l'homme. Ceci repose sur une étude réalisée sur des souris B6C3F1 des deux sexes, et pour lesquelles l'administration par voie orale à des doses journalières de 0, 100 et 200 ppm de deux préparations de PCP pures à 90 % a conduit au développement, plus particulièrement chez les mâles, de nombreuses tumeurs (adénomes et carcinomes hépatocellulaires, angiosarcomes, phéochromocytomes) (NTP, 1989).

Parmi les autres chlorophénols, seul le 2,4,6-trichlorophénol est classé B2 (probablement cancérogène chez l'Homme) par l'US EPA. La classification repose sur l'observation d'une augmentation de l'incidence des lymphomes et leucémies chez les rats mâles, et des adénomes et carcinomes hépatiques chez les souris des deux sexes.

■ **Chez l'Homme**

Il n'y a pas de données chez l'Homme.

■ **Chez l'animal**

La cancérogénicité des chlorophénols a été étudiée dans le cadre du National Toxicology Program (USA). Seuls le PCP et le 2,4,6-TCP sont concernés. Deux types de PCP ont été testés chez la souris B6C3F1 exposée pendant 2 ans. Le niveau de pureté était de 90 %. Les impuretés retrouvées dans le 1^{er} PCP comportaient des tri- et tétrachlorophénols, de l'hexachlorobenzène, de la TCDD et des PCDF. Dans le 2^{ème} PCP, les dioxines et furannes étaient présents en plus faible quantité. Le premier PCP a été administré à 50 souris par groupe et par sexe par voie orale *via* la nourriture à des concentrations de 0, 100 et 200 ppm. A noter le peu de survivants chez les mâles exposés par rapport aux témoins historiques. La mortalité serait liée à des infections de l'appareil urinaire probablement dues à des lésions lors de combats entre mâles. A 16 mois, les mâles ont été séparés afin d'éviter les combats. Une augmentation statistiquement significative des adénomes ou carcinomes hépatocellulaires chez les souris mâles a été observée (7/32 chez les témoins, 26/47 et 37/48 chez les exposés). Chez les femelles, une augmentation non significative a été observée, considérée comme les auteurs comme significative d'un point de vue biologique. L'incidence des phéochromocytomes (bénins et malins) de la surrénale était aussi augmentée

chez les mâles mais pas chez les femelles. Des tumeurs vasculaires (hémangiosarcomes malins) ont en revanche été observées chez les femelles mais pas chez les mâles.

Le PCP contenant moins de dioxines a été administré aux souris aux doses de 0, 100, 200 et 600 ppm. Une augmentation significative de l'incidence des adénomes et carcinomes hépatocellulaires et des phéochromocytomes a également été mise en évidence chez les mâles. Ces observations ont également été constatées chez les femelles mais seulement à la plus forte dose testée (600 ppm). Les tumeurs vasculaires n'ont été observées que chez les femelles (NTP, 1989).

Schwetz *et al.* (1978) n'ont pas noté d'augmentation significative de tumeurs chez les rats Sprague-Dawley mâles ou femelles exposés à 0, 1, 3, 10 ou 30 mg/kg/j de PCP pendant 22 à 24 mois (le PCP utilisé correspondait à la deuxième préparation utilisée par le NTP, contenant moins de TCDD). Catilina *et al.* (1981) ont observé des résultats similaires après exposition sous cutanée 3 fois par semaine à 6 mg/kg pendant 40 semaines.

Le 2,4,6-TCP, d'une pureté de 96-97 % a été testé chez les rats F344 et les souris B6C3F1 (NCI, 1979). Les rats et les souris mâles ont reçu 5000 et 10000 ppm dans la nourriture pendant 105 à 107 semaines. Les souris femelles ont d'abord reçu 10000 et 20000 ppm puis 2500 et 5000 ppm à partir de la semaine 38 en raison de la mise en évidence d'une diminution de poids corporel. Aucun accroissement de la mortalité n'a été observé chez les animaux. Les résultats indiquent :

- une augmentation dose-dépendante de l'incidence des lymphomes et des leucémies chez les rats mâles mais pas chez les femelles. Chez certains rats n'ayant pas de cancers, une leucocytose, monocytose et hyperplasie de la moelle osseuse a été notée ;
- une augmentation significative de l'incidence des adénomes et carcinomes hépatocellulaires chez les souris des deux sexes ;
- une augmentation significative de l'incidence des hépatomes et réticulosarcomes chez les souris femelles.

Effets sur la reproduction et le développement

■ Classification

Les chlorophénols ne sont pas classés reprotoxiques.

■ Chez l'Homme

Gerhard *et al.* (1998) ont montré à partir d'une étude comprenant 89 femmes avec des fausses couches répétées, que des taux élevés de PCP dans le sang et le risque accru d'avortement n'étaient pas corrélés (corrélation non significative à cause de la présence de lindane) (même conclusion que l'ATSDR).(Gerhard *et al.*, 1991b; Gerhard *et al.*, 1998a; Gerhard *et al.*, 1999b).

■ Chez l'animal

Schwetz *et al.* (1978) ont écrit que le PCP avait causé une réduction du poids corporel moyen des rats femelles auxquelles on avait administré quotidiennement une dose de 30 mg/kg p.c. avant l'appariement, au cours de celui-ci et durant la gestation et la lactation. Ils ont également observé une diminution notable du taux de survie néonatale ainsi que de la croissance des portées des femelles de ce groupe. L'ingestion quotidienne de 3 mg/kg p.c. n'a pas eu d'effet sur les taux de fécondité, de croissance, de survie néonatale et de croissance post-natale. Le composé administré contenait 90 % de PCP et 10 % de tétrachlorophénols, ainsi que des trichlorophénols et des composés non phénoliques en petites quantités.

L'embryo- et la fœtotoxicité du PCP chez le rat ont été confirmées dans deux autres études (Exon et Koller, 1982 ; Welsh *et al.*, 1987). Chez le hamster, l'administration orale de PCP à des doses variant entre 1,25 et 20 mg/kg a conduit à l'observation de morts fœtales dans plusieurs groupes aux doses les plus fortes (Hinkle, 1973).

Le 2,3,4,6-tétrachlorophénol a été administré par gavage à des rates gestantes aux doses de 0, 25, 100 et 200 mg/kg/j du 6^{ème} au 15^{ème} jour de gestation. Aucun effet embryo ou fœtotoxique n'a été mis en évidence. Les résultats ont montré une diminution du gain de poids corporel des mères à 200 mg/kg/j.

Les résultats concernant les trichlorophénols sont équivoques : seule une étude a observé une diminution de la taille moyenne des portées chez des femelles exposées par l'eau de boisson à 42 mg/kg/j de TCP (ATSDR, 1990 ; Ineris).

Mécanismes d'action

Les chlorophénols agiraient au niveau de la mitochondrie en bloquant la chaîne respiratoire qui permet le transfert des électrons jusqu'à l'oxygène. Ils sont découplent des phosphorylations oxydatives. Ils perméabilisent les membranes aux protons, ce qui perturbe la synthèse de l'ATP et la régulation du pH cellulaire. S'ensuit une déplétion en ATP au niveau des mitochondries et des membranes cellulaires.

D'autre part, la liaison du PCP aux protéines plasmatiques peut entraîner une compétition avec les sites de fixation de la thyroxine (hormone thyroïdienne majoritaire retrouvée dans le sang), ce qui explique les effets observés du PCP sur l'homéostasie thyroïdienne (van den Berg KJ, 1990).

Etudes des relations doses-réponses

■ VTR à seuil

- VTR aiguës

Le PCP : L'ATSDR propose un MRL (minimal risk level) oral aigu, basé sur la toxicité du développement, à 0,005 mg/kg/j établie à partir de données sur le PCP purifié. Cette VTR a été construite à partir de l'étude (Schwetz *et al.*, 1974a) : du PCP pur ou technique a été administré à des rates en gestation, à des doses de 5 à 50 mg/kg du 6^{ème} au 15^{ème} jour de la gestation. A 5 mg/kg/j, une augmentation de l'apparition de retard d'ossification du crâne a été mise en évidence chez les rats. A 15 mg/kg/j, une augmentation de l'incidence d'œdèmes sous-cutanés, de la dilatation des uretères et de nombreuses anomalies osseuses au niveau du crâne, des vertèbres, des côtes et du sternum a été observée et était dose-dépendante. A 30 mg/kg/j, des résorptions et une diminution du poids de la progéniture étaient observées. Le LOAEL a donc été proposé à 5 mg/kg/j (retard d'ossification du crâne). Un facteur de 1000 a été appliqué au LOAEL

(10 pour l'usage du LOAEL, 10 pour l'extrapolation de l'homme à l'animal, 10 pour la variabilité au sein de la population).

Les tri- et tétrachlorophénols : Aucune VTR n'a été proposée directement pour les trichlorophénols ou pour les tétrachlorophénols. En revanche, un MRL de 0,01 mg/kg/j a été proposé par l'**ATSDR** pour une exposition aiguë aux chlorophénols. Cette VTR est basée sur des altérations cellulaires au niveau du cytoplasme, des mitochondries et du réticulum endoplasmique d'hépatocytes mises en évidence au microscope, chez des rats traités avec du 4-chlorophénol à 2,58 mg/kg/j (LOAEL) mais pas à 1,28 mg/kg/j (NOAEL). Un UF de 100 a été proposé.

- *VTR intermédiaires*

Le PCP : L'**ATSDR** propose un MRL oral intermédiaire de 0,001 mg/kg/j basé sur des effets sur la reproduction chez le vison : des groupes de 10 femelles ont été exposés à 1 mg/kg/j de PCP dans la nourriture sur une durée de 3 semaines. Une augmentation du nombre de kystes au niveau de l'utérus a été observée à cette dose, proposé comme LOAEL. Un facteur d'incertitude de 1000 a été appliqué (absence de NOAEL) (d'après Beard *et al.* 1997).

Les tri- et tétrachlorophénols : Aucune VTR n'a été proposée directement pour les trichlorophénols ou pour les tétrachlorophénols. En revanche, un MRL de 0,003 mg/kg/j a été proposé par l'**ATSDR** pour une exposition intermédiaire aux chlorophénols. Cette VTR est basée sur des effets mis en évidence avec le 2,4-DCP chez des rats exposés par l'eau de boisson à 3 mg/kg/j (LOAEL) mais pas à 0,3 mg/kg/j (NOAEL). Un facteur 100 a été appliqué.

- *VTR chroniques*

Le PCP : L'**ATSDR**, le **RIVM** et l'**OEHHA** ont proposé différentes VTR sur la base des mêmes études et des mêmes considérations.

