

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 27 juin 2025

**AVIS
de l'Agence nationale de sécurité sanitaire
de l'alimentation, de l'environnement et du travail**

**relatif à la détermination de valeurs guides sanitaires dans les eaux destinées
à la consommation humaine (VGS EDCH) pour les isomères du dinitrotoluène.**

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle contribue également à assurer la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux, l'évaluation des propriétés nutritionnelles et fonctionnelles des aliments et, en évaluant l'impact des produits réglementés, la protection de l'environnement.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du Code de la santé publique).

Ses avis sont publiés sur son site internet.

L'Anses a été saisie le 17 novembre 2022 par la direction générale de la santé pour la détermination de valeurs guides sanitaires dans les eaux destinées à la consommation humaine (VGS EDCH) pour les isomères du dinitrotoluène.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Le dinitrotoluène (DNT) est un composé chimique aromatique dérivé du toluène, obtenu par l'addition de deux groupes « nitro » ($-NO_2$) sur son noyau benzénique. Il existe six isomères du DNT : 2,3-dinitrotoluène (2,3-DNT), 2,4-dinitrotoluène (2,4-DNT), 2,5-dinitrotoluène (2,5-DNT), 2,6-dinitrotoluène (2,6-DNT), 3,4-dinitrotoluène (3,4-DNT) et 3,5-dinitrotoluène (3,5-DNT), (tableau 1). Ces molécules ne font pas partie des paramètres faisant l'objet de prescriptions spécifiques dans la réglementation nationale pour les eaux destinées à la consommation humaine (EDCH).

La direction générale de la santé (DGS) a confié en 2020 au Laboratoire d'Hydrologie de Nancy (LHN) de l'Anses la réalisation d'une campagne nationale exploratoire sur les eaux brutes et les eaux traitées afin de caractériser la présence de pesticides et métabolites de pesticides, du 1,4-dioxane, et de 50 résidus d'explosifs, dont les six isomères du DNT. La recherche de ces résidus d'explosifs dans les EDCH a été initiée suite aux différents travaux

et campagnes d'analyses réalisés sur l'ion perchlorate et la contamination de sites historiques par des constituants de munitions, en lien notamment avec la première guerre mondiale. Comme pour chaque campagne nationale menée par le LHN, un échantillonnage a été réalisé dans tous les départements, comprenant trois types de prélèvements d'eaux (couples eau brute/eau traitée) prélevés : un au point de gros débit (GD), dont les ressources fournissent le plus gros débit d'eau traitée du département, un point aléatoire (AL), dont les ressources sont issues d'un tirage au sort aléatoire sur chaque département et un ou plusieurs points d'intérêt (PI), étant des sites choisis par les agences régionales de santé (ARS) et présentant un intérêt particulier selon les modalités suivantes. La campagne du LHN a ciblé en particulier des sites localisés à proximité d'industries de l'armement et de fabriques d'explosifs, d'anciens sites impliqués dans le stockage de munitions, ou l'activité de désobusage. La présence, à des concentrations supérieures aux limites de quantification, de plusieurs isomères du DNT, en particulier les 2,3-DNT, 2,4-DNT, 2,6-DNT et 3,4-DNT, a été mise en évidence. Aucun dépassement de la limite de quantification n'a été observé pour les 2,5-DNT et 3,5-DNT (Anses 2023).

À ce jour, les isomères du DNT ne figurent pas parmi les paramètres listés dans l'annexe I de l'arrêté modifié du 11 janvier 2007 concernant les limites et références de qualité des eaux brutes et des EDCH. Ils ne sont par conséquent généralement pas recherchés dans le cadre du contrôle sanitaire des eaux mis en œuvre par les ARS, à moins que l'ARS n'ait renforcé le contrôle sanitaire au titre de l'article R.1321-17 dudit code.

Dans ce contexte, la DGS a saisi l'Anses le 17 novembre 2022 afin de déterminer des valeurs guides sanitaires dans les EDCH (VGS EDCH) pour ces six isomères du DNT.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Janvier 2024) ».

Pour conduire ces travaux, l'Anses a mobilisé différents collectifs :

- le groupe de travail « Évaluation des risques sanitaires associés aux paramètres chimiques des eaux destinées à la consommation humaine » (GT « ERS EDCH »), rattaché au CES « Eaux », qui a mené l'expertise relative à la détermination de VGS EDCH pour les six isomères du DNT susmentionnés ;
- le comité d'experts spécialisé « valeurs sanitaires de référence » (CES VSR), qui a expertisé les données de toxicité existantes relatives aux isomères du DNT pour proposer des VTR long terme par voie orale pour les différents isomères ;
- le CES « Eaux » qui a adopté les travaux menés par le GT « ERS EDCH ».

Ces travaux sont ainsi issus de collectifs d'experts aux compétences complémentaires.

Méthode d'expertise

L'élaboration des VGS EDCH par le GT « ERS EDCH » a été réalisée selon la démarche harmonisée élaborée par l'Anses et détaillée dans son rapport méthodologique (Anses, à paraître), et dont les différentes étapes sont illustrées dans la figure 1.

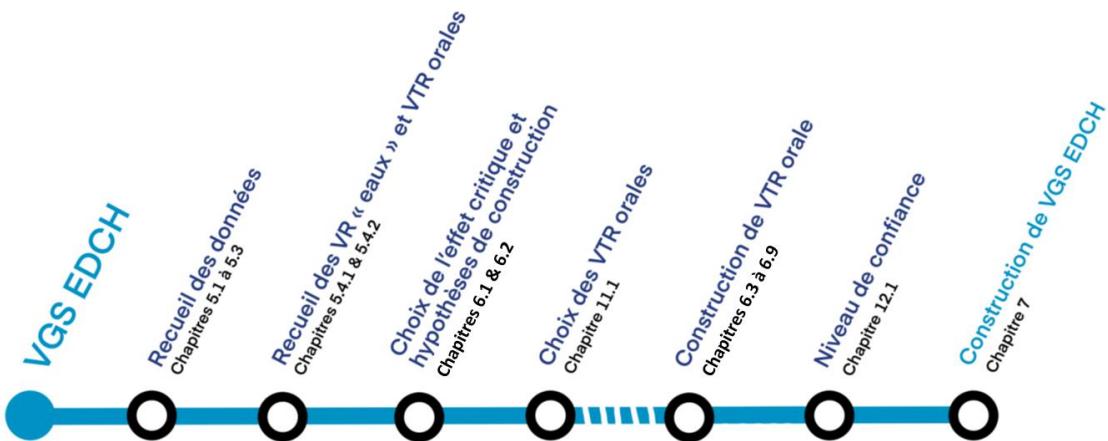


Figure 1 : Étapes d'élaboration de VGS EDCH (Anses, à paraître)

L'expertise du GT « ERS EDCH » s'est appuyée sur les travaux du CES VSR, relatifs à la description des effets sur la santé par voie orale de ces isomères du DNT et la détermination de VTR long terme par voie orale pour ces isomères, qui ont fait l'objet d'un rapport et avis publiés le 10 octobre 2024 (2023-MPEX-0136 ; Anses 2024).

Afin de réaliser une description de la contamination par les isomères du DNT des eaux environnementales incluant les ressources en eau utilisées pour la production d'EDCH et des EDCH distribuées en réseaux, les données des bases du système d'information des services santé environnement sur les eaux (SISE-Eaux), d'accès aux données sur les eaux souterraines (ADES) et sur les eaux de surfaces (Naïades) ont été extraites et analysées.

Les travaux d'expertise du GT « ERS EDCH » ont été soumis régulièrement tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques au CES « Eaux », entre le 4 février et le 6 juin 2025. L'avis produit par le groupe de travail tient compte des observations et des éléments complémentaires transmis par les membres de ce CES. L'ensemble des travaux a été adopté à l'unanimité par le CES « Eaux » réuni le 6 juin 2025.

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet : <https://dpi.sante.gouv.fr/>.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES « EAUX »**3.1. Identification et propriétés physico-chimiques**

Les isomères du DNT (ou isomères dinitrés du méthylbenzène) sont des composés aromatiques obtenus par l'addition de deux groupes nitro (-NO₂) sur le noyau benzénique du toluène. Il existe six isomères du DNT : le 2,3-dinitrotoluène (2,3-DNT), le 2,4-dinitrotoluène (2,4-DNT), 2,5-dinitrotoluène (2,5-DNT), le 2,6-dinitrotoluène (2,6-DNT), le 3,4-dinitrotoluène (3,4-DNT) et le 3,5-dinitrotoluène (3,5-DNT). Leurs caractéristiques sont présentées dans le tableau 1.

Les isomères du DNT sont modérément solubles dans l'eau (100 à 270 mg.L⁻¹), moyennement hydrophiles (log K_{ow} ≈ 2) et moyennement adsorbables sur la matière organique des sols (log K_{oc} ≈ 2,6) (tableau 1). Ils peuvent être considérés comme des composés non volatils car leur tension de vapeur est inférieure à 133 Pa et leur constante de Henry très inférieure à 100 Pa.m³.mol⁻¹ (tableau 1).

Tableau 1 : propriétés physico-chimiques des isomères du dinitrotoluène (ATSDR, 2016).

Molécule	2,3-dinitrotoluène	2,4-dinitrotoluène	2,5-dinitrotoluène	2,6-dinitrotoluène	3,4-dinitrotoluène	3,5-dinitrotoluène
Acronyme	2,3-DNT	2,4-DNT	2,5-DNT	2,6-DNT	3,4-DNT	3,5-DNT
Formule brute	C ₇ H ₆ N ₂ O ₄	C ₇ H ₆ N ₂ O ₄	C ₇ H ₆ N ₂ O ₄	C ₇ H ₆ N ₂ O ₄	C ₇ H ₆ N ₂ O ₄	C ₇ H ₆ N ₂ O ₄
N°CAS	602-01-7	121-14-2	619-15-8	606-20-2	610-39-9	618-85-9
Formule topologique						
Masse molaire (g.mol ⁻¹)	182,13					
Point de fusion (°C)	59-61	71	52,5	66	58,3	93
Point d'ébullition (°C)	284	300	284	285	284	315
Tension de vapeur (Pa) ^a	0,053 (estimée ^a)	0,019	0,053 (estimée ^a)	0,076	0,053 (estimée ^a)	0,054 (estimée ^a)
Solubilité dans l'eau (mg.L ⁻¹)	220 (25°C, estimée ^b)	270 (22°C)	220 (25°C, estimée ^b)	180 (20°C)	100 (25°C)	145 (25°C)
Constante de Henry (Pa m ³ .mol ⁻¹) à 25°C ^c	9,38x10 ⁻³ (estimée ^b)	5,47x10 ⁻³	9,38x10 ⁻³ (estimée ^b)	7,57x10 ⁻³ (estimée ^b)	9,38x10 ⁻³ (estimée ^b)	9,38x10 ⁻³ (estimée ^b)
log Kow	2,18 (estimée ^b)	1,98	2,18 (estimée ^b)	2,10	2,08	2,18 (estimée ^b)
log Koc	Pas de valeur	2,56	Pas de valeur	Pas de valeur	Pas de valeur	Pas de valeur

^a Les tensions de vapeur exprimées en torr dans le rapport ATSDR (2016) ont été converties en Pa (1 torr = 133,3 Pa). Les valeurs estimées proviennent de Neely and Blau 1985.

^b Résultats obtenus via l'outil EPI SuiteTM v4.10.

^c Les constantes de Henry exprimées en atm m³ mol⁻¹ dans le rapport ATSDR (2016) ont été converties en Pa m³ mol⁻¹ (1 atm m³ mol⁻¹ = 101325 Pa m³ mol⁻¹).

3.2. Production et utilisation des isomères du DNT

Le 2,4-DNT est très majoritairement produit et utilisé sous forme d'un mélange d'isomères appelé « Dinitrotoluène de grade technique » (Tg-DNT, CAS n°25321-14-6) synthétisé par nitration du toluène. Le Tg-DNT est composé de 2,4-DNT (environ 75 à 80 %) et de 2,6-DNT (environ 17 à 20 %) et, pour les % restants, des quatre autres isomères : 2,3-DNT, 2,5-DNT, 3,4-DNT et 3,5 DNT (US EPA 2008 ; ECHA 2010a et b). La nitration du 4-nitrotoluène permet d'obtenir du 2,4-DNT presque pur (99 %) alors que la nitration du 2-nitrotoluène et du 3-nitrotoluène permet d'obtenir respectivement un mélange de 2,4-DNT (67 %) et de 2,6-DNT (33 %) et un mélange de 2,3-DNT (25 %), 2,5-DNT (20 %) et de 3,4-DNT (55 %) (OCDE 2004).

Des isomères du DNT peuvent aussi être formés comme impuretés lors de la synthèse du 2,4,6-trinitrotoluène (TNT) (Brust *et al.* 2014).

Tous les isomères du DNT sont classés cancérogènes de catégorie 1B, mutagènes de catégorie 2 et reprotoxiques de catégorie 2 au titre du règlement (CE) n° 1272/2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges (règlement CLP). Par ailleurs, ces isomères du DNT ont fait l'objet d'une évaluation des besoins réglementaires (*Assessment of Regulatory Needs – ARN*)¹ par l'ECHA, dans laquelle il est indiqué que, compte tenu de leurs propriétés CMR, une entrée à l'annexe XVII du règlement REACH (CE) n°1907/2006 est envisagée.

L'utilisation du 2,4-DNT en France était d'environ 100 000 tonnes par an en 2010 (INERIS²). En raison de ses propriétés dangereuses, le 2,4-DNT a été inscrit à l'annexe XIV³ du règlement REACH⁴, ce qui implique une obligation d'autorisation préalable pour toute utilisation au sein de l'UE. Par ailleurs, une proposition de restriction d'usage a été soumise en 2021 dans le cadre de cette réglementation. Cette proposition a fait l'objet d'une évaluation par le Comité d'évaluation des risques (RAC) de l'ECHA, dont l'avis a été publié en 2022⁵. Le RAC conclut que la restriction proposée constitue la mesure la plus appropriée au niveau de l'Union européenne pour gérer le risque identifié, au regard de son efficacité, de sa faisabilité et de sa contrôlabilité.