L'**ATSDR** propose un MRL chronique oral de 0,001 mg/kg/j sur la base d'une diminution significative des niveaux de thyroxine sanguins sur les générations F1 et F2 et des effets sur le poids de la thyroïde chez les visons lors d'une étude de reprotoxicité sur plusieurs générations. Cependant, l'étude comporte des limites puisqu'une seule dose a été testée (1 mg/kg/j) et qu'aucun NOAEL n'a été déterminé. Un facteur de 1000 a été appliqué pour tenir compte du fait que le MRL a été établi à partir d'un LOAEL (facteur 10), de l'extrapolation de l'homme à l'animal (facteur 10), de la variabilité intra-espèce (facteur 10).

Le **RIVM** propose une VTR de 0,003 mg/kg/j pour une exposition chronique par voie orale. Chez le vison, une diminution plasmatique du taux d'hormone thyroïdienne a pu être observée sur des nouveau-nés de première et deuxième générations dont les mères avaient reçu du PCP par voie alimentaire (Beard et Rawling, 1998). Dans cette étude un LOAEL de 1 mg/kg/j a été défini.

Facteurs d'incertitude : un facteur de 300 a été appliqué pour tenir compte du fait que la VTR a été établi à partir d'un LOAEL mais pour des effets mineurs (facteur 3), de l'extrapolation de l'homme à l'animal (facteur 10), de la variabilité intra-espèce (facteur 10).

En 2004, l'**OEHHA** a plus récemment proposé une VTR, valable également pour l'enfant de 0,001 mg/kg/j, elle a été construite à partir de la même étude que celle utilisée par l'**ATSDR**.

En 1997, L'**OEHHA** avait proposé une VTR construite à partir d'un NOAEL chez le rat de 1,21 mg/kg/j (étude subchronique 12 semaines de Knudsen *et al.* 1974, mise en évidence d'une anémie chez le rat mâle). Un facteur d'incertitude de 1000 (UFS, UFA et UFH) a été utilisé, conduisant à une VTR de 0,001 mg/kg/j.

L'**US EPA** (1993) et la **CalEPA** (1997) proposent une VTR de 0,03 mg/kg/j. Elle est fondée sur une étude chronique orale de Schwetz *et al.* (1978) où des rats ont été exposés par la nourriture à 3, 10 et 30 mg/kg/j.

C'est une étude de 2 ans sur la toxicité sur la reproduction du PCP, cependant les effets retenus par l'**US EPA** pour la construction de la VTR ne sont pas des effets reprotoxiques mais des effets annexes, à savoir des « pigmentations au niveau hépatique et rénal ». Une pigmentation des cellules hépatiques et rénales a été observée chez les femelles exposées à 10 mg/kg/j. Le NOAEL a donc été proposé à 3 mg/kg/j. Des effets fœtotoxiques ont été mis en évidence pour des doses de 30 mg/kg/j avec une toxicité maternelle. Un facteur d'incertitude de 100 a été proposé pour tenir compte de la transposition inter et intra-espèce

La **CalEPA** (1997) a extrapolé cette VTR à la voie respiratoire sur la base d'un poids de 70 kg et d'un volume respiré de 20 m³ par jour, soit une VTR de 0,1mg/m³.

Les tri- et tétrachlorophénols : L'**US EPA** a proposé en 1988 une VTR orale chronique de 0,01 mg/kg/j pour le **2,4,5-trichlorophénol**. Cette VTR est fondée sur l'étude de Mc Collister *et al.* (1961) conduite chez des rats pendant 98 jours. L'effet retenu est l'altération des cellules hépatiques et rénales à 300 mg/kg/j. Le NOAEL a été identifié à 100 mg/kg/j. Un facteur de 1000 a été proposé pour tenir compte de la durée d'exposition subchronique ($UF_S = 10$), de la transposition inter-espèce ($UF_A = 10$) et de la variabilité humaine ($UF_H = 10$).

L'**US EPA** a également proposé en 1992 une VTR orale chronique de 0,03 mg/kg/j pour le **2,3,4,6-tétrachlorophénol**. Cette VTR est fondée sur l'étude de l'**US EPA** de 1986 conduite chez des rats pendant 90 jours. L'effet retenu est une augmentation du poids du foie et une hyperplasie centrilobulaire mises en évidence à 100 mg/kg/j. Le NOAEL a été identifié à 25 mg/kg/j. Un facteur de 1000 a été proposé pour tenir compte de la durée d'exposition subchronique ($UF_S = 10$), de la transposition inter-espèce ($UF_A = 10$) et de la variabilité humaine ($UF_H = 10$).

Aucun MRL chronique n'a été proposé par l'ATSDR pour aucun des chlorophénols.

■ VTR sans seuil

Le PCP : L'**OEHHA** (2002) a également proposé un excès de risque unitaire (ERU₀ de $1,8 \cdot 10^{-2} \text{ (mg.kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1})^{-1}$ pour une exposition chronique orale. Cet ERU a été construit sur la base d'une étude de cancérogenèse ayant mis en évidence des tumeurs hépatiques chez la souris mâle lors d'expositions chroniques orales (NPT 1989). Deux qualités de PCP ont été utilisées : une qualité technique contenant des impuretés type dioxines et furanes, et une qualité dite EC-7 moins contaminée. Une augmentation dose dépendante de l'incidence de tumeurs du foie et des surrénales a été observée chez les mâles et les femelles. Un modèle LMS a été ajusté aux données de concentrations dans la nourriture. Le facteur de pente a été calculé en tenant compte d'un coefficient allométrique basé sur les surfaces corporelles souris/ homme. A partir de la relation linéaire identifiée, la pente de $1,8 \cdot 10^{-2}$ a été retenue. Sur la base d'un poids de 70 kg et d'un volume respiré de 20 m³ par jour, l'ERU (i) a été calculé : ERU (i) de $4,6 \cdot 10^{-6} \text{ (}\mu\text{g.m}^{-3}\text{)}^{-1}$ pour une exposition chronique par inhalation.

La **Cal EPA** (1997) a calculé à partir de l'étude du NTP 1989 et seulement pour les souris mâles exposées au PCP technique, un facteur de pente égale à $0,018 \text{ (mg.kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1})^{-1}$.

En 2004, l'**US EPA** calcule un facteur de pente de $0,007 \text{ (mg.kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1})^{-1}$ à partir de l'étude du NTP 1989, mais cette fois ci en tenant compte de l'incidence combinée des cancers primitif du foie (angiosarcomes) tumeurs malignes du foie (adénocarcinomes), chez les souris femelles et à partir des deux types de PCP (moyenne géométrique des deux facteurs de pente obtenue à partir du PCP pure et technique).

Les tri- et tétrachlorophénols : Une seule VTR sans seuil a été proposée pour le 2,4,6-trichlorophénol, seules substances classées B2 par l'US EPA.

L'US EPA a proposé des excès de risque unitaire fondés sur un facteur de pente (slope factor) de $1,1 \cdot 10^{-2} \text{ (mg/kg/j)}^{-1}$ à partir de l'étude de cancérogenèse du NCI (1979) sur des rats F344 et des souris B6C3F1. Les données exploitées pour la construction de la VTR correspondent à l'augmentation dose-dépendante de l'incidence des leucémies chez les rats mâles F344 (résultats dans le tableau). Un modèle LMS, en extra-risk, a été utilisé pour estimer la pente de la relation dose-réponse.

Tableau : incidence des leucémies chez le rat F344 exposé au 2,4,6-trichlorophénol pendant 105-107 semaines

Dose alimentaire chez le rat	0 ppm	5000 ppm	10000 ppm
- Dose équivalente chez le rat*	0 mg/kg/j	258 mg/kg/j	544 mg/kg/j
- Dose équivalente humaine**	0 mg/kg/j	44,6 mg/kg/j	94,4 mg/kg/j
Nombre d'animaux	20	50	50
Rats mâles	3 (15 %)	23 (46 %)***	29 (58 %)***
Rats femelles	3 (15 %)	11 (22 %)	11 (22 %)

* La conversion est basée sur une absorption de nourriture de 0,0187 kg/j et un poids corporel de 0,362 et 0,344 kg respectivement pour les rats du groupe faiblement exposé et ceux du groupe fortement exposé.

** La dose équivalente humaine a été calculée en tenant compte de la racine cubique du ratio entre le poids du rat et le poids moyen de l'Homme (70 kg).

*** significativité statistique, uniquement chez les mâles

Les ERU correspondant sont de $3,1 \cdot 10^{-7} \text{ (}\mu\text{g/L)}^{-1}$ pour une ingestion d'eau de boisson et de $3,1 \cdot 10^{-6} \text{ (mg/m}^3\text{)}^{-1}$ pour la voie respiratoire. Ces ERU ont été calculés à partir des données de consommation moyenne d'eau quotidienne (2 L), de poids du corps moyen chez l'homme (70 kg) et d'inhalation d'air quotidienne (20 m^3 d'air /j), pour un homme adulte.

Bibliographie

- Beard AP *et al.*, 1999a. Reproductive and endocrine function in rams exposed to the organochlorine pesticides lindane and pentachlorophenol from conception. *J.Reprod.Fertil.* 115(2), 303-314.
- Beard AP, Bartlewski PM, Rawlings NC, 1999b. Endocrine and reproductive function in ewes exposed to the organochlorine pesticides lindane or pentachlorophenol. *J.Toxicol.Environ.Health A* 56(1), 23-46.
- Beard AP, McRae AC, Rawlings NC, 1997. Reproductive efficiency in mink (*Mustela vison*) treated with the pesticides lindane, carbofuran and pentachlorophenol. *J.Reprod.Fertil.* 111(1), 21-28.
- Beard AP, Rawlings NC, 1998. Reproductive effects in mink (*Mustela vison*) exposed to the pesticides Lindane, Carbofuran and Pentachlorophenol in a multigeneration study. *J.Reprod.Fertil.* 113(1), 95-104.
- Beard AP, Rawlings NC, 1999. Thyroid function and effects on reproduction in ewes exposed to the organochlorine pesticides lindane or pentachlorophenol (PCP) from conception. *J.Toxicol.Environ.Health A* 58(8), 509-530.
- Gerhard I *et al.*, 1998a. Chlorinated hydrocarbons in women with repeated miscarriages. *Environ.Health Perspect.* 106(10), 675-681.
- Gerhard I *et al.*, 1998b. Chlorinated hydrocarbons in women with repeated miscarriages. *Environ.Health Perspect.* 106(10), 675-681.
- Gerhard I, Derner,M, Runnebaum B, 1991b. Prolonged exposure to wood preservatives induces endocrine and immunologic disorders in women. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 165(2), 487-488.
- Gerhard I, Derner,M, Runnebaum B, 1991a. Prolonged exposure to wood preservatives induces endocrine and immunologic disorders in women. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 165(2), 487-488.
- Gerhard I *et al.*, 1999b. Pentachlorophenol exposure in women with gynecological and endocrine dysfunction. *Environ.Res.* 80(4), 383-388.
- Gerhard I *et al.*, 1999a. Pentachlorophenol exposure in women with gynecological and endocrine dysfunction. *Environ.Res.* 80(4), 383-388.
- Hryhorczuk DO *et al.*, 1998b. A morbidity study of former pentachlorophenol-production workers. *Environ.Health Perspect.* 106(7), 401-408.
- Hryhorczuk DO *et al.*, 1998a. A morbidity study of former pentachlorophenol-production workers. *Environ.Health Perspect.* 106(7), 401-408.
- McCollister DD, LOCKWOOD DT, Rowe VK, 1961. Toxicologic information of 2,4,5-trichlorophenol. *Toxicol.Appl.Pharmacol.* 3, 63-70.
- Meissner T, Schweinsberg F, 1996. Pentachlorophenol in the indoor environment: evidence for a correlation between pentachlorophenol in passively deposited suspended particulate and in urine of exposed persons. *Toxicology Letters* 88(1-3), 237-242.
- Schulz C, Butte W, 2007. Revised reference value for pentachlorophenol in morning urine. *Int.J.Hyg.Environ.Health* 210(6), 741-744.
- Schwetz BA, Keeler,PA, Gehring PJ, 1974a. Effect of purified and commercial grade pentachlorophenol on rat embryonal and fetal development. *Toxicol.Appl.Pharmacol.* 28(1), 146-150.
- Schwetz BA, Keeler PA, Gehring PJ, 1974b. The effect of purified and commercial grade pentachlorophenol on rat embryonal and fetal development. *Toxicol.Appl.Pharmacol.* 28(1), 151-161.
- Schwetz, B.A., J.F. Quast, P.A. Keelev, C.G. Humiston and R.J. Kociba. 1978. Results of 2-year toxicity and reproduction studies on pentachlorophenol in rats. In: *Pentachlorophenol: Chemistry, Pharmacology and Environmental Toxicology*, K.R. Rao, Ed. Plenum Press, NY. p. 301