Concernant le tg-DNT, il existe à ce jour deux enregistrements REACH actifs : l'un pour la fabrication et/ou importation du tg-DNT à raison de 1 à 10 t par an, et l'autre pour sa fabrication en tant qu'intermédiaire de synthèse. La production de Tg-DNT, en tant qu'intermédiaire, était comprise, selon les estimations, entre 540 000 et 810 000 tonnes par an dans l'Union

¹ <https://echa.europa.eu/documents/10162/779458e7-c47f-d9d6-c8c4-54aeba9a52cc>

² https://substances.ineris.fr/substance/121-14-2#usage_entity

³ L'Annexe XIV du règlement REACH liste l'intégralité des substances dont l'utilisation est soumise à autorisation dans l'Union Européenne ainsi que les propriétés de ces substances.

⁴ RÈGLEMENT (UE) No 125/2012 DE LA COMMISSION du 14 février 2012 modifiant l'annexe XIV du règlement (CE) no 1907/2006 du Parlement européen et du Conseil concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH)

⁵ <https://echa.europa.eu/documents/10162/4447b8da-cdd7-098f-449a-9b81129412b5>

Européenne. En 2010, selon un rapport technique préparé pour l'ECHA (2010), le Tg-DNT était utilisé principalement dans la production de toluène diisocyanate (TDI) et de toluène diamine, deux substances intermédiaires clés dans la production de mousse et de polymères de polyuréthane (tableau 2). Par ailleurs, une entreprise produisait différentes qualités de DNT : du DNT 95, du DNT 65 et du DNT 50 à raison de 10 à 1 000 tonnes par an.

Le tg-DNT était également utilisé comme liant dans l'industrie des métaux non ferreux (100 à 1 000 tonnes par an, contenant généralement 50 à 55 % de 2,4-DNT).

Le DNT (teneur en 2,4-DNT inconnue) aurait également été utilisé comme composant de propulseur dans les munitions, aussi bien militaires que civiles (chasse ou sport). Néanmoins, en 2010, il a été constaté que le DNT avait été largement abandonné dans les munitions civiles.

Enfin, le rapport technique de l'ECHA (2010) indique également un usage historique du DNT dans des explosifs, tels que la dynamite et l'octol. Les autres usages du DNT, impliquant des mélanges contenant des proportions variables de 2,4-DNT et d'autres isomères, étaient considérés comme marginaux.

Tableau 2 : principales utilisations des isomères du DNT (ECHA, 2010 ; INERIS).

Proportion en 2,4-DNT (%) dans les formes chimiques utilisées	Utilisations
80 % (Tg-DNT)	Précursor pour la synthèse de diisocyanate de toluène (TDI) qui sert dans la fabrication de mousse souple de polyuréthane.
95% (DNT95) 50 / 65 % (DNT 65/50)	Agent plastifiant et imperméabilisant dans la production de propergol (produit de propulsion) lors de la fabrication de munitions (2,5 % à 17 % de DNT)
95 % (DNT95) 80 % (Tg-DNT) 50 / 65 % (DNT 65/50)	Alternatives au TNT dans la production d'explosifs (utilisation décroissante depuis 2010)
50 / 55 % (DNT 50/55)	Utilisation dans l'industrie des métaux non ferreux comme agent de réticulation spécifique pour la production de matériaux réfractaires.

3.3. Origine, présence et devenir des isomères du DNT dans l'environnement

3.3.1. Origine des isomères du DNT dans l'environnement

Les isomères du DNT ne sont pas naturellement présents dans l'environnement.

Leur présence dans l'environnement est principalement d'origine historique. Les centaines de millions de munitions d'artillerie non explosées ou abandonnées en France, sur les anciens champs de bataille lors des deux conflits armés du XX^{ème} siècle, en particulier lors de la première guerre mondiale, continuent de polluer les sols et les eaux souterraines (Bausinger et Preuß 2005 ; Hubé 2017 ; Saint-Hilaire 2020 ; Schnell 2022). Les opérations de démontage et de destruction des engins explosifs, réalisées à grande échelle par des entreprises privées entre les deux guerres, ont conduit à une pollution massive de sols par un ensemble de

molécules organiques, dont les isomères du DNT et le TNT. Les anciens sites de production, d'enfouissement et d'immersion de munitions ainsi que l'utilisation de munitions dans les camps militaires (centres d'entraînement et d'essais) peuvent aussi être à l'origine d'une contamination de l'environnement par les isomères du DNT.

La présence des isomères du DNT dans l'environnement peut également être issue d'une utilisation industrielle antérieure ou actuelle. Par ailleurs, en tant qu'impuretés du TNT, les isomères du DNT peuvent aussi être libérés lors de l'utilisation ancienne et actuelle de certains explosifs dans les domaines de l'industrie minière et de la construction (carrières et démolition). La biodégradation du TNT peut conduire à la formation de 2,4-DNT et de 2,6-DNT (Duque *et al.* 1993 ; Esteve-Núnez, Caballero et Ramos, 2001 ; Ziganshin *et al.* 2010 ; Gumuscu et Tekinay, 2013).

3.3.2. Présence des isomères dans les eaux environnementales en France

3.3.2.1. Présence dans les eaux souterraines

Les isomères du DNT ne font pas l'objet de suivi dans les eaux souterraines au titre des arrêtés du 17 décembre 2008 et du 25 janvier 2010a modifié.

Afin de caractériser la contamination des eaux souterraines (ESO) par les isomères du DNT en France, une extraction des données du portail national d'accès aux données sur les eaux souterraines (ADES⁶) a été effectuée pour la période de 2014 à 2024. Les caractéristiques de l'extraction et le traitement des données sont décrits en annexe 3. Seules des données pour les isomères 2,3-DNT, 2,4-DNT et 2,6-DNT sont disponibles dans la base de données ADES. Cela s'explique principalement par le fait que les 2,4-DNT et 2,6-DNT sont les isomères présents majoritairement dans le mélange commercial (tg-DNT).

Les contaminations par des isomères du DNT étant principalement liées au contexte historique et/ou industriel local, les Agences de l'eau n'ont pas toutes mis en place les mêmes mesures de surveillance pour ces paramètres. Au niveau national, il en résulte une répartition hétérogène des sites et du nombre de prélèvements.

■ 2,3-DNT

Sur l'ensemble des 729 résultats, aucun n'a dépassé la limite de quantification de 50 ng.L⁻¹. Ces résultats couvrent uniquement l'année 2022 et concernent la région Grand-Est.

■ 2,4-DNT

La distribution des limites de quantification (LoQ)⁷ présentée dans le tableau 3 montre que ces limites sont très hétérogènes, allant de 0,01 à 5 µg.L⁻¹. Pour 26 résultats, la LoQ n'est pas précisée.

Sur l'ensemble des 34415 résultats, 26 sont identifiés comme ayant dépassé la LoQ et pour lesquels la LoQ n'est pas renseignée dans la base de données. Ces 26 résultats concernent trois communes situées dans la Somme, le Pas-de-Calais et le Haut-Rhin et varient de 0,02 à 4,7 µg.L⁻¹.

⁶ www.ades.eaufrance.fr

⁷ Lors du traitement des données, pour les résultats en dessous de la limite de quantification pour lesquels aucune LoQ n'était renseignée mais qu'une valeur était indiquée dans la colonne des résultats, celle-ci a été considérée comme la LoQ.

■ 2,6-DNT

La distribution des limites de quantification (LoQ) présentée dans le tableau 4 montre que ces limites sont très hétérogènes, allant de 0,01 à 5 µg.L⁻¹. Pour 26 résultats, la LoQ n'est pas renseignée dans la base de données.

Sur l'ensemble des 34424 résultats, 26 sont identifiés comme ayant dépassé la LoQ et pour lesquels la LoQ n'est pas renseignée dans la base de données. Ces 26 résultats concernent trois communes situées dans la Somme, le Pas-de-Calais et le Haut-Rhin et varient de 0,02 à 0,043 µg.L⁻¹.

Concernant les 2,4-DNT et 2,6-DNT, les quelques rares valeurs quantifiées sont parfois très élevées, ce qui témoigne de l'existence de points chauds très localisés. La faible fréquence de quantification plaide en revanche en faveur de l'absence d'une pollution diffuse. Il faut cependant noter que les LoQ sont élevées par rapport aux concentrations attendues pour les isomères du DNT. En effet, les LoQ des méthodes d'analyse mises en œuvre, sont plus élevées que celles de la campagne d'analyse du LHN (Anses 2023 ; cf 3.6.1), pour laquelle les LoQ étaient de 1, 2 et 5 ng.L⁻¹. Ces conditions analytiques différentes pourraient expliquer le nombre réduit de valeurs se situant au-dessus des limites de quantification dans les résultats de cette extraction. Toutefois, lors de la campagne du LHN, les concentrations quantifiées dans les ressources utilisées pour la production d'EDCH se trouvaient majoritairement en dessous des 0,01 et 0,02 µg.L correspondant aux LoQ les plus performantes des données issues de la base ADES.

Tableau 3 : Distribution des effectifs des analyses effectuées en fonction des limites de quantifications (LoQ) des méthodes d'analyse issus de la base de données ADES pour les eaux souterraines (ESO) et concentrations minimum et maximum en 2,4-DNT associées

LoQ (en µg.L⁻¹)	Effectifs (ESO) % correspondant N = 34415	Nombre de résultats > LoQ (% correspondant) n = 26	Min * (en µg.L⁻¹)	Max * (en µg.L⁻¹)
0,01	2931 (8,5%)	0	-	-
0,02	2029 (5,9%)	0	-	-
0,04	2 (0,006%)	0	-	-
0,05	140 (0,4%)	0	-	-
0,1	40 (0,1%)	0	-	-
0,2	22652 (65,8%)	0	-	-
0,21	5 (0,02%)	0	-	-
0,22	4 (0,01%)	0	-	-
0,24	2 (0,006%)	0	-	-
0,25	2 (0,006%)	0	-	-
0,4	9 (0,03%)	0	-	-
0,5	6513 (18,9%)	0	-	-
0,8	1 (0,003%)	0	-	-
1	6 (0,02%)	0	-	-
2,5	52 (0,2%)	0	-	-
5	5 (0,02%)	0	-	-
Non renseignée	26 (0,08%)	26	0,02	4,7

* = si quantifié

Tableau 4 : Distribution des effectifs des analyses effectuées en fonctions des limites de quantifications (LoQ) des méthodes d'analyse issues de la base de données ADES pour les eaux souterraines (ESO) et concentrations minimum et maximum en 2,6-DNT associées

LoQ (en µg.L⁻¹)	Effectif (ESO) % correspondant N = 34424	Nombre de résultats > LoQ (% correspondant) n = 26	Min * (en µg.L⁻¹)	Max * (en µg.L⁻¹)
0,01	2930 (8,5%)	0	-	-
0,02	2020 (5,9%)	0	-	-
0,04	2 (0,006%)	0	-	-
0,05	140 (0,4%)	0	-	-
0,1	39 (0,1%)	0	-	-
0,5	29182 (84,8%)	0	-	-
0,526	5 (0,01%)	0	-	-
0,556	4 (0,01%)	0	-	-
0,588	2 (0,01%)	0	-	-
0,625	2 (0,01%)	0	-	-
1	15 (0,04%)	0	-	-
1,25	1 (0,003%)	0	-	-
2	1 (0,003%)	0	-	-
2,5	52 (0,2%)	0	-	-
5	4 (0,01%)	0	-	-
Non renseigné	26 (0,08%)	26	0,02	0,043

* = si quantifié

3.3.2.2. Présence dans les eaux de surface

Les isomères du DNT ne font pas l'objet de suivi dans les eaux de surface au titre de l'arrêté du 25 janvier 2010b modifié. En revanche, les 2,4-DNT et 2,6-DNT figurent dans l'arrêté du 25 janvier 2010a modifié en tant que substances pertinentes à surveiller dans les eaux de surface continentales en métropole afin d'améliorer la connaissance de l'imprégnation des milieux par celles-ci et des risques associés.

Afin de caractériser la contamination des eaux de surface (ESU) par les isomères du DNT en France, une extraction des données de la base Naïades⁸ a été effectuée pour la période de 2014 à 2024. Les caractéristiques de l'extraction et le traitement des données sont décrits en annexe 3.

Les contaminations par des isomères du DNT étant principalement liées au contexte historique et/ou industriel local, les Agences de l'eau n'ont pas toutes mis en place les mêmes mesures de surveillance pour ces paramètres. Au niveau national, il en résulte une répartition hétérogène des sites et du nombre de prélèvements.

■ 2,3-DNT

Sur l'ensemble de 2474 résultats recensés, aucun n'a dépassé la limite de quantification, cette limite étant de $0,05 \text{ } \mu\text{g.L}^{-1}$ pour la quasi-totalité des résultats (2468/2474) et de 0,1 ou $0,25 \text{ } \mu\text{g.L}^{-1}$ pour les six autres résultats restants.

Ces résultats couvrent uniquement l'année 2022 et concernent la région Grand-Est.

■ 2,4-DNT

La distribution des effectifs des analyses effectuées en fonction des LoQ ainsi que les concentrations minimum et maximum en 2,4-DNT associées sont présentées dans le tableau 5. Sur l'ensemble des 164348 résultats, seuls 37 ont dépassé la LoQ⁹ pour l'analyse, avec des LoQ allant de 0,01 à $10 \text{ } \mu\text{g.L}^{-1}$. Ces résultats concernent 21 stations de mesure réparties sur huit régions différentes et les résultats quantifiés varient de 0,02 à $5,03 \text{ } \mu\text{g.L}^{-1}$.

■ 2,6-DNT

La distribution des effectifs des analyses effectuées en fonction des LoQ ainsi que les concentrations minimum et maximum en 2,6-DNT associées sont présentées dans le tableau 6. Sur l'ensemble des 161690 résultats, seuls 24 ont dépassé la LoQ pour l'analyse, avec des LoQ allant de 0,02 à $10 \text{ } \mu\text{g.L}^{-1}$. Ces résultats concernent dix stations de mesure réparties sur cinq régions différentes et les résultats quantifiés varient de 0,02 à $1,01 \text{ } \mu\text{g.L}^{-1}$.

Concernant les 2,4-DNT et 2,6-DNT, les quelques rares valeurs quantifiées sont parfois très élevées, ce qui témoigne de l'existence de points chauds très localisés. La faible fréquence de quantification plaide en revanche en faveur de l'absence d'une pollution diffuse. Il faut cependant noter que les LoQ sont élevées par rapport aux concentrations attendues pour les isomères du DNT. En effet, les LoQ des méthodes d'analyse mises en œuvre sont plus

⁸ www.naiades.eaufrance.fr

⁹ Lors du traitement des données, pour les résultats en dessous de la limite de quantification pour lesquels aucune LoQ n'était renseignée mais qu'une valeur était indiquée dans la colonne des résultats, celle-ci a été considérée comme la LoQ.

élevées que celles de la campagne d'analyse du LHN (Anses 2023 ; cf 3.6.1), pour laquelle les LoQ étaient de 1, 2 et 5 ng.L⁻¹. Ces conditions analytiques différentes pourraient expliquer le nombre réduit de valeurs se situant au-dessus des limites de quantification dans les résultats de cette extraction. Toutefois, lors de la campagne du LHN, les concentrations quantifiées dans les ressources utilisées pour la production d'EDCH se trouvaient majoritairement en dessous des 0,01 et 0,02 µg.L correspondant aux LoQ les plus performantes des données issues de la base Naïades.

Tableau 5 : Distribution des effectifs des analyses effectuées en fonction des limites de quantifications (LoQ) des méthodes d'analyse issus de la base de données Naïades pour les eaux de surface (ESU) et concentrations minimum et maximum en 2,4-DNT associées

LoQ (en µg.L⁻¹)	Effectif (ESU) (% correspondant) N = 164348 *	Nombre de résultats > LoQ * (% correspondant) n = 37	Min * ** (en µg.L⁻¹)	Max * ** (en µg.L⁻¹)
0,01	8059 (4,9%)	0	-	-
0,02	41189 (25,1%)	28 (0,07%)	0,02	0,27
0,03	193 (0,1%)	0	-	-
0,04	166 (0,1%)	0	-	-
0,05	3704 (2,3%)	0	-	-
0,1	3190 (1,9%)	0	-	-
0,2	48118 (29,3%)	4 (0,01%)	0,26	5,03
0,22	4 (0,002%)	0		
0,24	2 (0,001%)	0		
0,25	2 (0,001%)	0		
0,27	1 (0,001%)	0		
0,29	1 (0,001%)	0		
0,3	1 (0,001%)	0	-	-
0,4	5 (0,003%)	0	-	-
0,5	45270 (27,6%)	5 (0,01%)	0,62	1,18
0,67	1 (0,001%)	0	-	-
1	5384 (3,3%)	0	-	-
1,25	40 (0,02%)	0	-	-
2,5	148 (0,09%)	0	-	-
5	1879 (1,1%)	0	-	-
10	4991 (3,0%)	0	-	-

*Si la LoQ est renseignée

** = si quantifié

Tableau 6 : Distribution des effectifs des analyses effectuées en fonctions des limites de quantifications (LoQ) des méthodes d'analyse issues de la base de données Naïades pour les eaux de surface (ESU) et concentrations minimum et maximum en 2,6-DNT associées

LoQ (en µg.L ⁻¹)	Effectif (ESU) (% correspondant) N = 161690 *	Nombre de résultats > LoQ * (% correspondant) n = 24	Min * ** (en µg.L ⁻¹)	Max * ** (en µg.L ⁻¹)
0,01	8058 (5,0%)	0	-	-
0,02	44329 (27,4%)	18 (0,04%)	0,02	0,225
0,03	193 (0,1%)	0	-	-
0,04	167 (0,1%)	0	-	-
0,05	700 (0,4%)	0	-	-
0,06	1 (0,001%)	0	-	-
0,1	5033 (3,1%)	3	0,16	0,612
0,2	12 (0,01%)	0	-	-
0,3	1 (0,001%)	0	-	-
0,5 à 0,588	96433 (59,6%)	3	0,59	1,01
0,556	2 (0,001%)	0	-	-
0,588	1 (0,001 %)	0	-	-
0,625 à 0,667	1 (0,001%)	0	-	-
0,667	1 (0,001 %)	0	-	-
0,714	1 (0,001%)	0	-	-
1	54 (0,03%)	0	-	-
1,25	41 (0,03%)	0	-	-
1,67	1 (0,001%)	0	-	-
2,5	148 (0,09%)	0	-	-
5	1519 (0,9%)	0	-	-
10	4991 (3,1%)	0	-	-

*Si la LoQ est renseignée

** = si quantifié

3.3.3. Devenir des isomères du dinitrotoluène dans l'environnement

La littérature concernant le devenir des isomères du DNT dans l'environnement se rapporte presque exclusivement au 2,4-DNT et au 2,6-DNT car ce sont les deux principaux isomères présents dans les eaux usées issues des anciennes usines de production de TNT (Spanggord *et al.* 1982). Les données disponibles sont par ailleurs en nombre très limité.

3.3.3.1. Transfert entre les compartiments de l'environnement

Compte tenu des valeurs des constantes de Henry et de pression de vapeur (Tableau 1), la volatilisation des isomères du DNT à partir de l'eau (constante de Henry : de 5 à $10 \cdot 10^{-3}$ Pa.m³.mol⁻¹ à 25 °C) ou d'un sol sec (pression de vapeur : 0,019 à 0,076 Pa) peut être considérée comme négligeable. Avec une valeur de log Koc de 2,56, le 2,4-DNT est considéré comme étant relativement peu mobile dans les sols.

3.3.3.2. Dégradation en milieu abiotique

3.3.3.2.1. Hydrolyse

Les isomères de DNT ne sont pas hydrolysés dans les conditions environnementales car ils ne possèdent pas de groupes fonctionnels hydrolysables.

3.3.3.2.2. Réduction chimique

Les études réalisées en laboratoire montrent que les composés aromatiques nitrés peuvent être réduits en milieu anoxique (absence d'oxygène moléculaire) par les ions ferreux et les ions sulfures. La réduction peut se dérouler (i) en phase hétérogène par le fer ferreux sous forme solide qui est soit adsorbé par des oxyhydroxydes de Fe(III), soit présent dans la structure de minéraux mixtes Fe(II)-Fe(III) (Klausen *et al.* 1995), et (ii) en phase homogène par du fer ferreux dissous complexé par des ligands organiques (Strathmann et Stone, 2002 ; Naka, Kim et Strathmann, 2006 ; Uchimiya *et al.* 2010). Lors de la réaction avec le fer ferreux, les deux groupes nitro des isomères du DNT sont successivement réduits en groupes nitroso (-NO), hydroxylamine (-NHOH) et amine (-NH₂) (Hofstetter *et al.* 1999, Uchimiya 2010). Cheng, Suidan et Venosa (1996) ont montré que le 2,4-DNT peut être réduit en 2-amino-4-nitrotoluène et 4-amino-2-nitrotoluène par les ions sulfure en milieu anoxique et que l'addition de sels de fer, nickel, cobalt, manganèse ou cuivre augmente la vitesse de réduction, alors que l'addition de magnésium, de zinc ou de calcium inhibe la réduction du 2,4-DNT. La matière organique naturelle (MON) extraite d'eaux de surface et d'eaux souterraines (acides humiques et fulviques) peut aussi augmenter la vitesse de réduction abiotique des micropolluants aromatiques nitrés en présence d'ions sulfures (Dunnivant, Schwarzenbach et Macalady, 1992). Dans ces réactions, les structures quinone/hydroquinone présentes dans la MON peuvent jouer le rôle d'intermédiaires dans les réactions de transfert d'électrons entre les ions sulfures et le micropolluant organique nitré (Haderlein et Schwarzenbach, 1995).

Cette réduction abiotique des composés aromatiques nitrés peut se dérouler dans les eaux souterraines, les sols et les sédiments. Elle nécessite des conditions anoxiques et la présence de donneurs d'électrons potentiels (espèces réduites du fer, du soufre et de constituants de la MON). Comme ces espèces réduites sont aussi fortement liées à l'activité microbienne dans ces milieux, la réduction des composés aromatiques nitrés ne résulte pas de réactions strictement abiotiques. Par exemple, dans le cas de la réduction par les ions ferreux (Figure

2), les conditions réductrices sont entretenues par l'activité ferriréductrice de bactéries qui couplent l'oxydation de la matière organique à la réduction du Fe(III) en Fe(II) (respiration anaérobie) (Haderlein et Schwarzenbach, 1995 ; Colón, Weber et Anderson, 2008).

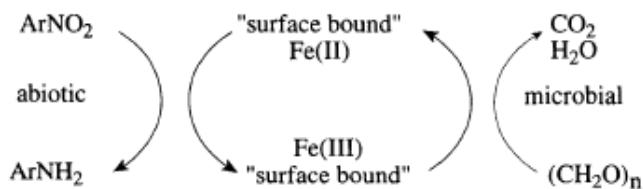


Figure 2 : Couplage de réactions biotiques et abiotiques dans la réduction des composés aromatiques nitrés par le Fe(II) (Haderlein et Schwarzenbach, 1995).

3.3.3.2.3. Photolyse solaire des isomères du DNT

■ Dans l'atmosphère

En phase vapeur, les isomères du DNT peuvent être dégradés dans l'atmosphère par le radical hydroxyle (HO^\bullet) généré par voie photochimique. Pour le 2,4-DNT et le 2,6-DNT, les modélisations ont conduit à une valeur de constante cinétique de réaction avec HO^\bullet égale à $2,25 \cdot 10^{-13} \text{ cm}^3 \cdot \text{molécule}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ à 25°C et un temps de demi-vie dans l'air de l'ordre de 75 jours pour une concentration moyenne en HO^\bullet dans l'air de $5 \cdot 10^5 \text{ molécules.cm}^{-3}$ (OCDE 2004 ; US EPA 2008).

■ Dans les eaux de surface

La photodécomposition d'un micropolluant organique dans les eaux de surface résulte de réactions de photolyse directe si le micropolluant absorbe le rayonnement solaire (longueur d'onde $\lambda > 280 \text{ nm}$) ou/et de réactions indirectes par les espèces réactives (tels que l'état excité triplet de la MON, l'oxygène singulet (${}^1\text{O}_2$) et le radical hydroxyle (HO^\bullet)) générées lors de la photolyse de la MON, mais aussi des ions nitrate et nitrite et du fer ferrique (Zepp, Schlotzhauer et Sink., 1985 ; Haag et Hoigné, 1986 ; Zepp, Hoigné et Bader, 1987 ; Brezonik et Fulkerson-Brekken, 1998 ; Canonica 2007 ; Al Housari *et al.* 2010 ; Cai *et al.* 2023).

En solution aqueuse, les isomères du DNT absorbent le rayonnement solaire avec des coefficients d'extinction molaire à 280 nm d'environ $7\ 000 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ et de $3\ 000 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ respectivement pour le 2,4-DNT et le 2,6-DNT et de l'ordre de $1\ 000 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ à 320 nm pour ces deux composés (Luning Prak *et al.* 2013).

Plusieurs études ont montré que les isomères de DNT sont rapidement photodégradés en milieu aqueux par le rayonnement solaire. Pour des solutions préparées dans l'eau distillée (dégradation par photolyse directe), Simmons et Zepp (1986) ont mesuré des temps de demi-vie à la surface de l'eau de l'ordre d'une heure pour le 2,5-DNT, un jour pour le 2,4-DNT et le 2,6-DNT, deux jours pour le 2,3-DNT et de 13 jours pour le 3,4 DNT. Ils ont aussi montré que l'addition de substances humiques de différentes origines à des solutions de 2,4-DNT et de 2,6-DNT préparées dans l'eau distillée augmente la vitesse de photolyse jusqu'à 17 fois pour le 2,6-DNT et 2,5 fois pour le 2,4-DNT. L'augmentation de la vitesse de photolyse du 2,4-DNT (Mihas, Kalogerakis et Psillakis, 2007) et du 2,6-DNT (O'Sullivan, Denzel et Luning Prak, 2010)

en présence de concentrations croissantes en ions chlorure explique aussi que les vitesses de photodécomposition du 2,4-DNT et du 2,6-DNT soient plus rapides dans les eaux d'estuaires et les eaux de mer que dans les eaux douces.

La photolyse du 2,4-DNT et du 2,6-DNT à des longueurs d'ondes supérieures à 280 nm conduit à la formation de nombreux composés aromatiques monocycliques résultant d'une oxydation du groupe méthyle en aldéhyde puis en acide, et d'une réduction du groupe nitro en groupes nitroso, hydroxylamine puis amine (Figure 3). Les analyses ont également mis en évidence la formation de très nombreux photoproducts contenant deux noyaux benzéniques substitués par des groupes nitro, méthyle, aldéhyde, carboxyle, nitroso et/ou oxime et qui résultent de réactions de condensation entre deux photo-produits aromatiques possédant des groupes nitroso, hydroxylamine, amine ou aldéhyde (Thorn 2019). Ces réactions de condensation sont favorisées par les fortes concentrations en 2,4 DNT ou en 2,6-DNT (100 à 150 mg.L⁻¹) employées dans les études.

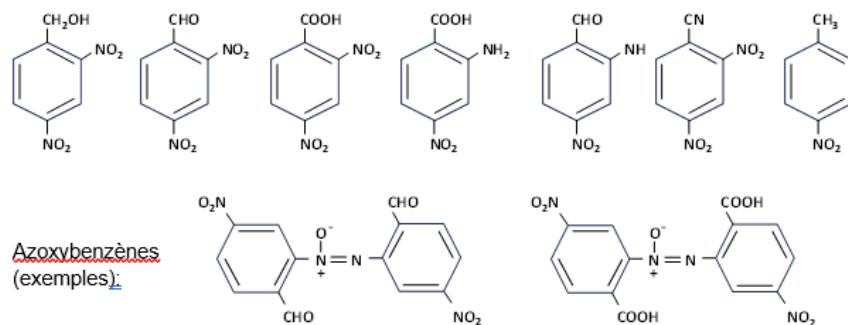


Figure 3 : Sous-produits de photolyse solaire du 2,4-DNT identifiés par Burlinson et Glover (1977) (cités par Spanggord et al. 1980), O'Sullivan, Denzel et Luning Prak, (2010) ; Luning Prak et O'Sullivan, 2012 ; Luning Prak et al. 2012 ; Luning Prak et al. 2013).

En conclusion, la photodégradation représente la principale voie de dégradation abiotique du 2,4-DNT et du 2,6-DNT dans les eaux de surface. Les vitesses de photodécomposition (ou les temps de demi-vie) des isomères du DNT dans les eaux de surface dépendent de nombreux paramètres comme par exemple la pénétration de la lumière dans la colonne d'eau, la composition physico-chimique des eaux ou l'intensité du rayonnement solaire.