Umemura T *et al.*, 1999. Pentachlorophenol (PCP) produces liver oxidative stress and promotes but does not initiate hepatocarcinogenesis in B6C3F1 mice. *Carcinogenesis* 20(6), 1115-1120.

Annexe 4.3.

Aldrine et dieldrine

Recherche documentaire

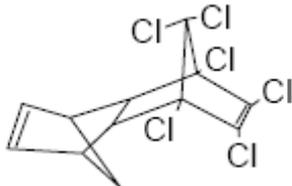
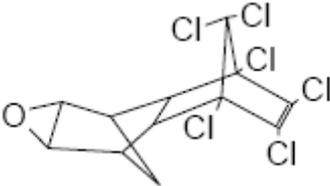
- Ineris : Aldrine – Fiche de données toxicologiques et environnementales, mai 2008
- Ineris : Dieldrine – Fiche de données toxicologiques et environnementales, mai 2008
- Base HSDB et Chemfinder de Toxnet : <http://toxnet.nlm.nih.gov/>
- Monographie ATSDR – septembre 2002
- Bonvallet N et Dor F : « Insecticides organochlorés aux Antilles : identification des dangers et valeurs toxicologiques de référence (VTR) » - juillet 2004
- OEHHA. Development of health criteria for school site risk assessment pursuant to health and safety code section 901(g): Dieldrin evaluation. Integrated Risk Assessment Branch. CAL EPA. November 2007 http://www.oehha.ca.gov/public_info/public/kids/pdf/dieldrin113007.pdf
- IPCS-EHC : aldrin & dieldrin. 1989. EHC n°91 : <http://www.inchem.org/pages/ehc.html>
- IPCS-JMPR : aldrin. FAO Meeting Report N°PL/1965/10/1 : <http://www.inchem.org/pages/jmpr.html>
- IPCS-JMPR :dieldrin. FAO Meeting Report N°PL/1965/10/1 : <http://www.inchem.org/pages/jmpr.html>
- INRS : Dieldrine –Fiche toxicologique n°189, 2007
- Base Furetox : <http://www.furetox.fr/>
- Base IRIS –US EPA : <http://www.epa.gov/iris/>
- Base ITER – TERA : <http://iter.ctcnet.net/>
- Recherche bibliographique complémentaire effectuée :
 - o Date de recherche : 11 mars 2008
 - o Base : Pubmed
 - o Mots-clés : « Aldrin » OR « Dieldrin »
 - o Limites : publications de 01/01/2002 à 11/03/2008
 - o Résultats : 498 articles
 - o Sélection : études sur les effets sanitaires, études de toxicité, études *in vitro* sur les mécanismes d'action
 - o Résultats : 48 articles (annexe)
 - o Analyse des abstracts

Identification des substances

L'aldrine et la dieldrine sont des insecticides organochlorés faisant partie de la liste des polluants organiques persistants dont les usages sont interdits aujourd'hui.

L'aldrine a été utilisée comme insecticide agricole et pour la protection du bois contre les termites puis retirée du marché en 1994 en France.

La dieldrine, produite à partir d'une époxydation de l'aldrine, a été utilisée jusqu'en 1972 comme insecticide agricole puis jusqu'en 1992 en France comme insecticide non agricole dans le traitement des charpentes.

	Aldrine	Dieldrine
Numéro CAS	309-00-2	60-57-1
Synonymes	Aldrine, HHDN	Dieldrine, HEOD
Formule brute	C ₁₂ H ₈ Cl ₆	C ₁₂ H ₈ Cl ₆ O
Formule développée		
Facteurs de conversion	1 ppm = 14,96 mg.m ⁻³	1 ppm = 15,61 mg.m ⁻³

Propriétés physico-chimiques

Propriétés	Aldrine	Dieldrine
Forme physique	Solide cristallin	Solide cristallin
Poids moléculaire	364,91	380,91
Point d'ébullition	Se décompose	Se décompose
Point de fusion	104-105,5°C	176-177°C
Densité	1,6 g.L ⁻¹ à 20°C	1,75 g.L ⁻¹ à 25°C
Solubilité dans l'eau (20°C)	0,011 mg.L ⁻¹	0,11 mg.L ⁻¹
LogKow	6,5	6,2
LogKoc	7,67	6,67
Pv à 20°C	7,5.10 ⁻⁵ mmHg	3,1.10 ⁻⁵ mmHg
Cste Henry à 25°C	4,9.10 ⁻⁵ atm.m ³ .mol ⁻¹	5,2.10 ⁻⁵ atm.m ³ .mol ⁻¹
Produits de dégradation environnementale	Dans les sols en présence de matière biologique : transformation en dieldrine par époxydation	-

Toxicocinétique

Les insecticides organochlorés sont des molécules très lipophiles susceptibles d'être absorbées par toutes les voies. L'aldrine et la dieldrine sont donc facilement absorbées par voie cutanée, digestive et pulmonaire (ATSDR 2002).

■ Absorption

L'aldrine est facilement absorbée par inhalation et par voie cutanée. L'absorption par la peau intacte est d'environ 7 à 8 % de la dose d'après une étude réalisée chez des volontaires sains. On a également montré que suite à une exposition d'aldrine de 1,31 µg/m³, environ 20 à 50 % des vapeurs d'aldrine inhalées étaient absorbées au niveau pulmonaire (Ineris 2008). Il n'y a pas de données quantitatives chez l'homme pour la voie orale.

Concernant la dieldrine, aucune étude sur l'absorption par inhalation chez l'homme et l'animal n'a été réalisée. Les études chez l'animal indiquent une absorption de la dieldrine par le tractus gastro-intestinal puis une distribution *via* la veine porte hépatique.

Il semble que l'absorption cutanée soit rapide chez l'homme. L'aldrine et la dieldrine ont été retrouvées dans les urines de volontaires 4 heures après une application dermique de 0,004 mg/cm². Chez l'animal, l'aldrine et la dieldrine sont facilement absorbées par la peau. Dans une étude d'application cutanée à 0,006 – 0,06 et 0,6 mg/cm² chez le rat femelle, l'aldrine et la dieldrine ont été détectées dans la peau une heure après l'application, et l'absorption était proportionnelle à la dose appliquée. Les études *in vitro* chez le rat ont montré une absorption complète d'aldrine au bout de 80 minutes.

■ Biotransformation

L'aldrine est rapidement convertie en dieldrine dans l'organisme, principalement au niveau hépatique par les cytochromes P450 (CYP450) et secondairement dans le poumon et au niveau de la peau. L'étude *in vitro* sur le poumon de lapin a montré que 70 % de l'aldrine était métabolisée en une heure. Chez le rat, deux voies métaboliques sont proposées : la première, faisant intervenir une oxydation par les CYP450, conduit à la 9-hydroxydieldrine ; la seconde, après ouverture de l'époxyde par un époxyde hydratase, conduit à la 6,7-*trans*-dihydroxydihydroaldrine, qui a également été isolée chez le lapin, la souris et le singe. La 9-hydroxydieldrine est glucuroconjuguee et éliminée par la bile. Chez le rat, un dernier métabolite, la pentachlorocétone, formée par réarrangement moléculaire, a été retrouvée dans les urines, mais pas chez la souris. Un schéma métabolique a été proposé par l'ATSDR en 2002 (figure).

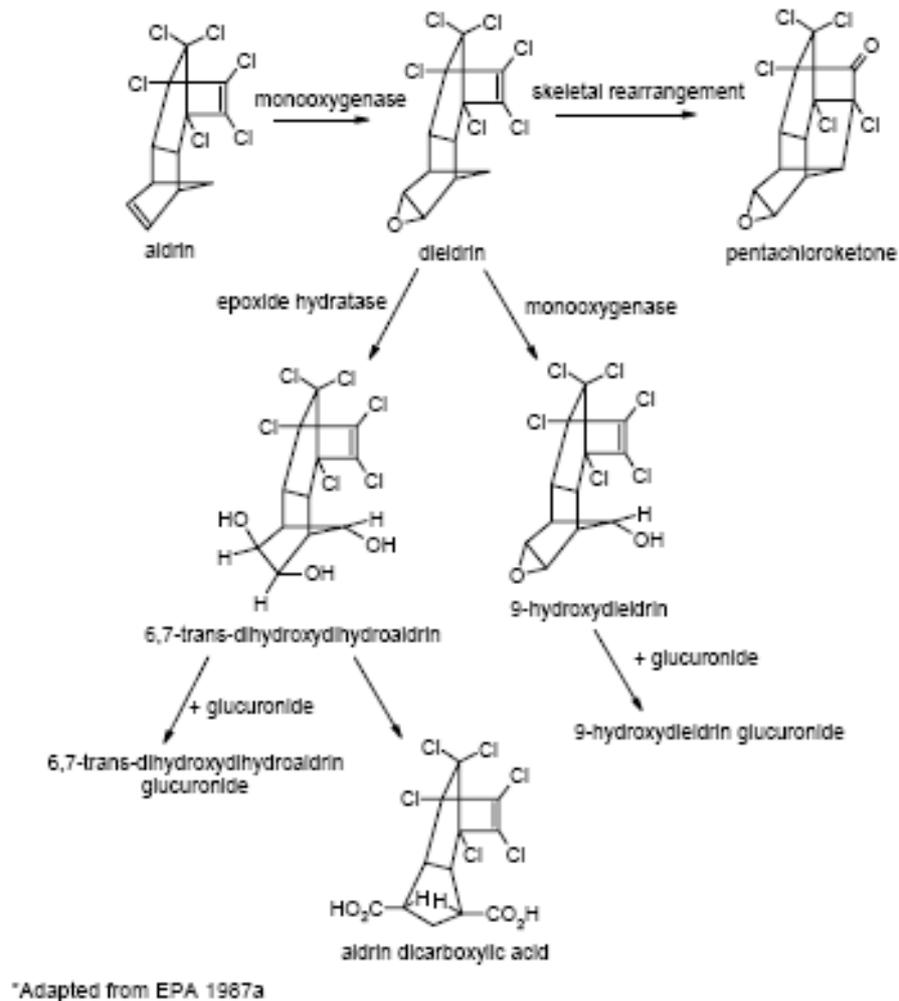


Figure : Voies métaboliques de l'aldrine (d'après US EPA 1987)