3.3.3.3. Biodégradation des isomères du DNT

En raison de l'existence de très nombreux sites pollués par les usines de production de TNT et de munitions aux USA, de nombreuses études sur la biodégradation des composés aromatiques nitrés (et plus particulièrement le TNT) ont été réalisées dans les années 1975-2000 (Spain, Hughes et Knackmuss, 2000). Les travaux sur la biodégradation des isomères du DNT sont moins nombreuses et ne concernent que le 2,4-DNT et le 2,6-DNT.

3.3.3.3.1. Biodégradation du 2,4-DNT et du 2,6-DNT dans l'environnement

Des microorganismes capables de dégrader le 2,4-DNT ou le 2,6-DNT sont généralement présents dans les milieux qui ont été contaminés durant une longue durée par ces substances. En dopant des échantillons d'eaux de surface avec du 2,4-DNT ou du 2,6-DNT (20 mg.L⁻¹),

Bausum, Mitchell et Major (1992) ont ainsi observé une dégradation du 2,4-DNT et du 2,6-DNT dans les eaux de surface prélevées en aval du rejet d'eaux usées d'une usine de munitions.

En étudiant le devenir du 2,4-DNT et du 2,6-DNT dans des échantillons de sols de surface et de matériaux aquifères collectés près d'un ancien site de production de munitions, Bradley *et al.* (1994) ont montré que les microorganismes présents dans ces échantillons ont totalement dégradé le 2,4-DNT et 2,6-DNT en aminonitroénènes, après 20 à 70 jours d'incubation.

Bradley *et al.* (1997) ont observé une diminution des concentrations en 2,4-DNT et en 2,6-DNT dans le panache de pollution d'une eau souterraine contaminée par des rejets en surface d'une usine d'armement. Les concentrations en 2,4-DNT ($44 \mu\text{g.L}^{-1}$) et en 2,6-DNT ($61 \mu\text{g.L}^{-1}$), au point de contamination, diminuent progressivement dans le sens de l'écoulement de la nappe jusqu'à devenir inférieures à $0,1 \mu\text{g L}^{-1}$ dans le puits de prélèvement le plus éloigné de la source de contamination (3,4 km) et correspondant à un temps d'écoulement de l'eau dans la nappe estimé entre 2 et 10 ans. Cette diminution a été attribuée à la biodégradation car les expériences en laboratoire avec l'eau de la nappe dopée avec des molécules marquées au ^{14}C ont montré, après 28 jours en milieu oxique, une diminution des concentrations en 2,4-DNT et en 2,6-DNT respectivement de 80 et 33 % et des rendements de minéralisation du ^{14}C de 28 % pour le 2,4-DNT et de 8 % pour le 2,6-DNT.

Fortner *et al.* (2003) ont simulé en laboratoire la biodégradation aérobie des isomères du DNT dans la zone non saturée d'un sol fortement contaminé par du 2,4-DNT ($8,7 \text{ g. kg}^{-1}$ de sol.sec) et du 2,6-DNT ($0,148 \text{ g.kg}^{-1}$ de sol sec) provenant d'un site de production de munitions aux USA. Ils ont montré que la biodégradation du 2,4-DNT n'est possible qu'en présence d'ions phosphate (nutriment) et que les propriétés toxiques des ions nitrite libérés lors de la dégradation du 2,4-DNT peuvent inhiber la biodégradation du 2,6-DNT.

Des expérimentations en chemostat, en conditions optimales de croissance des microorganismes aérobies, avec pour seules sources de carbone et d'azote le 2,4-DNT ou le 2,6-DNT, ont permis une biodégradation que pour des concentrations en 2,4-DNT et en 2,6-DNT respectivement supérieures à $9,1$ et $4,7 \mu\text{g.L}^{-1}$ (Han *et al.* (2011)).

3.3.3.3.2. Sous-produits de biodégradation du 2,4-DNT et du 2,6-DNT

Les études sur la biodégradation du 2,4-DNT et du 2,6-DNT (cinétique et analyse des sous-produits de dégradation) ont été réalisées en laboratoire en conditions oxiques ou anoxiques. Ces études ont utilisé des microorganismes isolés d'échantillons d'eaux ou de sols contaminés par du 2,4-DNT ou du 2,6-DNT (Bradley *et al.* 1997), des souches sélectionnées de bactéries ou de champignons (Mc Cormick, Cornell et Kaplan 1978 ; Spanggord *et al.* 1991 ; Suen et Spain, 1993 ; Nishino, Paoli et Spain, 2000) ou des communautés mixtes de microorganismes provenant de stations d'épuration (Liu, Thomson et Anderson, 1984 ; Cheng *et al.*, 1996 ; Noguera et Freedman, 1997 ; Razo-Flores, Lettinga et Field, 1999). Comme ces travaux ont souvent eu pour but d'étudier les possibilités d'élimination du 2,4-DNT et du 2,6-DNT par des procédés biologiques utilisables pour le traitement d'eaux usées ou pour la dépollution de sites pollués, la biodégradation du 2,4-DNT et du 2,6-DNT a été étudiée dans des conditions expérimentales éloignées des conditions environnementales (concentrations en 2,4-DNT et du 2,6-DNT, addition de co-substrats organiques biodégradables et de nutriments (ions phosphates et ammonium

3.3.3.3.2.1. Sous-produits de biodégradation du 2,4-DNT et du 2,6-DNT en milieu oxique

En milieu oxique, le 2,4-DNT et le 2,6-DNT sont minéralisés avec formation de CO₂ et d'ions nitrite comme produits finaux de dégradation. La biodégradation du 2,4-DNT est initiée par une dioxygénase qui conduit à l'incorporation simultanée de deux atomes d'oxygène moléculaire sur les positions 4 et 5 du 2,4-DNT avec formation de 4-méthyl-5-nitrocatechol et libération de nitrite (une mole de nitrite par mole de 2,4-DNT) (Spanggord *et al.* 1991) (Figure 4). Le 4-méthyl-5-nitrocatechol est ensuite transformé en 2-hydroxy-5-methylquinone (avec minéralisation du second groupe nitro) puis en 2,4,5-trihydroxybenzène avant l'ouverture du cycle aromatique et l'entrée dans le cycle de Krebs menant à la formation de CO₂ et d'énergie (Suen et Spain, 1993 ; Haigler, Nishino et Spain, 1994 ; Nishino, Spain et He, 2000 ; Johnson, Jain et Spain, 2002).

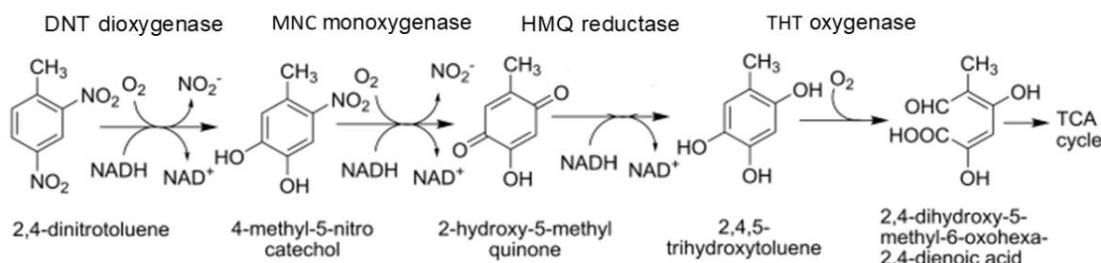


Figure 4 : Voies de biodégradation du 2,4-DNT en milieu oxique par *Pseudomonas* sp. DNT (référencée 51282 dans la collection américaine ATCC) (d'après Suen et Spain, 1993) et par *Burkholderia cepacia* R34B (d'après Johnson, Jain et Spain, 2002).

En ce qui concerne le 2,6-DNT, la minéralisation du deuxième groupe nitro n'est réalisée qu'après l'ouverture du cycle aromatique avec formation de deux composés aliphatiques nitrés comme intermédiaires réactionnels (Figure 5).

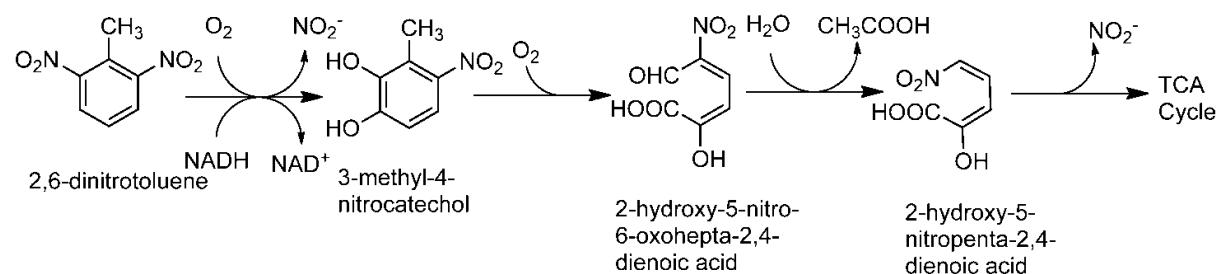


Figure 5 : Voies de biodégradation du 2,6-DNT en milieu oxique par *Burkholderia cepacia* JS850 et par *Hydrogenophaga paleroni* JS863 (d'après Nishino, Paoli et Spain (2000)).

3.3.3.3.2.2. Sous-produits de biodégradation en milieu anoxique

En milieu anoxique et en présence de co-substrats organiques facilement biodégradables (par exemple, éthanol, glucose), le 2,4-DNT est biodégradé en aminonitrotoluènes puis plus lentement en diaminotoluène (Mc Cormick, Cornell et Kaplan 1978 ; Liu, Thomson et Anderson, 1984 ; Noguera et Freedman, 1997). La formation d'aminonitrotoluènes passe par la formation de nitrosonitrotoluènes (Liu, Thomson et Anderson, 1984) et

d'hydroxylaminonitrotoluènes (Hughes, Wang et Zhang, 1999) (métabolites instables) qui peuvent aussi conduire à la formation de produits de condensation comme des azoxynitrotoluènes (Figure 6) (McCormick, Cornell et Kaplan, 1978). Les groupes amines peuvent être rapidement acétylés pour donner des acétamidonitrotoluènes (McCormick, Cornell et Kaplan, 1978 ; Noguera et Freedman, 1996). Les azoxynitrotoluènes et les sous-produits acétylés ne sont pas métabolisés. Comme le groupe nitro en position para est réduit plus rapidement que le groupe nitro en position ortho, le 2,4-DNT est plus rapidement biodégradé que le 2,6-DNT (McCormick, Feeherry et Levinson, 1976 ; McCormick, Cornell et Kaplan 1978 ; Noguera et Freedman, 1996).

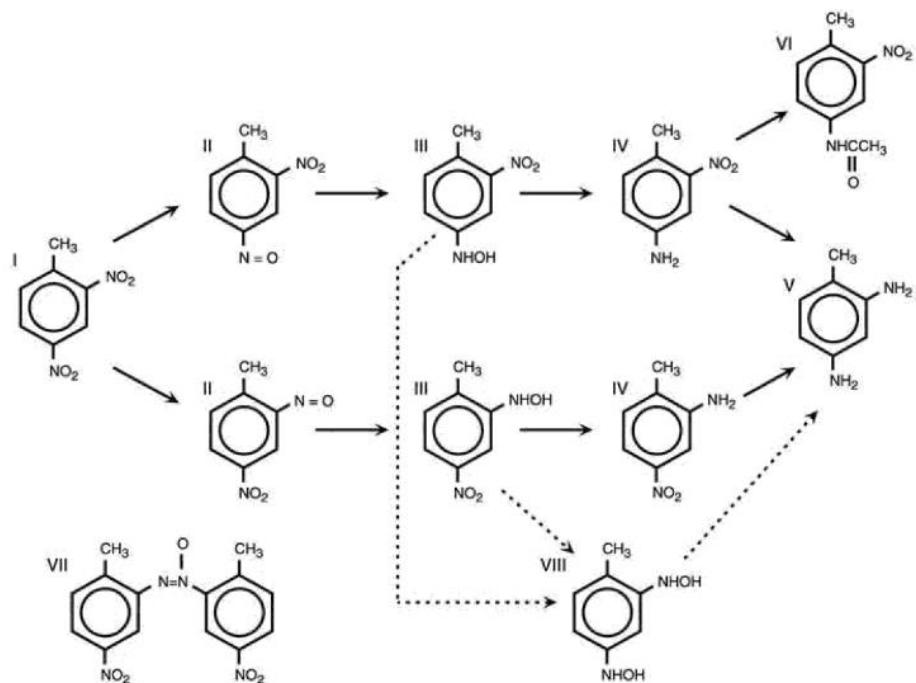


Figure 6 : Sous-produits de réduction biotique du 2,4-DNT. Cette figure ne représente qu'un exemple d'azoxynitrotoluènes (VII) et de composés acétylés (VI). Les flèches en pointillés indiquent les réactions qui ne se déroulent qu'en conditions anoxiques. Des réactions similaires se produisent également avec le 2,6-DNT (Nishino, Spain et He, 2000).

Les sous-produits de biodégradation du 2,4-DNT formés en conditions anoxiques (aminonitrotoluènes et diaminonitrotoluène) peuvent être minéralisés en conditions oxiques (Berchtold *et al.* 1995 ; Freedman, Shanley et Scholze, 1996).

En conclusion, des études montrent que des microorganismes susceptibles de dégrader le 2,4-DNT et le 2,6-DNT sont présents dans les milieux (eaux, sols, sédiments) qui ont été contaminés par d'anciens sites de production, d'utilisation ou de destruction de munitions. Les études expérimentales réalisées en laboratoire montrent que le 2,4-DNT et le 2,6-DNT sont minéralisés en CO₂ et en ions nitrite en conditions oxiques ou réduites principalement en amines aromatiques correspondantes (aminonitrotoluènes et diaminotoluènes) en conditions anoxiques. La vitesse de biodégradation des isomères du DNT dans les conditions environnementales est souvent lente car elle est limitée par de nombreux paramètres liés aux caractéristiques de chaque site, comme les concentrations en isomères de DNT, matière organique, oxygène dissous, ou encore le potentiel d'oxydo-réduction, la température et le pH.

3.4. Effets des traitements de l'eau sur les concentrations en isomères du DNT dans les EDCH

Il n'existe pas d'études sur l'élimination des isomères du DNT dans les usines de production d'EDCH principalement parce que ces substances ne sont pas recherchées dans les eaux brutes utilisées pour la production d'EDCH. Les performances des différents procédés de traitement de potabilisation des eaux mentionnés ci-après sont évaluées sur la base des propriétés physico-chimiques des isomères du DNT et de quelques travaux de recherche réalisés en laboratoire sur l'adsorption sur charbon actif, l'oxydation et la photolyse du 2,4-DNT ou du 2,6-DNT.