■ Distribution

L'aldrine, et surtout son principal métabolite la dieldrine se répartit dans tout l'organisme, puis est rapidement redistribuée dans les tissus gras. Elle se lie principalement dans le sang aux lipoprotéines de faible poids moléculaire (LDL, VLDL). Chez des volontaires sains exposés pendant 24 mois, les concentrations de dieldrine dans le sang et le tissu adipeux augmentent de manière dose-dépendante puis se stabilisent lorsque l'équilibre entre quantités ingérées et quantités éliminées est atteint (aux alentours de 15 mois mais avec une grande variabilité). Les concentrations dans le sang et les graisses sont également proportionnelles à la dose absorbée. Le ratio tissu adipeux : sang a été calculé à 156 :1 indiquant une très forte affinité pour les graisses.

Une étude de distribution à la suite d'une administration unique de dieldrine à des rats a mis en évidence une absorption rapide au niveau du foie pendant les 3 premières heures puis une diminution et une redistribution biphasique principalement dans les graisses. La redistribution se ferait essentiellement par le système lymphatique avec un équilibre entre concentrations lymphatiques et dans les graisses. Lors d'une administration unique de 10 mg/kg chez le rat, 50 % de la dose a été retrouvée dans les graisses au bout de 24 heures. Les études chez l'animal ont montré qu'un équilibre existait également entre les concentrations sanguines et hépatiques et entre les concentrations sanguines et cérébrales.

La dieldrine absorbée par la peau est accumulée dans les graisses sous-cutanées chez le cochon d'inde, le chien et le singe.

Des différences d'espèces ont été rapportées dans les études quantitatives (pour une même exposition, beaucoup plus de dieldrine dans le foie des souris que des rats, et plus de dieldrine dans la carcasse des rats femelles par rapport aux mâles).

- Passage de la barrière placentaire et dans le lait maternel : La dieldrine passe la barrière placentaire chez la femme enceinte. Une étude humaine a montré des concentrations sanguines fœtales plus élevées que celles de la mère (1,22 vs 0,53 mg/kg). Les niveaux de dieldrine étaient également plus élevés dans le placenta que dans l'utérus (0,8 vs 0,54 mg/kg).

Les résultats d'une étude chez des femmes ont montré un passage de la dieldrine dans le lait maternel (ATSDR 2002).

- Passage de la barrière hémato-encéphalique (BHE) : Fortement lipophile, la dieldrine passe également la BHE puisqu'elle a été retrouvée dans le cerveau de rongeurs exposés (ATSDR 2002).

■ **Elimination**

Lorsque l'exposition cesse, la concentration sanguine de dieldrine décroît de manière exponentielle selon une cinétique de premier ordre. La demi-vie d'élimination estimée est d'environ 369 jours (141-592 jours).

La bioconcentration et le taux d'élimination de la dieldrine dépendent de la masse lipidique des individus. Il semblerait que la dieldrine ne soit pas redistribuée lors du catabolisme tissulaire ou lors d'une perte de poids.

La dieldrine est éliminée principalement par les fèces *via* la bile (79 à 95 % de la radioactivité retrouvée dans les fèces chez le rat, la souris et le chimpanzé). L'élimination est plus rapide chez le rat mâle que chez la femelle, et plus rapide chez le rat que chez la souris.

Chez la femme qui allaite, la dieldrine est également éliminée par le lait.

■ **Modèles PBPK**

Il n'existe pas de modèle PBPK pour l'aldrine ou la dieldrine chez l'homme ou l'animal.

Toxicité aiguë

Le principal effet documenté chez l'homme en cas d'exposition aiguë est l'excitation du SNC conduisant à des convulsions. Cet effet est souvent la cause de la mort lors d'intoxications accidentelles (ATSDR 2002). Pour des expositions plus faibles, la dieldrine peut entraîner des maux de tête, des étourdissements, une irritabilité, des vomissements... (OEHHA, 2007).

Chez l'animal, la DL50 orale est de 46 mg/kg chez le rat. La DL50 cutanée est de 10 mg/kg chez le rat et 250 mg/kg chez le lapin. Enfin, la CL50 (4h) est de 43 mg/m³ chez le rat. L'exposition aiguë à la dieldrine chez les animaux conduit à une augmentation de l'irritabilité et à des tremblements, suivis de convulsions pour des expositions uniques allant de 40 à 50 mg/kg, ce qui concorde avec les études humaines. Le foie est également un organe cible important chez les rongeurs et chez le chien chez lesquels on observe une augmentation du poids, une hypertrophie des hépatocytes centrilobulaires ou des inclusions graisseuses. Mais ces effets ne sont pas retrouvés chez le hamster et le singe.

Toxicité chronique et subchronique

Les études animales sont cohérentes avec les études chez l'homme qui concluent que le SNC est une cible importante de la dieldrine. Toutefois, chez l'animal, une toxicité hépatique et rénale est observée, et sont également mis en évidence une toxicité fœtale dans les études sur le développement, une augmentation de la mortalité postnatale, des effets neuro-développementaux et une diminution des fonctions de reproduction. Pour tous les effets considérés et toutes les espèces, les NOAEL varient de 0,04 à 0,2 mg/kg/j.

■ **Effets neurologiques**

Les données humaines sur la neurotoxicité de l'aldrine et de la dieldrine sont nombreuses. Une étude de morbidité chez des travailleurs employés dans une usine produisant ces insecticides entre 1979 et 1990 n'a pas montré d'altération du système nerveux. Toutefois, la même étude rapportait des augmentations significatives de troubles mentaux (réactions de stress, dépressions, troubles du sommeil) chez les employés âgés de moins de 30 ans et âgés de 46 à 50 ans. Les scores de cinq tests psychologiques réalisés chez 27 travailleurs exposés étaient significativement différents de ceux réalisés chez des travailleurs non exposés. Par ailleurs, 3 travailleurs exposés avaient un électromyogramme (EMG) anormal suggérant une neuropathie périphérique (toutefois, les EMG n'ont pas été réalisés chez le groupe témoin).

Dans les études animales subchroniques et chroniques, des effets neurologiques ont été mis en évidence : une altération de l'apprentissage a été observée chez des singes exposés à 0,1 mg/kg/j pendant 55 jours, des convulsions et tremblements ont été mis en évidence chez des rats après des expositions de 0,5 mg/kg/j de dieldrine pendant 2 ans. Des œdèmes cérébraux et des foyers de dégénérescence sont observés pour des doses plus faibles (0,016 mg/kg/j pendant 2 ans).

Dans tous les cas, les études mécanistiques suggèrent que l'action de l'aldrine et de la dieldrine sur le SNC serait liée à une augmentation de l'activité synaptique, elle-même due à un blocage des récepteurs GABAergiques et canaux chlore couplés. Le dysfonctionnement des récepteurs GABAergiques pourrait induire une diminution de la neurotransmission régie par le glutamate (Babot *et al.* 2007).

Les nouvelles études mécanistiques s'intéressent à l'action de l'aldrine et de la dieldrine sur le système dopaminergique. Plusieurs hypothèses sont ainsi mises en avant :

- stimulation de la production d'espèces réactives de l'oxygène dans les microglies, ce qui pourrait engendrer une dégénérescence des neurones dopaminergiques (par apoptose) ;
- inhibition des récepteurs GABAergiques (fortement exprimés dans la substance noire) ;
- accumulation d'alpha-synucléine (inclusions cellulaires anormales caractéristiques de la maladie de Parkinson), activité des capsases et apoptose (Sun *et al.* 2005) ;
- stress oxydant, altération des mitochondries (Kitazawa *et al.* 2003, 2004 ; Kanthasamy *et al.* 2005).

Les mécanismes ne sont cependant pas entièrement élucidés.

Exposition à la dieldrine et maladie de Parkinson : état des lieux des recherches actuelles

L'action sur le système dopaminergique est à l'origine des recherches sur un éventuel lien entre exposition à la dieldrine et maladie de Parkinson : les études mécanistiques récentes suggèrent que la cible de la dieldrine est le système nigrostrié (substance noire et striatum impliqué dans l'initiation de mouvements volontaires) (OEHHA 2007). Par ailleurs, des études ayant montré des concentrations de dieldrine significativement plus élevées dans le striatum des cerveaux de patients atteints de la maladie de Parkinson par rapport à des personnes non malades (tissus cérébraux obtenus *post-mortem*) ont conduit à poser l'hypothèse que l'exposition à la dieldrine pouvait avoir un impact sur le risque de développer la maladie de Parkinson.

Toutefois, les connaissances sont encore parcellaires et équivoques. D'ailleurs, Li *et al.* (2005) concluent à l'absence de preuves d'une association causale entre maladie de Parkinson et exposition aux pesticides.

Les hypothèses mécanistiques avancées et le constat que l'âge est un facteur de risque important pour la maladie de Parkinson ont conduit l'OEHHA à émettre l'hypothèse qu'une exposition chronique à l'aldrine ou la dieldrine débutant dès l'enfance pouvait initier le processus de dégénérescence des neurones à un âge précoce, pouvant de fait provoquer une maladie de Parkinson précocement (OEHHA 2007). D'ailleurs, l'OEHHA cite les résultats de l'étude de Richardson *et al.* (2006) comme étant une indication de la susceptibilité différente des enfants aux effets liés à la dieldrine par rapport à celle des adultes. Richardson *et al.* (2006) ont montré qu'une exposition des souris pendant la gestation et la lactation à de faibles doses de dieldrine (0,3 – 1 et 3 mg/kg tous les 3 jours), bien que n'entraînant ni toxicité maternelle, ni effets visibles chez la progéniture, conduisait à une altération du système dopaminergique. A 12 semaines, les niveaux de protéines et d'ARN de certains transporteurs (DAT et VMAT2) étaient augmentés. Une administration de 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine (MPTP) à 12 semaines de vie entraînait une plus grande diminution de la dopamine dans la substance noire (par rapport aux souris non exposées *in utero* et pendant la lactation), associée à un ratio DAT:VMAT2 plus élevé.

■ Effets hépatiques

La toxicité hépatique chez l'homme est équivoque. Peu d'information est disponible. Dans une étude, une légère augmentation des enzymes sériques hépatiques (ASAT et ALAT) a été observée et corrélée avec la concentration de dieldrine sérique chez des travailleurs exposés aux pesticides (co-exposition à d'autres substances organochlorées).

Chez l'animal, le foie est considéré comme un organe cible. Des LOAEL de 0,025 mg/kg/j ont été proposés chez le rat et le chien sur la base d'observations histologiques (induction des enzymes microsomales avec augmentation du poids ou de la taille du foie, éosinophilie cytoplasmique et augmentation de certains composants cellulaires tels le réticulum endoplasmique lisse, les protéines microsomales ou les cytochromes P450...). Des difficultés d'interprétation des résultats sont liées au fait que les effets mis en évidence peuvent être considérés comme adaptatifs, et d'autant plus difficiles à transposer chez l'homme.

Génotoxicité

Les essais de génotoxicité réalisés sur des cellules de travailleurs dans une entreprise de production de dieldrine n'ont pas mis en évidence d'aberrations chromosomiques directement chez l'homme. Une autre étude indiquait des résultats positifs pour l'échange des chromatides sœurs mais les travailleurs étaient exposés à de nombreux pesticides y compris des organophosphorés (horticulture).

Chez l'animal, *in vivo*, l'aldrine et la dieldrine induisent la synthèse de l'ADN dans le foie de souris mais pas chez le rat. Les résultats d'essais de dominance létale réalisés chez des souris sont équivoques et non significatifs.

Enfin, des études *in vitro* indiquent une augmentation significative des aberrations chromosomiques sur culture de cellules pulmonaires humaines et une augmentation des échanges de chromatides sœurs sur cellules CHO avec et sans activation métabolique (mais sur un nombre très restreint de cellules).

Les résultats de la plupart des essais de génotoxicité sont négatifs ou équivoques. Les études mécanistiques suggèrent un mode d'action non génotoxique. Les hypothèses sur les mécanismes d'action sont nombreuses :

- diminution des ARNt par diminution de leur synthèse ou inactivation directe ;
- augmentation de la synthèse non programmée de l'ADN ? (mais les tests ne sont pas toujours positifs) ;
- inhibition de la coopération métabolique et des communications cellulaires ;
- mise en jeu de radicaux oxydes réactifs.

**Résultats des essais de génotoxicité *in vitro* et *in vivo*, pour l'aldrine et la dieldrine
(issus de ATSDR 2002)**

	Espèce	Effets	Résultats	
			Avec S9	Sans S9
Essais <i>in vivo</i>	Homme (cohorte professionnelle)	Echange de chromatides sœurs	-	+ (pesticides multiples)
	Homme (cohorte professionnelle)	Aberrations chromosomiques	-	— (dieldrine)
	Souris Swiss (oral)	↗ métaphases anormales	-	+
		↗ chromosomes univalents	-	+
	Hamster chinois (intra-péritonéal)	Aberrations chromosomiques	-	— (dieldrine)
	Souris (intra-péritonéal)	Aberrations chromosomiques	-	+ (dieldrine)
	Souris (oral)	↗ synthèse de l'ADN dans les hépatocytes	-	+ (dieldrine)
		Mitoses	-	+ (dieldrine)
		Apoptose	-	— (dieldrine)
		Ploïdie	-	+ (dieldrine)
	Rat (oral)	↗ synthèse de l'ADN dans les hépatocytes	-	— (dieldrine)
		Mitoses	-	— (dieldrine)
		Apoptose	-	— (dieldrine)
		Ploïdie	-	— (dieldrine)
	Cellules CHO (hamster chinois)	Echange de chromatides sœurs	oui	+ (dieldrine)
		Aberrations chromosomiques	-	— (dieldrine)
Cellules V79 (hamster chinois)	Mutation génique	-	+	
Cellules pulmonaires humaines en culture	Aberrations chromosomiques	-	+	
Essais <i>in vitro</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Conversion génique	-	—
	<i>Tradescantia</i>	Micronoyaux	-	+ (dieldrine)
				-
	<i>Salmonella typhimurium</i>	Mutation génique	oui	+
			-	—
	<i>E. coli</i>	Mutation génique	-	—
	<i>Bacillus subtilis</i>	Mutation génique	-	—
	<i>Aspergillus nidulans</i>	Mutation génique	-	—
	Fibroblastes humain transformés SV40	Synthèse non programmée de l'ADN	-	+
	Hépatocyte de rat	Synthèse non programmée de l'ADN	-	—
Hépatocyte de souris	Synthèse non programmée de	-	—	

l'ADN

Embryofibroblaste de souris

« *focus formation* »

-

+

Cancérogénicité■ **Classification**

Le Circ considère que l'aldrine et la dieldrine sont inclassables quant à leur cancérogénicité et les a ainsi classées dans le groupe 3 en 2001 (inclassable). En revanche, l'US EPA a classé l'aldrine et la dieldrine dans le groupe B2 (probablement cancérigène pour l'homme, en raison de preuves suffisantes chez l'animal et d'une structure moléculaire et conformationnelle proche de molécules telles que le chlordane ou l'heptachlore qui sont eux classés dans le groupe B2).

Au niveau européen, l'aldrine et la dieldrine sont classées cancérigène de catégorie 3 (R40, effets cancérigènes suspectés, preuves insuffisantes).

■ **Cancers hépatiques**

Chez l'homme, des études de cohortes réalisées chez des individus ayant travaillé sur des sites de production d'aldrine, de dieldrine, de dibromochloropropane et d'organophosphates aux Etats-Unis et aux Pays-Bas, et ayant investigué la mortalité par cancer, n'ont pas pu conclure dans le sens d'une relation causale claire entre l'exposition aux pesticides et les cancers : soit il n'y a pas d'augmentation significative de la mortalité par cancer chez les travailleurs exposés, soit il y a une augmentation de la mortalité par cancer du foie et des voies biliaires statistiquement significative lorsqu'elle est comparée aux taux de mortalité locaux mais non statistiquement significative lorsqu'elle est comparée aux taux de mortalité nationaux.

Chez l'animal, les études toxicologiques mettent en évidence une augmentation statistiquement significative des cancers hépatiques (notamment les carcinomes hépatiques) chez plusieurs souches de souris (voir le détail des études dans les VTR). Les études chez d'autres espèces animales ne sont pas concluantes, ce qui pourrait indiquer une sensibilité particulière pour la souris. **Les études réalisées chez l'animal montrent que seule la souris serait sensible à l'hépatocarcinogénicité de l'aldrine et de la dieldrine.**

Cancers hormono-dépendants

Des études épidémiologiques ont mis en évidence une association entre le risque de cancer du sein dans des cohortes de femmes et l'exposition à la dieldrine. L'une des études a montré que des concentrations sanguines de dieldrine supérieures à 57,6 ng/g avaient une influence négative et significative sur la survie et le cancer du sein par rapport aux concentrations sanguines inférieures à 12 ng/g (RR=2,78, IC95 % : 1,38-5,59, p trend<0.01). En revanche, une étude américaine n'a pas montré de relation causale entre l'exposition à la dieldrine et les cancers du sein (RR=0,7 ; IC95 % : 0,3-1,3). Une étude plus récente (30 454 femmes de Caroline du Nord sélectionnées de 1993 à 1997 dont 309 femmes déclarant un cancer du sein en 2000) a montré une augmentation significative du risque de cancer du sein chez des femmes utilisant des pesticides, dont la dieldrine, mais le faible nombre de cas ne permet pas de conclure sur la force de l'association avec la dieldrine (Engel *et al.* 2005). Les résultats sont aujourd'hui équivoques. Enfin, Ibarluzea *et al.* (2004) ont montré que les niveaux de certains pesticides dans le tissu adipeux de 198 femmes ayant un cancer du sein, et en particulier ceux de l'aldrine, étaient plus élevés (résultats non significatifs) que chez les témoins. Un Odds Ratio (OR) pour le cancer du sein chez les femmes présentant des niveaux détectables d'aldrine dans le tissu adipeux a été calculé à 1,55 (IC95 = 1,00 – 2,40). Cet OR était plus élevé chez les femmes ménopausées.

Les nouvelles données s'intéressent plus particulièrement aux mécanismes possibles de cette cancérogenèse. Une des hypothèses est que la dieldrine serait capable d'accroître la survie des

cellules cancéreuses du sein. Cameron et Foster (2008) ont ainsi démontré qu'elle entraînait des résistances vis-à-vis de l'apoptose de ces cellules.

■ **Autres cancers**

Une étude récente a investigué une éventuelle association entre le risque de lymphomes non Hodgkinien et l'exposition aux pesticides organochlorés. Aucune association n'a cependant été retrouvée (Cantor *et al.* 2003).

Effets sur la reproduction et le développement

Classification : L'aldrine et la dieldrine ne sont pas classées au niveau européen.

Chez l'homme, il n'existe pas de données relatives aux effets sur la reproduction et le développement.

Chez l'animal, des malformations fœtales ont été mises en évidence dans une étude chez la souris et le hamster pour des doses uniques respectives de 15 et 30 mg/kg. Un NOAEL a été identifié à 1,5 mg/kg (dose unique). Une diminution de la survie post natale a été observée dans une étude pour des expositions à la dieldrine de 0,65 mg/kg/j pendant 74 jours. Le mécanisme entraînant cette létalité néonatale n'est toutefois pas connu. Enfin, une diminution de 18 % du poids du corps et une augmentation "electroconvulsive shock thresholds or electroconvulsive shock brain seizure threshold" (résultats statistiquement significatifs) ont été observées chez des souriceaux exposés à 2 et 4 mg/kg/j *in utero* 5-7 jours pendant le troisième trimestre de la grossesse.

Une diminution de la fertilité a également été observée dans certaines études à des doses de 0,63 et 0,125 mg/kg/j administrées par voie orale chez le mâle ou la femelle. Par ailleurs, des injections intra-péritonéales d'aldrine ont entraîné une diminution du nombre de spermatozoïdes, dégénérescence des cellules germinales, une diminution du poids des vésicules séminales et de la prostate, une diminution du diamètre des tubes séminifères et une diminution de la testostérone plasmatique et testiculaire. En revanche, les relations dose-réponse sont difficiles à quantifier et les résultats sont équivoques par voie orale.

Le NOAEL le plus bas a été identifié à 0,325 mg/kg/j pour une durée de 74 jours (effets sur la mortalité de la progéniture).