3.4.1. Clarification

Compte-tenu des valeurs du coefficient de partage octanol-eau pour les six isomères du DNT (log Kow : 1,98 à 2,18), le GT ERS EDCH considère que ces molécules ne devraient être que très faiblement adsorbées sur les flocs d'hydroxydes de fer ou d'aluminium formés lors de la coagulation-flocculation chimique des eaux.

3.4.2. Adsorption sur charbon actif

Les isothermes d'adsorption sur charbon actif obtenues pour le 2,4-DNT et/ou le 2,6-DNT (Dobbs et Cohen, 1980 ; Ho et Daw, 1988) et les performances de filtres à charbon actif en grains (CAG) pour l'adsorption du 2,4-DNT prédites à partir d'expériences de filtration rapide de solutions de 2,4-DNT sur des mini-colonnes de charbon actif (*US Army Corps of Engineer et Earth Tech Inc*, 2003) indiquent que les isomères du DNT peuvent être éliminés par adsorption sur charbon actif. Dans une usine de production d'eau potable, les rendements d'élimination des micropolluants organiques comme les isomères du DNT par les divers procédés d'adsorption dépendent des caractéristiques du charbon actif (en particulier, surface spécifique, distribution du volume poreux, granulométrie), des conditions de mise en œuvre de l'adsorption (dose de charbon actif en poudre (CAP), temps de contact pour la filtration sur CAG) et diminuent lorsque la concentration en carbone organique dissous (COD) dans l'eau à traiter augmente.

Des études en laboratoire (isothermes d'adsorption) et sur des unités-pilotes de filtration sur CAG peuvent être nécessaires pour la sélection d'un charbon actif, la détermination de la dose optimale de CAP ou l'estimation de la durée de vie du CAG avant son renouvellement par du CAG neuf ou régénéré.

3.4.3. Filtration membranaire

Compte tenu de la masse molaire (182,13 g.mol⁻¹) des isomères du DNT, le GT ERS EDCH considère que ces molécules pourraient être éliminées par osmose inverse (seuil de coupure des membranes < 100 Da) et par nanofiltration avec des membranes de seuil de coupure inférieur à 150 Da.

3.4.4. Oxydation ou désinfection par voie chimique

3.4.4.1. Ozone

Lors de l'ozonation des eaux à potabiliser, la dégradation d'un micropolluant organique peut résulter de réactions directes initiées par l'ozone moléculaire (O_3) et/ou de réactions indirectes initiées par le radical hydroxyle (HO^\bullet) généré lors de la décomposition de l'ozone dissous dans l'eau.

L'ozone moléculaire réagit sur les composés aromatiques par une réaction de substitution aromatique électrophile. Une très faible réactivité de l'ozone moléculaire sur les isomères du DNT est attendue car le pouvoir attracteur très fort des groupes nitro diminue la densité électronique sur le noyau aromatique.

La seule valeur de constante cinétique absolue de réaction de O_3 sur les isomères du DNT déterminée expérimentalement ($k_{O_3} < 6 \text{ M}^{-1}.\text{s}^{-1}$ pour le 2,6-DNT, Beltran *et al.* 1998a) confirme la très faible réactivité de l' O_3 sur le DNT (Tableau 7). Compte tenu de cette valeur de k_{O_3} , le GT ERS EDCH considère que les rendements d'élimination des isomères du DNT par l'ozone moléculaire, calculés par modélisation cinétique, devraient être inférieurs à 3 ~ 4 % dans les conditions généralement pratiquées pour l'ozonation des eaux à potabiliser ([ozone dissous] < 0,5 mg.L⁻¹ et temps de contact < 10 min).

Tableau 7 : Constantes cinétiques absolues de réaction de O_3 (k_{O_3}) et de HO^\bullet (k_{HO^\bullet}) sur le 2,4-DNT et le 2,6-DNT (en $\text{M}^{-1}.\text{s}^{-1}$).

Procédé d'oxydation	2,4-DNT	2,6-DNT	Références
Détermination de k_{O_3}			
Ozonation (pH 2)	/	< 6	Beltran <i>et al.</i> (1998a)
Ozonation (pH 2)	< 14*	< 14*	Chen <i>et al.</i> (2008)
Détermination de k_{HO^\bullet}			
Ozone/ H_2O_2	/	$0,75.10^9$	Beltran <i>et al.</i> (1998b)
UV/ H_2O_2	$(1,40 \pm 0,10) . 10^9$	$(1,50 \pm 0,09).10^9$	Elovitz <i>et al.</i> (2008)
Radiolyse pulsée	$(1,20 \pm 0,02) . 10^9$	$(0,78 \pm 0,01) . 10^9$	Elovitz <i>et al.</i> (2008)
Ozone et Ozone/ H_2O_2	$(1,26 \pm 0,02) . 10^9$	$(0,96 \pm 0,04) . 10^9$	Chen <i>et al.</i> (2008)

* Valeur non expérimentale. Les auteurs ont fait l'hypothèse que la réactivité de l'ozone moléculaire sur les isomères du DNT est inférieure à celle sur le toluène ($k_{O_3} = 14 \text{ M}^{-1}.\text{s}^{-1}$; Hoigné et Bader, 1983) en raison de la présence de deux groupes nitro attracteurs d'électrons sur le noyau aromatique.

En ce qui concerne la voie radicalaire, les données bibliographiques disponibles, uniquement pour le 2,4-DNT et le 2,6-DNT, indiquent que les valeurs des constantes cinétiques absolues de réaction du radical hydroxyle sur ces isomères du DNT (k_{HO^\bullet}) sont de l'ordre de $0,75.10^9$ à $1,5.10^9 \text{ M}^{-1}.\text{s}^{-1}$ (Tableau 7). Les rendements d'élimination par voie radicalaire des isomères du DNT lors de l'ozonation des eaux à potabiliser dépendent de nombreux paramètres qui affectent la concentration en radical hydroxyle dans l'eau comme le pH et les concentrations

en pièges à radicaux HO[•] (COD et titre alcalimétrique complet (TAC)). Avec des valeurs de k_{HO} de l'ordre de $(0,75\text{--}1,50)\cdot 10^9 \text{ M}^{-1}\cdot \text{s}^{-1}$ (Tableau 7), les rendements d'élimination des isomères du DNT pourraient atteindre 70 à 90 % dans les conditions les plus favorables pour une oxydation par voie radicalaire ($\text{pH} \approx 8$, COD < 0,5 mg.L⁻¹, TAC < 5°f, Temps de séjour ≈ 10 min et [ozone dissous] ≈ 1 mg.L⁻¹). Lors d'une oxydation par voie radicalaire, Zhou *et al.* (2017) ont montré que l'attaque du radical hydroxyle sur le 2,4-DNT porte principalement sur le groupe méthyle (-CH₃) pour le transformer successivement en groupes alcool (-CH₂OH), aldéhyde (-CHO) et carboxyle (-COOH). L'addition de HO[•] sur le noyau aromatique suivie d'une élimination d'un groupe nitro ou du groupe méthyle est aussi possible avec formation de dinitrobenzène, de mononitrotoluène et de nitrophénols (Ho 1986 ; Zhou *et al.* 2017).

3.4.4.2. Chlore et dioxyde de chlore

Les réactions du chlore et du dioxyde de chlore sur les différents isomères du DNT en milieu aqueux n'ont pas été étudiées. Comme l'ozone, le chlore et le dioxyde de chlore réagissent sur les composés aromatiques principalement par des réactions électrophiles (Doré, 1989 ; Gan *et al.* 2020). La présence de groupes nitro fortement attracteurs d'électrons sur le noyau aromatique diminue les vitesses de réaction par rapport au noyau benzénique. Comme le nitrobenzène ne réagit pas avec le chlore (De Laat, Merlet et Doré, 1982) et avec le dioxyde de chlore (Ben Amor, De Laat et Doré, 1985), le GT ERS EDCH considère que les isomères du DNT ne réagiront pas avec ces oxydants.

3.4.5. Désinfection UV

La désinfection des EDCH par irradiation UV est réalisée avec des lampes UV à vapeur de mercure basse pression (émission quasi monochromatique à 254 nm) ou avec des lampes UV à vapeur de mercure moyenne pression (émission polychromatique > 200 nm) installées dans des gaines de protection en quartz qui ne laissent passer que le rayonnement émis aux longueurs d'onde supérieures à 240 nm. Lors de la désinfection UV, un micropolluant organique peut subir une dégradation par photolyse directe s'il absorbe dans le domaine de longueurs d'ondes reçus par l'eau (ε_λ , coefficient d'extinction molaire non nul) et si le rendement quantique de photolyse (Φ_λ) est non nul.

Pour le 2,6-DNT, Beltran *et al.* (1998b), ont déterminé le coefficient d'extinction molaire à 254 nm ($\varepsilon_{254\text{nm}} = 6643 \text{ M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$) et le rendement quantique de photolyse à 254 nm ($\Phi_{254\text{nm}} = 2,2\cdot 10^{-2} \text{ mol.einstein}^{-1}$). A partir de ces valeurs de $\varepsilon_{254\text{nm}}$ et $\Phi_{254\text{nm}}$, le rendement d'élimination du 2,6-DNT est de l'ordre de 5 % à la dose UV de 400 J.m⁻² à 254 nm qui est généralement appliquée pour la désinfection des EDCH par des lampes UV basse pression. L'absence de valeurs de coefficient d'extinction molaire (ε_λ) et de rendement quantique de photolyse (Φ_λ) à différentes longueurs d'onde (λ) ou de retours d'expériences sur des installations de désinfection d'EDCH par irradiation UV ne permet pas de prédire ou de valider des rendements d'élimination des autres isomères de DNT lors de la désinfection des EDCH par irradiation UV.

3.4.6. Conclusion

En conclusion, le GT ERS EDCH considère que les isomères du DNT éventuellement présents dans des eaux souterraines ou superficielles peuvent être éliminés dans les usines de production d'EDCH par un traitement d'adsorption sur CAP ou CAG, ainsi que par certains

procédés de filtration membranaire (nanofiltration avec une membrane possédant un seuil de coupure adéquat ou osmose inverse).

3.5. Méthodes d'analyse dans les EDCH

3.5.1. Principes analytiques et performances

Pour rappel, les isomères du DNT ne sont pas intégrés au contrôle sanitaire des EDCH en France. Aucun laboratoire n'est agréé à ce jour pour le dosage de ces molécules dans le cadre du contrôle sanitaire des eaux de consommation. Deux laboratoires sont accrédités pour le dosage de ces molécules par extraction liquide/liquide et analyse par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse.

Au regard des propriétés physico-chimiques de ces molécules, des approches par chromatographie en phase gazeuse ou liquide peuvent être utilisées.

Une méthode d'analyse normalisée est disponible pour le dosage de certains explosifs et de composés apparentés par chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC) avec détection UV dans les eaux (NF EN ISO 22478 2006). Cependant, à ce jour, aucun laboratoire n'est accrédité pour cette norme. Basée sur une extraction sur phase solide (SPE) avec un adsorbant à base de polystyrène/divinylbenzène et une analyse par chromatographie en phase liquide couplée à un détecteur ultraviolet (UV), cette méthode permet de rechercher notamment le 2,4-DNT, le 2,6-DNT et le TNT avec une limite de quantification de l'ordre de 0,1 à 0,5 µg.L⁻¹.

Le document USGS 94-62 (1994) décrit la même filière analytique pour l'analyse de ces composés dans l'eau de consommation avec des performances équivalentes.

L'US EPA a publié une méthode de référence également basée sur une extraction SPE, mais avec une détection par capture d'électrons (US EPA 2002) en chromatographie en phase gazeuse. Cette méthode inclut également le 2,4-DNT, le 2,6-DNT et le TNT avec des limites de détection de l'ordre de 0,1 µg.L⁻¹.

En complément de ces méthodes de référence assez anciennes, des articles scientifiques plus récents proposent des approches analytiques présentant des limites de quantification plus faibles.

Le principe analytique retenu pour la campagne nationale d'analyses effectuée par le Laboratoire d'hydrologie de Nancy (Anses 2023) est une extraction sur barreau magnétique (SBSE ou *Stir bar sorptive extraction*) suivie d'une analyse par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS) (Galmiche *et al.* 2021). Les limites de quantification varient de 0,001 à 0,01 µg.L⁻¹ selon les isomères, avec une incertitude relative élargie (*k* = 2) de 25 à 30 %.

L'analyse des six isomères du DNT a également été récemment décrite par des méthodes par HPLC et d'*electrophorèse capillaire* (Ahmad *et al.* 2016 ; Scircle *et al.* 2023), par des méthodes électrochimiques ou par des méthodes spectrophotométriques (Karadurmus *et al.* 2022).

Les méthodes d'extraction s'effectuent classiquement sur des supports solides (SPE) pour les échantillons d'eau. Mais ces dernières années, la partie extraction sur support solide s'est particulièrement développée par l'utilisation de méthodes miniaturisées telles que la microextraction sur phase solide (SPME, *Solide phase micro extraction* ; Jönsson, Gustavsson

et Van Bavel 2007), l'extraction sur barreau magnétique (SBSE -*Stir bar sorptive extraction* ; Galmiche 2021), la microextraction liquide-liquide dispersive (DLLME, *Dispersion liquid liquid extraction* ; Yan et al. 2020), l'utilisation de MIPs (*Molecularly imprinted polymers* ou Polymères à empreinte moléculaire ; Dai et Fidalgo de Cortalezzi, 2019 ; Lordel 2011 ; Karadurmus et al. 2022) ou encore la BA μ E (*Bar adsorptive microextraction*) qui utilise des tubes cylindriques creux en polyéthylène recouverts de films adhésifs puis d'une poudre sorbante (Yan et al. 2020). Ces méthodes permettent la diminution de la prise d'essai et des volumes de solvants utilisés, avec des performances équivalentes aux méthodes classiques.

Les limites de quantification varient ainsi énormément selon les techniques analytiques et les principes d'extraction et peuvent être inférieures à 0,01 µg.L⁻¹ pour les méthodes les plus modernes avec des incertitudes relatives élargies ($k = 2$) de l'ordre de 20 % à 30 % selon les niveaux de concentration.