Mécanisme de perturbation endocrinienne

Des études *in vitro* ont montré que la dieldrine bloquait la liaison de la 5 α -dihydrotestostérone à la fraction protéique prostatique, ce qui conforte les effets sur la fertilité observés (InVS 2002). Andersen *et al.* (2002) ont montré que la dieldrine agissait comme un œstrogène et un anti-androgène. Les recherches récentes indiquent que la dieldrine a un impact sur les quantités d'ARN messager des récepteurs aux œstrogènes *alpha*- et *bêta*- (ER- α et ER- β) (Grünfeld *et al.* 2004). Comme de nombreux autres pesticides organochlorés ayant une action œstrogénique, elle agirait par ailleurs sur les ER- α membranaires dans les cellules de l'hypophyse et provoquerait un influx de calcium et une sécrétion de prolactine. Elle pourrait également avoir un impact sur les protéines kinases avec une altération des signaux cellulaires (Watson *et al.* 2007). D'autres recherches ont en revanche montré que l'aldrine a une affinité plus importante pour le récepteur à la progestérone que pour les ER (Scippo *et al.* 2004). De même, Tollefsen *et al.* (2003) n'ont pas montré d'activité œstrogénique dans un test d'induction de la synthèse de la vitellogénine dans des cultures primaires d'hépatocytes de saumons (test ELISA) (A titre d'information, la vitellogénine est un marqueur d'une exposition aux œstrogènes : c'est une protéine HDL synthétisée au niveau du foie pour la production des œufs chez le poisson, l'œstradiol est capable

d'activer les récepteurs aux œstrogènes hépatiques qui régule la transcription des gènes de la vitellogénine).

Laville *et al.* (2006) ont montré que l'aldrine induisait l'activité de l'aromatase, enzyme fortement impliquée dans la stéroïdogenèse (formation des androgènes à partir des œstrogènes) dans des cellules de carcinome chorionique JEG-3 (exposition de 24h à 1 et 10 µM). Les auteurs suggèrent que l'induction enzymatique serait liée à une augmentation de la transcription du gène CYP19 (augmentation de l'expression des ARN messagers).

Fowler *et al.* (2007) ont montré qu'une exposition de testicules fœtaux en culture à de faibles doses de dieldrine (1 pmol et 1nmol/L) diminuait la sécrétion de testostérone induite par l'hormone lutéinisante (LH) ainsi que de certaines protéines tissulaires, en particulier le récepteur à la LH. La dieldrine a également induit des altérations de l'expression protéique dans les cellules de Leydig, ce qui suggère que ces cellules pourraient être particulièrement sensibles aux effets de la dieldrine. Ces observations, comme la plupart des études *in vitro*, sont difficilement interprétables car elles ne sont pas corrélées actuellement à un dysfonctionnement de la fertilité chez l'homme.

Etudes des relations doses-réponses

Les VTR de l'aldrine et de la dieldrine seront présentées ensemble car les données toxicologiques indiquent que l'aldrine est métabolisée dans l'organisme en dieldrine. En outre, certains organismes ont proposé une VTR commune aux deux substances représentant la somme de l'aldrine et de la dieldrine.

■ **VTR à seuil**

- **Pour l'aldrine**, l'ATSDR propose une **VTR orale aiguë** de **2.10⁻³ mg/kg/j** (2002). 7 souris albinos en gestation par groupe de dose ont été exposées à 0 – 2 – 4 mg/kg/j d'aldrine par gavage (huile de maïs) pendant 5-7 jours au moment du troisième trimestre de la grossesse. La progéniture était sevrée à l'âge de 30 jours. Trois groupes de 10 souriceaux ont été sélectionnés au hasard parmi chaque groupe de dose. Des tests d'acquisition du réflexe d'évitement ont été réalisés à l'âge de 30 à 37 jours. A J38, les souriceaux ont été testés avec des électrochocs pour étudier le seuil de convulsion.

Une diminution de 18 % du poids du corps et une augmentation du seuil de convulsion (résultats statistiquement significatifs) ont été observées chez les souriceaux exposés à 2 et 4 mg/kg/j *in utero*. Le réflexe d'évitement n'a pas été affecté. L'ATSDR a retenu la valeur de 2 mg/kg/j comme un LOAEL et a appliqué un facteur d'incertitude de 1000 (UF_L, UF_H et UF_A).

- L'ATSDR propose également une **VTR orale chronique** de **3.10⁻⁵ mg/kg/j** (2002). 24 rats Osborne-Mendel sevré par groupe de dose ont été exposés à 0 – 0,5 – 2 – 10 – 50 – 100 et 150 ppm d'aldrine (99 % de pureté, dissoute dans l'huile de maïs) dans la nourriture pendant 2 ans. A la fin de l'exposition, les rats survivants ont été autopsiés. A la plus faible dose, correspondant à une exposition de 0,025 mg/kg/j, une augmentation statistiquement significative du ratio des poids du foie et du corps a été observée ainsi que des modifications histopathologiques au niveau du foie (hypertrophie des cellules centrilobulaires avec une augmentation de l'oxyphilie et de l'éosinophilie et migration périphérique des granules basophiles) dont la sévérité augmentent avec la dose. A 10 ppm, l'apparition de vacuoles dans les hépatocytes est notée. A partir de 50 ppm, une diminution de la survie des individus est observée (hémorragies au niveau de la vessie observée chez les individus morts) et à partir de 100 ppm, des lésions rénales sont mises en évidence, plus marquée chez les mâles (nécroses des tubules rénaux chez les individus morts).

Les modifications mises en évidence à 0,5 ppm sont caractéristiques de phénomènes adaptatifs associés à une induction des cytochromes P450 et une prolifération du REL dans les cellules du parenchyme hépatique. La présence de vacuole est une manifestation courante de la dégénérescence cellulaire.

L'ATSDR a considéré que la réponse adaptative devait être considérée comme un effet néfaste, et l'a retenu comme effet critique car les mécanismes d'induction de l'hépatotoxicité ne sont pas connus chez le rongeur. Un facteur d'incertitude de 1000 a été appliqué au LOAEL, correspondant à un UF_L de 10, un UF_A de 10 et un UF_H de 10.

- L'US EPA, en 1988, proposait la même VTR sur la base de la même étude toxicologique et des mêmes arguments. L'US EPA indiquait un niveau de confiance moyen pour l'étude source et la VTR.
- **Pour la dieldrine**, l'ATSDR propose une **VTR orale intermédiaire** de 1.10^{-4} mg/kg/j (2002). La dieldrine technique a été dissoute dans de l'éthanol pur et injectée dans de la guimauve, correspondant à une dose administrée à des singes écureuil de 0,01 et 0,1 mg/kg/j. Le premier groupe comportait 3 singes et le second 4 singes. Le groupe contrôle comportait 2 singes. Les singes ont été exposés pendant 55 jours. Les observations ont consisté en tests d'apprentissage visuel sériel et de discriminations visuelles pendant toute la durée de l'exposition. Des signes d'altération de l'apprentissage persistant jusqu'à la fin du traitement ont été observés dès 15 jours d'exposition dans le second groupe de dose (0,1 mg/kg/j). Aucune altération n'a été mise en évidence dans le premier groupe de dose par rapport aux témoins. L'ATSDR a donc identifié la dose de 0,01 mg/kg/j comme un NOAEL pour cet effet. Un facteur d'incertitude de 100 a été appliqué pour tenir compte de la transposition de l'animal à l'homme (10) et de la variabilité humaine (10).
- L'ATSDR propose également une **VTR orale chronique** de 5.10^{-5} mg/kg/j (2002) à partir d'une étude de 2 ans sur le rat et le chien. 25 rats par sexe et par groupe de dose (et 45 rats par sexe pour le groupe témoin) ont été exposés par la nourriture à 0 – 0,1 – 1 et 10 ppm de dieldrine pendant 2 ans, correspondant à 0,005 – 0,05 et 0,5 mg/kg/j. Une augmentation de poids du foie (absolu et relatif) a été observée chez les femelles à 0,05 mg/kg/j. Des modifications cellulaires caractéristiques de la toxicité des organochlorés a été observée dans le dernier groupe de dose chez les femelles (6/23 femelles versus 0/23 dans les autres groupes) mais chez un seul mâle. D'autres lésions hépatiques (nécroses, fibroses) ont été observées pour les deux sexes mais sans relation dose-réponse (dispersion des résultats dans les groupes exposés et chez les témoins). Les phosphatases alcalines sanguines n'ont pas été modifiées et les autres tissus n'étaient pas altérés. En revanche, une irritabilité, des tremblements et des convulsions ont été observés à 0,5 mg/kg/j. L'ATSDR a considéré que la dose de 0,005 mg/kg/j était un NOAEL et a appliqué un facteur d'incertitude de 100 (10 pour UF_H et 10 pour UF_A).
- L'US EPA en 1990 proposait la même VTR sur la base de la même étude et des mêmes considérations. L'US EPA indiquait un niveau de confiance faible pour l'étude source et moyen pour la VTR.
- **Pour le mélange aldrine / dieldrine**, le JMPR proposait en 1967 une **VTR orale chronique** de 1.10^{-4} mg/kg/j fondée sur la même étude chez le rat et une autre étude chez le chien : 4 animaux (2 mâles et 2 femelles) par groupe ont été exposés à 1 – 3 – 10 – 25 et 50 ppm de dieldrine 6 jours par semaine. Les chiens exposés à 10, 25 et 50 ppm sont morts après 9 mois, 5 jours et 33 jours respectivement. Les chiens exposés à 1 et 3 ppm ont survécu pendant 15 mois (durée d'exposition prise en compte pour la VTR). Dans le groupe exposé à 3 ppm, le ratio des poids foie / corps était

augmenté, et chez une femelle, des altérations rénales ont été observées. A 1 ppm, les foies des animaux étaient plus gros que ceux du groupe témoin mais aucune altération histologique n'a été observée. La valeur de 1 ppm, correspondant à une exposition de 0,025 mg/kg/j a été retenue comme LOAEL.

Un facteur d'incertitude de 250 a été appliqué, correspondant à un UF_L de 2,5, un UF_A de 10 et un UF_H de 10. L' UF_L a été réduit car le JMPR a considéré que les effets observés étaient mineurs.

- Le RIVM a proposé en 1991 (ré-évaluation en 2001) la même VTR que le JMPR, sur la base des mêmes constatations, et pour la somme de l'aldrine et de la dieldrine. En outre, le RIVM a proposé une **VTR respiratoire chronique** pour l'aldrine et la dieldrine de $3,5 \cdot 10^{-4} \text{ mg/m}^3$, par extrapolation de la VTR orale, en considérant un adulte de 70 kg qui respire 20 m^3 d'air par jour.

Remarque sur la susceptibilité des enfants

Sur la base des travaux de Richardson *et al.* (2006), l'OEHHA a étudié la pertinence d'appliquer un facteur supplémentaire aux VTR existantes pour proposer des valeurs guides spécifiques aux écoles en Californie. Ces travaux ont consisté à exposer des souris avant l'accouplement, pendant la gestation et pendant la lactation et à suivre les souriceaux afin d'étudier les effets neurologiques, en particulier sur le système dopaminergique. Les auteurs suggéraient que les effets de la dieldrine sur le système dopaminergique étaient probablement le résultat de l'exposition des souriceaux *via* la lactation.

L'OEHHA considère que l'exposition de la progéniture est plus appropriée pour la construction d'une valeur spécifique aux enfants, cependant, les concentrations de dieldrine dans le lait n'ont pas été mesurées dans l'étude et seules les concentrations des rates gestantes ont pu être exploitées. Un LOAEL de 0,1 mg/kg/j a été proposé (en continu). On constate donc que les effets hépatiques retenus pour la construction des VTR des autres organismes sont observés pour des doses plus faibles (presque un ordre de grandeur). L'OEHHA conclut qu'une VTR construite sur la base des effets neuro-développementaux (exposition périnatale) serait moins protectrice que les VTR proposées sur la base d'effets hépatiques. L'agence suggère toutefois de poursuivre les recherches sur cet effet, en particulier l'apport de connaissance sur l'exposition réelle de la progéniture plutôt que des femelles gestantes.

■ VTR sans seuil

Pour l'aldrine, l'US EPA propose depuis 1993 un **ERU de 17 (mg/kg/j)⁻¹** calculé à l'aide de différentes modélisations LMS (*linearized multistage*) à partir de différents jeux de données (plusieurs études) et tenant compte du fait que l'aldrine induit une augmentation significative de la réponse tumorale dans trois souches différentes de souris, chez les deux sexes.

Davis (1965) a exposé 100 souris C3H par sexe et par groupe à 0 et 10 ppm pendant 2 ans. L'incidence des hyperplasies hépatiques et des hépatomes bénins était approximativement doublée dans le groupe exposé par rapport au témoin. En revanche, le nombre de carcinomes hépatiques était le même. Une réévaluation des données histologiques réalisées en 1974 indiquait que les hépatomes étaient des tumeurs malignes

Dans l'étude du NCI (1978), 50 souris B6C3F1 par sexe et par groupe ont été exposés à 4 et 8 ppm ou 3 et 6 ppm. Les animaux ont été traités pendant 80 semaines et observés jusqu'à 90-103 semaines. Le NCI a mis en évidence une augmentation significative et dose-dépendante des carcinomes hépatocellulaires chez les mâles.

L'US EPA a proposé trois ERU (SF pour *slope factor*) à partir des données chez la souris C3H femelle puis chez la souris C3H mâle (Davis 1965), et à partir des données chez la souris B6C3F1 (NCI, 1978) selon les incidences présentées dans le tableau ci-contre.

Espèce / sexe	Exposition	Dose équivalente humaine (mg/kg/j)*	Incidence des tumeurs	ERU calculé en (mg/kg/j) ⁻¹	Références
Souris C3H femelle	0 ppm	0	2/53	23	Davis 1965
	10 ppm	0,104	72/85		
Souris C3H mâle	0 ppm	0	22/73	18	
	10 ppm	0,104	75/91		
Souris mâles B6C3F1	0 ppm	0	3/20	12	NCI 1978
	4 ppm	0,04	16/49		
	8 ppm	0,08	25/45		

$$* qh = qa \times [Ph/Pa]^{1/3} = q^* \times [70/0,03]^{1/3}$$

L'ERU proposé par l'US EPA correspond à la moyenne géométrique des 3 ERU calculés sur la base des différentes études, soit 17 (mg/kg/j)⁻¹.

A partir de cet ERU, l'US EPA a proposé un **DWUR*** de **4,9.10⁻⁴ (µg/L)⁻¹** sur la base d'un homme de 70 kg buvant 2 L d'eau par jour, et par transposition de voie à voie, elle a proposé un **IUR*** de **4,9.10⁻³ (µg/m³)⁻¹** sur la base d'un homme de 70 kg respirant 20 m³ d'air par jour.

Pour la dieldrine, l'US EPA propose depuis 1993 un **ERU de 16 (mg/kg/j)⁻¹** calculé à l'aide de différentes modélisations LMS (*linearized multistage*) à partir de différents jeux de données (plusieurs études) et tenant compte du fait que la dieldrine induit une augmentation significative de la réponse tumorale dans plusieurs souches de souris.

* DWUR : drinking water unit risk

* IUR : inhalation unit risk

Davis (1965) a exposé 100 souris C3H par sexe et par groupe à 0 et 10 ppm pendant 2 ans. L'étude a conduit aux mêmes résultats que pour l'aldrine. Des résultats similaires ont été observés dans l'étude de Thorpe and Walker (1973) sur des souris des 2 sexes exposées pendant 110 semaines à 10 ppm de dieldrine (30 souris par groupe et sexe), avec la mise en évidence d'une augmentation statistiquement significative des tumeurs hépatiques. De même que dans l'étude du NCI (1978) où des carcinomes hépatocellulaires ont été observés chez des souris mâles B6C3F1 (50 par sexe et par dose exposées à 0 – 2,5 et 5 ppm pendant 80 semaines), dans l'étude de Tennekes *et al.* (1981) sur des souris CF1 mâles et dans l'étude de Meierhenry (1983) sur des souris C3H/He, B6C3F1 et C57B1/6J.

Walker *et al.* (1972) a conduit des études sur les souris CF1 des deux sexes exposées à 0 – 0,1 – 1 et 10 ppm (87 à 288 animaux par sexe en fonction des groupes). Les animaux ont été sacrifiés aux semaines 132 à 140. Une augmentation significative des tumeurs hépatiques, des adénomes et carcinomes pulmonaires et des tumeurs lymphoïdes a été observée chez les femelles.

13 ERU ont été calculés sur la base de toutes ces études (tableau).

L'ERU proposé par l'US EPA correspond à la moyenne géométrique des 13 ERU calculés sur la base des différentes études, soit $16 \text{ (mg/kg/j)}^{-1}$.

A partir de cet ERU, l'US EPA a proposé un **DWUR** de $4,6 \cdot 10^{-4} \text{ (}\mu\text{g/L)}^{-1}$ sur la base d'un homme de 70 kg buvant 2 L d'eau par jour, et par transposition de voie à voie, elle a proposé un **IUR** de $4,6 \cdot 10^{-3} \text{ (}\mu\text{g/m}^3\text{)}^{-1}$ sur la base d'un homme de 70 kg respirant 20 m³ d'air par jour.

Sexe/ souche	Slope factor (ERU) en (mg/kg/j)^{-1}	Référence
mâle, C3H	22	Davis (1965), réévalué par Reuber, 1974
Femelle, C3H	25	
mâle, CF1	25	Walker <i>et al.</i> (1972)
Femelle, CF1	28	
mâle, CF1	15	
Femelle, CF1	7.1	
mâle CF1	55	Thorpe and Walker (1973)
Femelle, CF1	26	
mâle, B63F1	9.8	NCI (1978)
mâle, CF1	18	Tennekes <i>et al.</i> (1981)
mâle, C57B1/6J	7.4	Meierhenry <i>et al.</i> (1983)
mâle, C3H/He	8.5	
mâle, B6C3F1	11	

VTR à seuil recensées dans les bases de données nationales et internationales pour l'aldrine et la dieldrine (recherche 10/03/08)

Organisme	Exposition	VTR	Espèce étudiée	Effets critiques	NOAEL/ LOAEL	UF	Référence	
ATSDR aldrine (2002)	Orale, aiguë	Acute MRL = 2.10^{-3} mg/kg/j	Souris : 7 souris albinos en gestation par groupe exposées à 0 – 2 – 4 mg/kg 5-7 jours par gavage au moment du « dernier trimestre ». 30 souriceaux suivis jusqu'à J38	Développementaux : \searrow poids et \nearrow statistiquement significative des seuils « electroconvulsive shock »	LOAEL = 2 mg/kg/j	1000 (UF _L , UF _H , UF _A)	Al-Hachim, 1971	
ATSDR aldrine (2002)	Orale, chronique	Chronic MRL= 3.10^{-5} mg/kg/j	Rat : 24 animaux (12/sexe) par groupe exposés par la nourriture à 0 – 0,5 – 2 – 10 – 50 – 100 – 150 ppm pendant 2 ans	Hépatiques* : modifications histopathologiques caractéristiques des OC ; \nearrow statistiquement significative du ratio Pfoie/Pcorps	LOAEL = 0,025 mg/kg/j (0,5 ppm)	1000 (UF _L , UF _H , UF _A)	Fitzhugh <i>et al.</i> 1964	
US EPA aldrine (1988)	Orale, chronique	RfD = 3.10^{-5} mg/kg/j niveau de confiance moyen	Rat : Même étude	Mêmes effets	LOAEL = 0,025 mg/kg/j (0,5 ppm)	1000 (UF _L , UF _H , UF _A)	Fitzhugh <i>et al.</i> 1964	
ATSDR (2002) dieldrine	Orale, intermédiaire	RfD = 1.10^{-4} mg/kg/j	Singe (<i>saïmiri commun</i>) Exposés 55 jours à 0 – 0,1 – 0,01 mg/kg/j	Neurologiques** : capacités d'apprentissage	NOAEL = 0,01 mg/kg/j	100 (UF _H , UF _A)	Smith <i>et al.</i> 1976	
ATSDR (2002) dieldrine	Orale, chronique	Chronic MRL = 5.10^{-5} mg/kg/j	Rat – 2 ans exposé à 0,005 – 0,05 et 0,5 mg/kg/j	Hépatiques : \nearrow poids du foie chez les femelles et hyperplasies cellulaires à 0,05 mg/kg/j	NOAEL = 0,005 mg/kg/j	100 (UF _H , UF _A)	Walker <i>et al.</i> 1969	
US EPA (1990) dieldrine	Orale, chronique	RfD = 5.10^{-5} mg/kg/j	Rat (2 ans)	Hépatiques	NOAEL = 0,005 mg/kg/j	100 (UF _H , UF _A)	Walker <i>et al.</i> 1969	
JMPR*** (1967)	Orale, chronique	ADI = 1.10^{-4} mg/kg/j	Rat (même étude) et chien	Hépatiques : Modifications histologiques chez le rat et hypertrophie du foie chez le chien	LOAEL = 0,025 mg/kg/j (1 ppm)	250 (2,5 UF _L , 10 UF _H , 10 UF _A)	Fitzhugh <i>et al.</i> 1964 Treon <i>et al.</i> 1955	
RIVM*** (1991, 2002)	Orale, chronique	TDI = 1.10^{-4} mg/kg/j	Rat (même étude) et chien	Hépatiques : Modifications histologiques chez le rat et hypertrophie du foie chez le chien	LOAEL = 0,025 mg/kg/j (1 ppm)	250 (2,5 UF _L , 10 UF _H , 10 UF _A)	Fitzhugh <i>et al.</i> 1964 Treon <i>et al.</i> 1955	
RIVM** (1991, 2002)	Respiratoire, chronique	TCA = $3,5.10^{-4}$ mg/m ³	TCA (adulte) = 1.10^{-4} mg/kg/j × 70 kg / 20 m ³ /j					

* confirmé par des effets similaires retrouvés chez le chien pendant 15 mois. ** le choix de l'effet critique a été conforté par d'autres études notamment chez le rat. *** somme de l'aldrine et de la dieldrine.