3.5.2.Conservation et prétraitement des échantillons

Les échantillons sont généralement prélevés dans des flacons en verre brun à l'abri de la lumière. L'ajout de stabilisant pour neutraliser le chlore est généralement préconisé. Les délais préconisés de conservation des échantillons avant analyse sont de trois jours selon la méthode normalisée NF EN ISO 22478 (2006) et 14 jours selon la méthode d'analyse EPA Method 8330B (2006).

Des essais de conservation des échantillons réalisés au LHN en amont de la campagne nationale mettent en évidence une stabilité des isomères du DNT d'au moins une semaine à +4°C (Anses 2023).

3.5.3.Difficultés analytiques et interférences

Les solvants et réactifs (comprenant l'eau utilisée pour la préparation des réactifs) constituent une source de contamination potentielle, qu'il convient de maîtriser par l'analyse régulière de blancs analytiques. Des interférences peuvent être rencontrées en fonction de la matrice analysée ; celles-ci peuvent inhiber ou exalter le signal dans le détecteur de masse et aboutir à une sous ou surévaluation du résultat. Le recours à des étalons internes marqués permet de limiter ce risque. L'application des critères d'identification généralement retenus pour la spectrométrie de masse (temps de rétention, ions spécifiques et ratio) permet d'éliminer les principaux risques d'interférence dont les erreurs d'identification. Le recours à des comparaisons inter laboratoires permet de garantir la robustesse des résultats. Une grande vigilance doit également être apportée au risque de contamination croisée par la verrerie ou l'analyse d'échantillons après un échantillon fortement contaminé. Les approches par chromatographie en phase gazeuse permettent généralement une meilleure séparation chromatographique des isomères.

3.6. Évaluation des expositions par voie orale aux isomères du DNT

3.6.1.Concentrations dans les EDCH distribuées en réseaux en France

Les données disponibles à ce jour issues de la base de données du système d'information des services santé-environnement sur les eaux (SISE-Eaux) sont très parcellaires et liées à des initiatives locales et/ou des contextes particuliers. Le code correspondant à ces

paramètres a été créé en 2022 dans la base SISE-Eaux. Les caractéristiques de l'extraction et le traitement appliqué aux données de la base SISE-Eaux sont exposés dans l'annexe 3.

La plupart des résultats figurant dans cette base sont issus de deux campagnes de mesures :

- une campagne exploratoire nationale menée par le LHN de l'Anses entre 2020 et 2022 (Anses 2023) au cours de laquelle a été effectuée l'analyse de différents composés émergents, notamment des résidus d'explosifs dont les isomères du DNT, dans les ressources utilisées pour la production d'EDCH (eaux brutes) et dans les eaux traitées (sortie de station de traitement ou robinet du consommateur). Les moyens mis en œuvre et l'organisation (méthode d'analyse, protocole d'échantillonnage) de la campagne nationale d'analyse du LHN sont disponibles dans le rapport dédié (Anses 2023).
- une campagne résultant d'une commande de l'Agence régionale de santé Grand Est (ARS GE) dans le cadre du Plan régional Santé Environnement 3 (PRSE 3), pour disposer d'un état des lieux précis des niveaux de contamination et répondre à des préoccupations dans la région. L'étude a notamment visé les résidus d'explosifs dont les isomères du DNT. L'objectif était d'investiguer des sites vulnérables potentiellement soumis à une pression de contamination liée notamment à des activités militaires ou industrielles. Les moyens mis en œuvre et l'organisation (méthode d'analyse, protocole d'échantillonnage) de cette campagne sont similaires à ceux de la campagne nationale d'analyse du LHN (Anses 2023). Cette campagne régionale de mesure a fait l'objet d'un rapport interne non publié.

Les résultats liés à ces deux campagnes n'ont pas tous été intégrés dans la base SISE-Eaux. Ainsi, les données brutes issues des deux campagnes susmentionnées ainsi que celles de la base SISE-Eaux (hors campagne) ont été compilées pour décrire les concentrations des différents isomères du DNT dans les ressources utilisées pour la production des EDCH en France, et les concentrations dans les EDCH distribuées en France.

La limite de quantification (LoQ) était de 1 ng.L⁻¹ pour le 2,6-DNT, 2 ng.L⁻¹ pour le 2,4-DNT et de 5 ng.L⁻¹ pour les autres isomères pour toutes les analyses recensées.

3.6.1.1. Concentrations dans les ressources utilisées pour la production des EDCH en France

Les analyses sur les ressources utilisées pour la production d'EDCH (captages) ont concerné 463 échantillons dans lesquels les six isomères ont été recherchés :

- 363 échantillons provenaient de la campagne nationale LHN qui concerne l'ensemble des départements métropolitains et d'outre-mer ;
- 91 échantillons provenaient de la campagne Grand Est et principalement des départements de la Marne, la Meurthe-et-Moselle et la Meuse ;
- 9 échantillons provenaient de la base SISE-Eaux (hors campagnes nationale et Grand Est) et plus précisément des régions Hauts-de-France et Occitanie.

Au moins un isomère a été quantifié à une concentration supérieure à la LoQ dans 42 de ces échantillons (14 provenant de la campagne LHN, 23 de la campagne GE et 5 de la base SISE-Eaux), soit une fréquence de quantification de 9,1%. Tous les échantillons positifs provenaient d'une eau souterraine.

Aucun dépassement de la LoQ n'a été observé pour les 2,5-DNT et 3,5-DNT. Les 2,3-DNT, 2,4-DNT et 3,4-DNT ont été retrouvés respectivement dans 38, 43 et 33 % des échantillons positifs. Concernant le 2,6-DNT, celui-ci a été retrouvé dans 41 des 42 échantillons positifs.

Le tableau 8 décrit la distribution des concentrations dans les échantillons positifs dans les ressources utilisées pour la production d'EDCH en France.

Tableau 8 : Distribution des concentrations en isomères de DNT (en $\mu\text{g.L}^{-1}$) quantifiés dans les échantillons positifs issus de ressources utilisées pour la production d'EDCH distribuées en réseaux en France entre 2020 et 2023 (en $\mu\text{g.L}^{-1}$)

	LoQ ($\mu\text{g.L}^{-1}$)	N	Distribution des concentrations parmi les échantillons positifs ($\mu\text{g.L}^{-1}$)			
			Min	Moyenne	Médiane (P50)	Max
2,3-DNT	0,005	16	0,002	0,018	0,010	0,130
2,4-DNT	0,002	18	0,005	0,014	0,011	0,026
2,6-DNT	0,001	41	0,001	0,034	0,006	0,310
3,4-DNT	0,005	14	0,005	0,029	0,013	0,150

* Somme effectuée lors du traitement des données lorsqu'au moins un isomère a été quantifié dans l'échantillon.

Tous les échantillons positifs proviennent des Hauts-de-France et du Grand-Est, ce qui pourrait s'expliquer par un plus grand effort d'échantillonnage en lien avec un contexte historique dans ces régions qui représentent respectivement 7,3% (34/463) et 30,2% (140/463) de l'ensemble des prélèvements. La proportion d'échantillons dans lesquels au moins un isomère du DNT a été quantifié, est de 21,4% pour le Grand-Est (30/140) et 35,3 % pour les Hauts-de-France (12/34).

3.6.1.2. Concentrations dans les EDCH distribuées en France

Les analyses sur les eaux en sortie des installations de traitement ont concerné 366 échantillons dans lesquels les six isomères ont été recherchés :

- 345 échantillons provenaient de la campagne nationale LHN qui concerne l'ensemble des départements métropolitains et d'outre-mer ;
- 12 échantillons provenaient de la campagne Grand Est qui concerne le Bas-Rhin, la Marne, la Meuse et la Meurthe-et-Moselle ;
- 9 échantillons provenaient de la base SISE-Eaux (hors campagnes nationale et Grand Est) et plus précisément de trois régions, les Hauts-de-France, l'Occitanie et la Nouvelle-Aquitaine.

Au moins un isomère a été quantifié à une concentration supérieure à la LoQ dans 21 de ces échantillons (11 provenant de la campagne LHN, 6 de la campagne GE et 4 de la base SISE-Eaux), soit 5,7%.

Aucun dépassement de la LoQ n'a été observé pour les 2,5-DNT et 3,5-DNT. Les 2,3-DNT, 2,4-DNT et 3,4-DNT ont été retrouvés respectivement dans 38, 43 et 33 % des échantillons positifs. Le 2,6-DNT a été retrouvé dans tous les échantillons positifs.

Le Tableau 9 décrit la distribution des concentrations dans les échantillons positifs dans les installations de traitement des EDCH en France.

Tableau 9 : Distribution des concentrations en isomères de DNT (en µg.L⁻¹) quantifiés dans les échantillons positifs issus d'installations de traitement des EDCH distribuées en réseaux en France entre 2020 et 2023 (en µg.L⁻¹)

LoQ (µg.L ⁻¹)	N	Distribution des concentrations parmi les échantillons positifs (µg.L ⁻¹)			
		Min	Moyenne	Médiane (P50)	Max
2,3-DNT	0,005	9	0,003	0,028	0,006
2,4-DNT	0,002	10	0,005	0,013	0,011
2,6-DNT	0,001	21	0,001	0,040	0,006
3,4-DNT	0,005	8	0,008	0,037	0,011

Un échantillon positif provient de la région Auvergne-Rhône-Alpes alors que les autres échantillons positifs proviennent des Hauts-de-France et du Grand-Est, ce qui pourrait s'expliquer pour ces deux dernières régions, qui représentent respectivement 8,7% (32/366) et 15,6% (57/366) de l'ensemble des prélèvements, par un plus grand effort d'échantillonnage en lien avec un contexte historique. La proportion d'échantillons dans lesquels au moins un isomère du DNT a été quantifié est de 15,8% pour le Grand-Est (9/57) et 34,4 % pour les Hauts-de-France (11/32).

3.6.2. Concentrations dans les eaux conditionnées commercialisées en France

A ce jour, dans la littérature comme dans la base de données SISE-Eaux, il n'existe pas de données relatives aux isomères du DNT dans les eaux conditionnées commercialisées.

3.6.3. Exposition alimentaire

Les données concernant une possible contamination des aliments par les isomères du DNT en France sont quasi inexistantes. Aucune donnée n'a été retrouvée dans la base de données Contamine¹⁰.

Dans son avis du 9 juin 2016 relatif au risque sanitaire lié à la consommation de produits végétaux et animaux issus de sites pollués par des constituants de munitions chimiques dans la Meuse (Anses 2016 ; Gorecki *et al.* 2017), l'Anses a mesuré les niveaux de contamination de denrées produites au niveau d'un ancien site de destruction d'obus chimiques de la première guerre mondiale (« Clere & Schwander »). Parmi les substances recherchées se trouvent le 2,4-DNT et le 2,6-DNT. Ces derniers n'ont jamais été retrouvés à des concentrations supérieures à la limite de détection (allant de 4 à 50 µg.kg⁻¹ de produit frais selon la denrée et l'isomère concernés).

¹⁰ La base Contamine centralise et présente les données de contamination des aliments issues principalement des plans de surveillance et de contrôle pilotés par la Direction Générale de l'Alimentation (DGAL) et la Direction générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des fraudes (DGCCRF), transmises annuellement à l'Anses. Recherche effectuée en janvier 2025.

3.7. Effets sur la santé

Les études concernant la toxicocinétique et les effets sur la santé des isomères du DNT se sont focalisées très largement sur le 2,4-DNT et le 2,6-DNT. Les études concernant les autres isomères sont peu nombreuses. L'analyse des données disponibles et l'élaboration de VTR pour les isomères du DNT ont été réalisées par le CES VSR. Une synthèse de ces travaux d'expertise (Anses 2023) est présentée ci-après. Les isomères du DNT étant attendus dans les EDCH à une faible concentration, seuls les effets observés sur la santé lors d'une exposition subchronique ou chronique par voie orale ont été décrits.

De plus, considérant le caractère non volatil des isomères du DNT, l'exposition par inhalation lors d'une douche peut être considérée comme négligeable (voir §3.1). Ainsi, les effets sur la santé lors d'une exposition par inhalation n'ont pas été décrits, et l'estimation du niveau de risque associé à ce type d'exposition n'a pas été menée par le GT ERS EDCH.

3.7.1. Toxicocinétique

L'absorption par le système digestif du 2,4-DNT et du 2,6-DNT est rapide et relativement complète chez le rat (Rickert *et al.* 1983). Des études chez le rat, le lapin, le chien et le singe ont montré qu'elle est comprise entre 55 % et 90 %, et a principalement lieu au cours des 24 heures suivant l'administration par voie orale (Long et Rickert 1982 ; Rickert *et al.* 1981 ; Lee *et al.* 1978).

Dans une étude menée chez le rat, il a été montré, qu'après administration orale, le 2,4-DNT ainsi que certains métabolites (les acides 2,4-dinitrobenzoïque et 2-amino-4-nitrobenzoïque) étaient retrouvés dans le plasma, les érythrocytes, le foie et les reins (Rickert *et al.* 1980). Les pics de concentrations mesurées pour ces composés dans ces tissus étaient proportionnels à la dose de 2,4-DNT administrée par voie orale (Rickert *et al.* 1980). Les concentrations dans le foie et les reins étaient 5 à 10 fois plus élevées que celles dans le plasma ou les érythrocytes. Elles étaient inférieures aux concentrations plasmatiques dans les autres tissus.

Le DNT est principalement métabolisé dans le foie et au niveau intestinal (à ce niveau, par le biais de la flore microbienne) (Long et Rickert 1982 ; Rickert *et al.* 1981). Les études menées chez le rat ont montré que l'excrétion du 2,4-DNT et du 2,6-DNT était principalement urinaire, de 55 % à 90 % (Long et Rickert 1982 ; Rickert *et al.* 1981 ; Medinsky et Dent 1983).

3.7.2. Toxicité subchronique et chronique

Données chez l'Homme

Chez l'Homme, seule une étude ancienne a mis en évidence différents symptômes chez des travailleurs exposés pendant 12 mois au 2,4-DNT : fatigue, céphalées, perte d'appétit, vertiges, nausées, insomnie, paresthésies, vomissements, cyanose et anémie. Cependant, l'exposition concomitante à d'autres composés ne pouvant être exclue, l'attribution de ces symptômes au 2,4-DNT est incertaine (McGee *et al.* 1942).