VTR sans seuil recensées dans les bases de données nationales et internationales pour l'aldrine et la dieldrine (recherche 10/03/08)

Organisme	Exposition	VTR	Espèce étudiée	Effet critique	Méthode	Etude
US EPA aldrine (1993)	orale chronique	SF = 17 (mg/kg/j) ⁻¹ DWUR = 4,9.10 ⁻⁴ (µg/L) ⁻¹	Souris C3H exposées à 10 ppm et souris B6C3F1 mâles exposées à 4 et 8 ppm	Carcinomes hépatiques	LMS (extra risk)	Davis 1965 NCI 1978
US EPA aldrine (1993)	respiratoire chronique	IUR = 4,9.10 ⁻³ (µg/m ³) ⁻¹	IUR (adulte) en µg ⁻¹ .m ³ = 17 mg ⁻¹ .kg.j × 20 m ³ .j ⁻¹ / 70 kg × 10 ⁻³ mg.µg ⁻¹			
US EPA dieldrine (1993)	orale chronique	SF = 16 (mg/kg/j) ⁻¹ DWUR = 4,6.10 ⁻⁴ (µg/L) ⁻¹	Souris C3H, CF1, B6C3F1, C57B1/6J, C3H/He des deux sexes	Carcinomes hépatiques	LMS (extra risk)	Davis 1965, Walker <i>et al.</i> 1972, Thorpe <i>et al.</i> 1973, NCI 1978, Tennekes <i>et al.</i> 1981, Meierhenry <i>et al.</i> 1983
US EPA dieldrine (1993)	respiratoire chronique	IUR = 4,6.10 ⁻³ (µg/m ³) ⁻¹	IUR (adulte) en µg ⁻¹ .m ³ = 16 mg ⁻¹ .kg.j × 20 m ³ .j ⁻¹ / 70 kg × 10 ⁻³ mg.µg ⁻¹			

Références bibliographiques

ATSDR. Monographie ATSDR – septembre 2002

Al-Hachim GM. 1971. Effect of aldrin on the condition avoidance response and electroshock seizure threshold of offspring from aldrin-treated mother. *Psychopharmacologia* 21:370-373.

Andersen HR, Vinggaard AM, Rasmussen TH, Gjermansen IM, Bonefeld-Jørgensen EC. Effects of currently used pesticides in assays for estrogenicity, androgenicity, and aromatase activity in vitro. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2002 Feb 15;179(1):1-12.

Bonvallot N et Dor F : « Insecticides organochlorés aux Antilles : identification des dangers et valeurs toxicologiques de référence (VTR) » - juillet 2004

Cameron HL, Foster WG. Dieldrin promotes resistance to anoikis in breast cancer cells in vitro. *Reprod Toxicol.* 2008 Feb;25(2):256-62.

Cantor KP, Strickland PT, Brock JW, Bush D, Helzlsouer K, Needham LL, Zahm SH, Comstock GW, Rothman N. Risk of non-Hodgkin's lymphoma and prediagnostic serum organochlorines: bêta-hexachlorocyclohexane, chlordane/heptachlor-related compounds, dieldrin, and hexachlorobenzene. *Environ Health Perspect.* 2003 Feb;111(2):179-83.

Davis, K.J. 1965. Pathology report on mice fed aldrin, dieldrin, heptachlor or heptachlor epoxide for two years. Internal FDA memorandum to Dr. A.J. Lehman. July 19. (Cited in: U.S. EPA, 1986)

Fitzhugh OG, Nelson AA, Quaife ML. 1964. Chronic oral toxicity of aldrin and dieldrin in rats and dogs. *Food Cosmet Toxicol* 2:551-562.

Fowler PA, Abramovich DR, Haites NE, Cash P, Groome NP, Al-Qahtani A, Murray TJ, Lea RG. Human fetal testis Leydig cell disruption by exposure to the pesticide dieldrine at low concentrations. *Hum Reprod.* 2007 Nov;22(11):2919-27.

Grünfeld HT, Bonefeld-Jørgensen EC. Effect of in vitro estrogenic pesticides on human oestrogen receptor alpha and bêta mRNA levels. *Toxicol Lett.* 2004 Aug 1;151(3):467-80.

IPCS-EHC : aldrin & dieldrin. 1989. EHC n°91 : <http://www.inchem.org/pages/ehc.html>

IPCS-JMPR : aldrin. FAO Meeting Report N°PL/1965/10/1 : <http://www.inchem.org/pages/jmpr.html>

IPCS-JMPR :dieldrin. FAO Meeting Report N°PL/1965/10/1 : <http://www.inchem.org/pages/jmpr.html>

INRS : Dieldrine –Fiche toxicologique n°189, 2007.

Kitazawa M, Anantharam V, Kanthasamy A, Kanthasamy AG. Dieldrin promotes proteolytic cleavage of poly(ADP-ribose) polymerase and apoptosis in dopaminergic cells: protective effect of mitochondrial anti-apoptotic protein Bcl-2. *Neurotoxicology.* 2004 Jun;25(4):589-98.

Kitazawa M, Anantharam V, Kanthasamy AG. Dieldrin induces apoptosis by promoting caspase-3-dependent proteolytic cleavage of protein kinase Cdelta in dopaminergic cells: relevance to oxidative stress and dopaminergic degeneration. *Neuroscience.* 2003;119(4):945-64.

Kanthasamy AG, Kitazawa M, Kanthasamy A, Anantharam V. Dieldrin-induced neurotoxicity: relevance to Parkinson's disease pathogenesis. *Neurotoxicology.* 2005 Aug;26(4):701-19.

Laville N, Balaguer P, Brion F, Hinfray N, Casellas C, Porcher JM, Aït-Aïssa S. Modulation of aromatase activity and mRNA by various selected pesticides in the human choriocarcinoma JEG-3 cell line. *Toxicology.* 2006 Nov 10;228(1):98-108.

Li AA, Mink PJ, McIntosh LJ, Teta MJ, Finley B. Evaluation of epidemiologic and animal data associating pesticides with Parkinson's disease. *J Occup Environ Med.* 2005 Oct;47(10):1059-87. Comment in: *J Occup Environ Med.* 2006 Jul;48(7):655; author reply 655-6.

Meierhenry, E.F., B.H. Reuber, M.E. Gershwin, L.S. Hsieh and S.W. French. 1983. Dieldrin-induced mallory bodies in hepatic tumors of mice of different strains. *Hepatology.* 3: 90-95.

- Babot Z, Vilaró MT, Suñol C. Long-term exposure to dieldrin reduces gamma-aminobutyric acid type A and N-methyl-D-aspartate receptor function in primary cultures of mouse cerebellar granule cells. *J Neurosci Res*. 2007 Dec;85(16):3687-95.
- Narita S, Goldblum RM, Watson CS, Brooks EG, Estes DM, Curran EM, Midoro-Horiuti T. Environmental estrogens induce mast cell degranulation and enhance IgE-mediated release of allergic mediators. *Environ Health Perspect*. 2007 Jan;115(1):48-52.
- NCI (National Cancer Institute). 1978. Bioassays of aldrin and dieldrin for possible carcinogenicity. DHEW Publication No. (NIH) 78-821. National Cancer Institute Carcinogenesis Technical Report Series, No. 21. NCI-CG-TR-21.
- NCI (National Cancer Institute). 1978. Bioassays of aldrin and dieldrin for possible carcinogenicity. DHEW Publication No. (NIH) 78-822. National Cancer Institute Carcinogenesis Technical Report Series, No. 22. NCI-CG-TR-22.
- OEHHA. Development of health criteria for school site risk assessment pursuant to health and safety code section 901(g): Dieldrin evaluation. Integrated Risk Assessment Branch. CAL EPA. November 2007 http://www.oehha.ca.gov/public_info/public/kids/pdf/dieldrin113007.pdf
- Pant N, Mathur N, Banerjee AK, Srivastava SP, Saxena DK. Correlation of chlorinated pesticides concentration in semen with seminal vesicle and prostatic markers. *Reprod Toxicol*. 2004 Dec;19(2):209-14.
- Richardson JR, Caudle WM, Wang M, Dean ED, Pennell KD, Miller GW. Developmental exposure to the pesticide dieldrin alters the dopamine system and increases neurotoxicity in an animal model of Parkinson's disease. *FASEB J*. 2006 Aug;20(10):1695-7.
- Scippo ML, Argiris C, Van De Weerd C, Muller M, Willemsen P, Martial J, Maghuin-Rogister G. Recombinant human estrogen, androgen and progesterone receptors for detection of potential endocrine disruptors. *Anal Bioanal Chem*. 2004 Feb;378(3):664-9.
- Smith RM, Cunningham WL, Van Gelder GA. 1976. Dieldrin toxicity and successive discrimination reversal in squirrel monkeys (*Saimiri sciureus*). *J Toxicol Environ Health* 1:737-747.
- Sun F, Anantharam V, Latchoumycandane C, Kanthasamy A, Kanthasamy AG. Dieldrin induces ubiquitin-proteasome dysfunction in alpha-synuclein overexpressing dopaminergic neuronal cells and enhances susceptibility to apoptotic cell death. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005 Oct;315(1):69-79.
- Tennekes, H.A., A.S. Wright, K.M. Dix and J.H. Koeman. 1981. Effects of dieldrin, diet, and bedding on enzyme function and tumor incidence in livers of mâle CF-1 mice. *Cancer Res*. 41: 3615-3620.
- Thorpe, E. and A.I.T. Walker. 1973. The toxicology of dieldrin (HEOD). Part II. Comparative long-term oral toxicology studies in mice with dieldrin, DDT, phenobarbitone, bêta-BHC and gamma-BHC. *Food Cosmet. Toxicol*. 11: 433-441.
- Tollefsen KE, Mathisen R, Stenersen J. Induction of vitellogenin synthesis in an Atlantic salmon (*Salmo salar*) hepatocyte culture: a sensitive in vitro bioassay for the oestrogenic and anti-oestrogenic activity of chemicals. *Biomarkers*. 2003 Sep-Oct;8(5):394-407.
- Treon JF, Cleveland FP. 1955. Pesticide Toxicity. Toxicity of Certain Chlorinated Hydrocarbon Insecticides for Laboratory Animals, with Special Reference to Aldrin and Dieldrin. *J Agr Food Chem* 3:402-408.
- Walker AIT, Stevenson DE, Robinson J, Thorpe E, Roberts M. 1969. The toxicology and pharmacodynamics of dieldrin (HEOD): Two-year oral exposures of rats and dogs. *Toxicol Appl Pharmacol* 15:345-373.
- Walker, A.I.T., E. Thorpe and D.E. Stevenson. 1972. The toxicology of dieldrin (HEOD). I. Long-term oral toxicity studies in mice. *Food Cosmet. Toxicol*. 11: 415-432.