Données chez l'animal

Chez l'animal, des données concernant la toxicité subchronique et chronique du DNT n'ont été identifiées que pour les 2,4- et 2,6-DNT. La plupart des données sont issues d'une série d'études menées pour l'armée américaine sur des souris, des rats et des chiens (Lee *et al.* 1976 ; Lee *et al.* 1978 ; Ellis *et al.* 1979). Celles-ci ont principalement mis en avant des effets hématologiques, hépatiques et neurologiques.

■ 2,4-DNT

Suite à une exposition moyen terme¹¹, des effets hématologiques (anémie, réticulocytose, hémosidérose, apparition de corps de Heinz) ont été observés chez la souris (LOAEL¹² : 468 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹) (Hong *et al.* 1985), le rat (LOAEL : 93 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹) (Lee *et al.* 1985) et le chien (LOAEL : 25 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹) (Ellis *et al.* 1979). Une méthémoglobinémie a aussi été mise en évidence chez le rat (LOAEL : 371 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹) (Kozuka *et al.* 1979). Suite à une exposition long terme¹³, ces effets, ainsi qu'une diminution du taux des hématies, ont également été observés chez la souris, le rat et le chien, avec des LOAEL respectifs de 898, 3,9 et 0,2 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ (Hong *et al.* 1985 ; Lee *et al.* 1985 ; Ellis *et al.* 1985).

Chez le rat exposé pendant six mois, une augmentation de différents paramètres hépatiques (aspartate aminotransférase, lactate déshydrogénase, phosphatase alcaline, triglycérides) a été mise en évidence (LOAEL : 371 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹) (Kozuka *et al.* 1979). Suite à une exposition long terme, une dégénérescence hépatocellulaire, des vacuolisations et altérations cellulaires ont été associées à l'exposition au 2,4-DNT chez le rat (LOAEL : 27 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹) (Leonard *et al.* 1987). Des dysplasies hépatocellulaires ont été observées chez des souris exposées 90 jours (légère) et pendant deux ans (LOAEL : 14 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹) (Hong *et al.* 1985) et une hyperplasie biliaire chez des chiens exposés pendant 2 ans (LOAEL : 10 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹) (Ellis *et al.* 1985).

Plusieurs études ont mis en lumière des effets neurotoxiques du 2,4-DNT sur le contrôle et la coordination des membres postérieurs chez des rats exposés 91 jours (LOAEL : 93 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹) (Lee *et al.* 1985) ou six mois (LOAEL : 347 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹) (Kozuka *et al.* 1979), des souris exposées pendant 2 ans (LOAEL : 898 mg.kg.pc⁻¹.j⁻¹) (Hong *et al.* 1985) et des chiens exposés 91 jours (LOAEL : 25 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹) (Ellis *et al.* 1985), ainsi que des convulsions chez le rat (Lee *et al.* 1985).

■ 2,6-DNT

L'armée américaine a mené des tests sur des groupes de huit chiens Beagle, auxquels ont été administrées quotidiennement des doses de 0, 4, 20 ou 100 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ de 2,6-DNT pendant 13 semaines (Lee *et al.* 1976). Six animaux du groupe le plus exposé sont morts avant la fin de la 8^{ème} semaine et le traitement a été arrêté pour les deux autres après quatre semaines, suite à l'apparition de signes cliniques graves. Une érythropoïèse extramédullaire a été observée à partir de la dose la plus faible. À partir de 20 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹, des effets hépatiques (hyperplasie des voies biliaires, modifications dégénératives et inflammatoires), rénaux (tubules dilatés, foyers dégénératifs) et neurologiques (incoordination, perte d'équilibre) ont été mis en évidence.

Chez le rat, une hémosidérose splénique et une hématopoïèse extramédullaire ont été mises en évidence. Ce dernier effet a aussi été associé au 2,6-DNT chez des souris exposées (Lee *et al.* 1976).

Des groupes de rats Sprague Dawley mâles ont été exposés pendant 29 jours, par gavage, au 2,6-DNT (Rothfuss *et al.* 2010). Les effets hépatiques suivants ont été observés chez les animaux du groupe le plus exposé (33 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹) : hypertrophie hépatocellulaire diffuse, vacuolisation hépatocellulaire, nécrose unicellulaire et hyperplasie des voies biliaires.

¹¹ Exposition moyen terme : 15 à 364 jours

¹² Lowest Observed Adverse Effect Level

¹³ Exposition long terme : plus de 365 jours

3.7.3. Reprotoxicité et toxicité sur le développement

Les six isomères du DNT sont classés reprotoxiques de catégorie 2 (H361f : susceptible de nuire à la fertilité) par le règlement CLP.

Données chez l'Homme

Aucune donnée portant spécifiquement sur la reprotoxicité du DNT chez l'Homme après exposition par voie orale n'a été identifiée. Cependant, une étude longitudinale de type exposés-non exposés a investigué les effets liés à l'exposition professionnelle au Tg-DNT et à la toluènediamine (Hamill *et al.* 1982). Elle a évalué les capacités reproductrices masculines, telles que la fertilité, le volume testiculaire, la concentration sérique d'hormone folliculostimulante (FSH) et analysé le nombre et la morphologie des spermatozoïdes. Aucune différence entre les personnes exposées et celles non exposées n'a été mise en évidence.

Données chez l'animal

■ Reprotoxicité

L'exposition au 2,4-DNT a entraîné une baisse de la fertilité, des atteintes des tubes séminifères des testicules chez des rats (LOAEL : 34,5 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹), des souris (LOAEL : 14 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹) et des chiens mâles (LOAEL : 25 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹) (Lee *et al.* 1978 ; Ellis *et al.* 1979). Chez le rat femelle, une baisse de la fertilité et une parturition difficile ont été observées (LOAEL : 45,3 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹) (Ellis *et al.* 1979). Une atrophie ovarienne et des dysfonctionnements folliculaires ont été mis en évidence chez la souris (LOAEL : 898 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹) (Ellis *et al.* 1979).

Les données concernant le 2,6-DNT sont moins nombreuses et ont montré, suite à des expositions court et moyen termes, des atteintes testiculaires chez le rat (LOAEL : 35 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹) et le chien (LOAEL : 20 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹), et une diminution de la spermatogenèse chez la souris (LOAEL : 51 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹) et le rat (Lee *et al.* 1976).

Chez des rats mâles exposés 14 jours au 3,5-DNT, une réduction significative de la taille et du poids des testicules, une dégénérescence des tubes séminifères et la formation de cellules géantes polynucléées dans les testicules ont été observées (LOAEL : 19 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹) (Lent *et al.* 2012).

■ Toxicité sur le développement

Dans une étude sur trois générations chez le rat CD exposé au 2,4-DNT (Ellis *et al.* 1979), aucune anomalie n'a été observée chez les petits, quelle que soit la génération. La diminution de la viabilité des petits des mères les plus exposées (45,3 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹) était le résultat d'une incidence élevée de décès maternels lors de la naissance et d'une négligence maternelle.

Dans une étude de tératogénicité chez des rats femelles F344 gestantes exposées par gavage au DNT de qualité technique (Tg-DNT) et à des doses allant de 14 à 150 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ (Price *et al.* 1985), aucun effet significatif n'a été observé sur la croissance ou le développement foetal. Une légère modification des paramètres hématologiques et une altération du poids de certains organes comme la rate et le foie ont été relevées chez les fœtus des mères exposées, sans qu'une relation dose-réponse soit mise en évidence.

3.7.4. Génotoxicité

Les six isomères du DNT sont classés mutagènes de catégorie 2 (H341 : susceptible d'induire des anomalies génétiques) par le règlement CLP.

Données chez l'Homme

Une étude chez des travailleurs, pour lesquels l'inhalation n'était vraisemblablement pas la seule voie d'exposition, a mis en évidence une augmentation significative des aberrations chromosomiques (délétions, translocations, cassures) au niveau des lymphocytes circulants suggérant un effet clastogène chez les individus exposés au DNT et au TNT (Sabbioni *et al.* 2006).

Données chez l'animal

Des études portant sur la génotoxicité *in vivo* ont été réalisées pour tous les isomères du DNT sauf le 3,4-DNT (test des comètes, micronoyaux, UDS2, spot test). Aucune d'entre elles n'a montré d'effets génératifs pour les 2,3-, 2,5- et 3,5-DNT. La majeure partie des études de génotoxicité portant sur le 2,4-DNT ont montré un effet génératif et celles portant sur le 2,6-DNT sont en faveur de son caractère génératif.

In vitro, des aberrations chromosomiques ont été observées sur des fibroblastes pulmonaires de hamsters chinois exposés au 2,6-DNT (Suzuki *et al.* 2011), ainsi que sur des lymphocytes humains exposés au 2,4-DNT (Huang *et al.* 1996). Des dommages sur l'ADN ont été révélés par le test des comètes sur des cellules de Sertoli de rat exposées au 2,4-DNT ou au 2,6-DNT (Yang *et al.* 2005). Les études portant sur les isomères 2,3-, 2,5-, 3,5- et le Tg-DNT n'ont pas mis en évidence de générativité (Abernethy et Couch 1982 ; Styles et Cross 1983).

Des essais de mutations génétiques *in vitro* sur bactérie pour les six isomères du DNT et le Tg-DNT ont été réalisés. Leurs résultats ne sont pas tous concordants et, d'une étude à l'autre, la variation des résultats peut probablement s'expliquer par des différences au niveau de la sensibilité des souches et la présence ou non d'activation métabolique.

3.7.5. Cancérogénicité

Les six isomères du DNT sont classés cancérogènes de catégorie 1B (H350 : peut provoquer le cancer) par le règlement CLP.

Données chez l'Homme

Une étude de cohorte, incluant 421 travailleurs pour lesquels les expositions n'ont pas été quantifiées, n'a pas pu mettre en évidence de lien entre l'exposition au 2,4-DNT ou au Tg-DNT et l'apparition de cancer (nombre réduit de cas de cancers) (Levine *et al.* 1986).

Dans une autre étude de cohorte rétrospective de 4102 hommes ayant travaillé sur une installation de production de munitions et de moteurs de fusée, une association entre l'exposition au DNT et le risque d'apparition de cancers du foie et des voies biliaires a été observée (Stayner *et al.* 1993). Une hausse significative de la mortalité par cancer hépatobiliaire a été mise en évidence chez les travailleurs exposés par rapport à ceux non exposés. Les auteurs estiment que l'exposition a principalement eu lieu par voie cutanée et par inhalation. Le faible nombre de cas de cancers relevé (six cas), la durée d'exposition relativement courte (moins de quatre mois pour la moitié des cas) et l'exposition probable à d'autres substances limitent cependant l'interprétation des résultats.

Chez des mineurs ayant manipulé des bâtons explosifs contenant du Tg-DNT et exposés pour la plupart pendant au moins 20 ans, six cas de cancer urothelial et 14 cas de cancer rénal ont été répertoriés, ce qui correspond à des risques 4,5 et 14,3 fois supérieurs à ceux issus des registres de cancers (Brüning *et al.* 1999 ; 2001 ; 2002). L'exposition des travailleurs a été évaluée de manière rétrospective par interrogation des individus, qui ont ainsi été répartis en quatre catégories d'exposition (basse, moyenne, élevée et très élevée). Cela n'a cependant pas permis de mettre en évidence de relation dose-réponse. Tous les individus atteints d'un cancer urothelial étaient identifiés comme des acétyleurs lents¹⁴.

Une augmentation du risque de cancer du poumon a été mise en évidence dans une étude épidémiologique portant sur une cohorte de 16441 mineurs (Seidler *et al.* 2014). Si un nombre accru de cancers du rein et de la vessie a été observé chez les individus exposés le plus longtemps, celui-ci n'était pas significatif. Un biais de classement peut avoir entraîné une sous-estimation du risque réel.

Etudes chez l'animal

Différentes études menées chez le rat et la souris ont permis d'observer l'apparition de tumeurs rénales, de dysplasies hépatocellulaires, de nodules néoplasiques hépatiques, de carcinomes hépatocellulaires, de tumeurs de la peau (mâles : tumeurs mésenchymateuses et épithéliales sous-cutanées, fibromes, lipomes, carcinomes basocellulaires, sarcomes, fibrosarcomes, carcinosarcomes et carcinomes épidermoïdes) et des glandes mammaires (femelles : adénomes, papillomes, fibroadénomes, fibromes, adénocarcinomes, carcinomes) en lien avec l'exposition au 2,4-DNT (Ellis *et al.* 1979 ; 1985 ; Lee *et al.* 1985).

Une étude a mis en évidence une association entre l'exposition à long terme au 2,6-DNT et l'apparition de nodules néoplasiques hépatiques et de carcinomes hépatocellulaires (Leonard *et al.* 1987).

3.8. Valeurs toxicologiques de référence (VTR) des isomères du DNT pour une exposition chronique par voie orale

3.8.1. Recensement et analyse des VTR existantes

Un recensement des VTR existantes pour la voie orale publiées jusqu'en 2024 par les principaux organismes de sécurité sanitaire reconnus au niveau supranational (OMS), européen (EFSA), national ou régional (US EPA, ATSDR, OEHHA, Santé Canada, RIVM, etc.) a été réalisé (annexe 4). Les VTR existantes ne concernent que les 2,4-DNT et 2,6-DNT. Compte-tenu des limites méthodologiques associées relevées par le CES VSR, ce dernier a décidé de ne pas les retenir et de construire de nouvelles valeurs (annexe 5).

3.8.2. Proposition de VTR à seuil et sans seuil pour les isomères du DNT

Pour construire des VTR long terme par voie orale pour les isomères du DNT, le CES VSR s'est appuyé sur les recommandations du guide d'élaboration et de choix des valeurs de référence (Anses, à paraître). Sur la base de la synthèse des données de toxicité par voie

¹⁴ Un acétyleur lent est un individu dont l'organisme métabolise plus lentement que la moyenne certaines substances, en raison d'une activité réduite de l'enzyme N-acétyltransférase 2 (NAT2). Cette variation génétique peut entraîner une accumulation de la substance dans le corps, augmentant ainsi le risque de toxicité.

orale réalisée pour les isomères du DNT (cf § 3.7 ; Anses 2024), le CES VSR a suivi les étapes de construction d'une VTR (annexe 6).

A partir de l'analyse et des conclusions du CES VSR sur l'élaboration de VTR pour les isomères du DNT, une synthèse de ces travaux d'expertise est présentée ci-dessous. Les modalités de construction sont détaillées en annexe 6 (Anses 2024).

■ 2,4-DNT

Une VTR long terme à seuil de dose par voie orale de **0,003 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹** a été proposée, basée sur la **diminution de la numération des hématies**. Un **niveau de confiance moyen** a été attribué à cette VTR.

Une VTR long terme sans seuil par voie orale de **0,13 (mg.kg pc⁻¹.j⁻¹)⁻¹** est basée sur l'**augmentation de l'incidence de carcinomes hépatocellulaires et de nodules néoplasiques hépatiques**. Un **niveau de confiance moyen-fort** a été attribué à cette VTR.

■ 2,6-DNT

Une VTR long terme à seuil par voie orale de **0,003 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹** est basée sur l'**hématopoïèse extramédullaire**. Un **niveau de confiance moyen-faible** a été attribué à cette VTR.

La VTR long terme sans seuil par voie orale de **0,79 (mg.kg pc⁻¹.j⁻¹)⁻¹** est basée sur l'augmentation de l'incidence des carcinomes hépatocellulaires. Un **niveau de confiance moyen** a été attribué à cette VTR.

■ 2,3-DNT, 2,5-DNT, 3,4-DNT et 3,5-DNT

En l'absence de données de toxicité chronique et de cancérogenèse, des valeurs toxicologiques indicatives (VTi) à seuil et sans seuil ont été proposées pour chacun des quatre autres isomères, en considérant les valeurs les plus protectrices des VTR élaborées pour les 2,4- et 2,6-DNT, soit **respectivement 0,003 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ et 0,79 (mg.kg pc⁻¹.j⁻¹)⁻¹**. Leur **niveau de confiance est faible**.

Les VTR et VTi long terme à seuil et sans seuil par voie orale proposées par le CES VSR sont présentées dans les Tableaux 10 et 11.

Tableau 10 : VTR et VTi long terme à seuil par voie orale pour les six isomères du DNT (Anses 2024)

		2,4-DNT	2,6-DNT	2,3-DNT	2,5-DNT	3,4-DNT	3,5-DNT
VR	Organisme	Anses	Anses	Anses			
	Année	2024	2024	2024			
	Nom	VTR	VTR	VTi			
	Valeur	0,003 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹	0,003 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹	0,003 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹			
Population cible		Population générale	Population générale	Population générale			
Effet critique		Diminution de la numération des hématies	Hématopoïèse extramédullaire	Valeur basée sur les VTR construites pour le 2,4-DNT et le 2,6-DNT			
Étude clé	Référence	Ellis <i>et al.</i> 1979	Lee <i>et al.</i> 1976				
	Espèce	Chien Beagle femelle	Chien Beagle				
	Exposition (durée, voie)	Orale (gélules), 12 mois	Orale (gélules), 13 semaines				
Point de départ (PoD)		BMDL ₅ = 0,129 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹	LOAEL = 4 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹				
Ajustement temporel		/	/				
Ajustement allométrique		BMDL _{5 HED} = 0,078 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹	LOAEL _{HED} = 2,51 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹				
Facteurs d'incertitude (FI)		25 FI _A : 2,5, FI _{H-TK} : 10	790 FI _A : 2,5, FI _{H-TK} : 10, FI _L : √10, FIs : √10, FI _D : √10				
Niveau de confiance		Moyen	Moyen-faible	Faible			

Tableau 11 : VTR et VTi long terme sans seuil par voie orale pour les six isomères du DNT (Anses 2024)

		2,4-DNT	2,6-DNT	2,3-DNT	2,5-DNT	3,4-DNT	3,5-DNT
VR	Organisme	Anses	Anses	Anses			
	Année	2024	2024	2024			
	Nom	ERU	ERU	VTi			
	Valeur	0,13 (mg.kg pc⁻¹.j⁻¹)⁻¹ 770 ng.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ pour un risque de 10 ⁻⁴ 77 ng.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ pour un risque de 10 ⁻⁵ 7,7 ng.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ pour un risque de 10 ⁻⁶	0,79 (mg.kg pc⁻¹.j⁻¹)⁻¹ 130 ng.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ pour un risque de 10 ⁻⁴ 13 ng.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ pour un risque de 10 ⁻⁵ 1,3 ng.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ pour un risque de 10 ⁻⁶	0,79 (mg.kg pc⁻¹.j⁻¹)⁻¹ 130 ng.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ pour un risque de 10 ⁻⁴ 13 ng.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ pour un risque de 10 ⁻⁵ 1,3 ng.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ pour un risque de 10 ⁻⁶			
Population cible		Population générale	Population générale	Population générale			
Effet critique		Augmentation de l'incidence des carcinomes hépatocellulaires et des nodules néoplasiques	Augmentation de l'incidence des carcinomes hépatocellulaires	Valeur basée sur la VTR construite pour le 2,6-DNT			
Étude clé	Référence	Ellis <i>et al.</i> 1979	Leonard <i>et al.</i> 1987				
	Espèce	Rat SD femelle	Rat F344 mâle				
	Exposition (voie, durée)	Orale, supérieure à 1 an	Orale, 1 an				
Point de départ (POD)		BMDL ₁₀ = 2,91 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹	BMDL ₁₀ = 0,47 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹				
Ajustement temporel		/	/	Faible			
Ajustement allométrique		BMDL _{10 HED} = 0,79 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹	BMDL _{10 HED} = 0,13 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹				
Construction		Extrapolation linéaire aux faibles doses					
Niveau de confiance		Moyen fort	Moyen	Faible			

3.9. Recueil des valeurs de référence existantes pour les EDCH

Le tableau 12 présente les valeurs de référence pour les eaux de boisson existantes pour les isomères du DNT proposées par les principaux organismes reconnus au niveau international, national ou régional, et dans la littérature.

A ce jour, seule l'US EPA (*United States Environmental Protection Agency*) propose des valeurs de référence pour les eaux de boisson, qui concernent les isomères 2,4-DNT et 2,6-DNT.

Dans son rapport, l'US EPA (2008) a établi un « *Drinking water equivalent level* » (DWEL) pour les 2,4-DNT et 2,6-DNT dans l'EDCH, respectivement de $0,1 \text{ mg.L}^{-1}$ et $0,04 \text{ mg.L}^{-1}$, pour l'adulte, en considérant :

- les VTR chroniques par voie orale de 0,002 et 0,001 $\text{mg.kg pc}^{-1}.j^{-1}$ respectivement pour les 2,4-DNT et 2,6-DNT ;
- une exposition chronique à l'eau de boisson d'un individu de 70 kg de masse corporelle consommant 2 L par jour.

Une DWEL représente le niveau d'exposition maximal "vie entière" à une substance chimique spécifique présente dans l'eau, pour lequel aucun effet nocif sur la santé n'est attendu ; dans sa détermination, il est fait l'hypothèse que l'exposition a lieu uniquement via l'eau. Pour des niveaux de concentrations dans l'eau dépassant le DWEL, il ne peut être exclu qu'un individu exposé sur l'ensemble de sa vie ne puisse voir apparaître les effets néfastes tels que décrits au niveau de la VTR sélectionnée.

L'US EPA peut être amené à dériver une « *Lifetime Health Advisory (HA)* » dans l'eau de boisson seule en tenant compte d'autres sources d'exposition par voie orale, en considérant un facteur d'allocation attribué à l'eau de boisson (*relative source contribution* ou CSR). Pour les substances qui sont « connues ou susceptibles d'être cancérogènes pour l'Homme » (US EPA, 2005) ou « cancérogènes pour l'Homme » ou « probablement cancérogènes pour l'Homme », l'US EPA ne recommande pas d'élaborer une « *Lifetime HA* ». Le mélange 2,4-DNT/2,6-DNT étant classé comme « probablement cancérogène pour l'Homme » (US EPA, 2005), l'US EPA n'a donc pas appliqué ce facteur d'allocation au DWEL.

Dans ces cas-là, le gestionnaire des risques doit mettre en balance cette évaluation du potentiel cancérogène et la qualité des données avec la probabilité d'apparition et l'importance des effets sanitaires liés à la toxicité non cancérogène. Pour ce faire, l'US EPA propose dans son rapport des concentrations dans l'eau de boisson associées à l'excès de risque de cancer vie entière de $5 \mu\text{g.L}^{-1}$, $0,5 \mu\text{g.L}^{-1}$ et $0,05 \mu\text{g.L}^{-1}$ en considérant :

- la VTR sans seuil (*Oral slope factor*) de 0,667 $(\text{mg.kg pc}.j^{-1})^{-1}$ pour le mélange de 2,4-DNT et de 2,6-DNT ;
- une exposition chronique à l'eau de boisson d'un individu de 70 kg de masse corporelle consommant 2 L par jour ;
- des excès de risque individuel (ERI) respectivement de 10^{-4} , 10^{-5} et 10^{-6} .

Tableau 12 : Synthèse des valeurs de référence pour les eaux de boisson existantes pour les 2,4-DNT et 2,6-DNT.

Molécule concernée		2,4-DNT	2,6-DNT	Mélange 2,4-DNT/2,6-DNT
Valeur de référence	Organisme	US EPA		
	Année	2008		
	Nom	DWEL (Drinking water equivalent level)	DWEL (Drinking water equivalent level)	Concentrations dans l'eau de boisson associées à l'excès de risque de cancer à vie
VTR servant de base à la VGS EDCH	Valeur	0,07 mg.L ⁻¹ (arrondie à 0,1 mg.L ⁻¹) soit 70 µg.L ⁻¹	0,035 mg.L ⁻¹ (arrondie à 0,04 mg.L ⁻¹) soit 35 µg.L ⁻¹	5 µg.L ⁻¹ (ERI = 10 ⁻⁴) 0,5 µg.L ⁻¹ (ERI = 10 ⁻⁵) 0,05 µg.L ⁻¹ (ERI = 10 ⁻⁶)
	Référence	US EPA (2008)		
	Nom	RfD (reference dose)	RfD (reference dose)	Oral slope factor
	Valeur	0,002 mg.kg ^{-1.j⁻¹}	0,001 mg.kg ^{-1.j⁻¹}	0,667 (mg.kg pc-.j ⁻¹) ⁻¹
Type de VTR		À seuil de dose, voie orale (gélule), 24 mois	À seuil de dose, voie orale (gélule), 13 semaines	Sans seuil de dose, voie orale (alimentation), 24 mois
Données de construction (Masse corporelle, consommation d'eau de boisson, facteur d'allocation ou valeur de l'ERI retenue, ...)		Masse corporelle : adulte de 70 kg Consommation hydrique : 2 L par jour Facteur d'allocation : aucun	Masse corporelle : adulte de 70 kg Consommation hydrique : 2 L par jour	

3.10. Construction de valeurs guides sanitaires dans les eaux destinées à la consommation humaine (VGS EDCH) pour les six isomères du DNT

Pour l'élaboration de ces valeurs, le GT ERS EDCH a suivi les recommandations du guide d'élaboration et de choix des valeurs de référence (Anses, à paraître). Dans le cadre de cette expertise, des VGS EDCH ont été élaborées à partir de VTR et VTi construites par le CES VSR (cf § 3.8.2).

3.10.1. Choix des valeurs toxicologiques de référence

Les évaluations de la cancérogénicité des différents isomères du DNT réalisées par l'ECHA dans l'Union européenne ont abouti à des classements de tous les isomères dans la catégorie 1B des agents probablement cancérogènes pour l'Homme au titre du règlement CLP.

Au regard des données disponibles, le CES VSR a retenu que les 2,4-DNT et 2,6-DNT entraînent en particulier des effets génotoxiques et que les effets observés suivent une relation dose-réponse sans seuil ; il est donc proposé des VTR sans seuil pour ces deux isomères. Pour les quatre autres isomères, en l'absence d'étude de Cancérogenèse, le CES VSR a retenu la valeur la plus protectrice et a proposé une VTi.

Ainsi, pour élaborer les VGS EDCH des isomères du DNT, le GT ERS EDCH retient les VTR sans seuil construites par le CES VSR pour le 2,4-DNT et le 2,6-DNT, et la VTi dérivée pour

les autres isomères du DNT. Ce choix permet par ailleurs d'être plus protecteur vis-à-vis des autres effets à seuil observés.

3.10.2. Modalités de construction

Ces VGS EDCH ont donc été dérivées à partir d'une VTR sans seuil (à savoir un excès de risque unitaire (ERU)), la masse corporelle, la consommation journalière d'eau de boisson et l'excès de risque individuel (ERI) jugé acceptable, suivant l'équation 1.

$$VGS\ EDCH = \frac{ERI}{ERU \times C_{PC-vie\ entière}} \quad Eq.\ 1$$

où :

- VGS EDCH = valeur guide sanitaire pour les EDCH (exprimée en mg.L⁻¹) ;
- ERU = excès de risque unitaire suite à une exposition à une unité de dose sur la vie entière (exprimé en (mg.kg⁻¹.j⁻¹)⁻¹) ;
- ERI = excès de risque individuel, exprimé en nombre de cancer en excès par nombre de personnes exposée vie entière (adimensionnel) ;
- C_{PC-vie entière} = consommation journalière d'eau de boisson rapportée à la masse corporelle pondérée sur la vie entière (exprimée en L.kg⁻¹.j⁻¹).

3.10.3. Conclusion sur les valeurs guides des isomères du DNT

Sur la base d'une VTR sans seuil par voie orale (§ 3.8, tableau 11) et d'une consommation journalière d'eau de boisson rapportée à la masse corporelle pondérée sur la vie entière (C_{PC-vie entière}) de 0,035 L.kg⁻¹.j⁻¹, le GT ERS EDCH propose pour la population générale française :

- pour un ERI de 10⁻⁵ :
 - pour le 2,4-DNT, une VGS EDCH de 2,2 µg.L⁻¹ ;
 - pour le 2,6-DNT, une VGS EDCH de 0,36 µg.L⁻¹ ;
 - pour les 2,3-DNT, 2,5-DNT, 3,4-DNT et 3,5-DNT, une valeur guide indicative¹⁵ dans l'EDCH (VGi EDCH) de 0,36 µg.L⁻¹
- pour un ERI de 10⁻⁶ :
 - pour le 2,4-DNT, une VGS EDCH de 0,22 µg.L⁻¹ ;
 - pour le 2,6-DNT, une VGS EDCH de 0,036 µg.L⁻¹ ;
 - pour les 2,3-DNT, 2,5-DNT, 3,4-DNT et 3,5-DNT, une valeur guide indicative dans l'EDCH (VGi EDCH) de 0,036 µg.L⁻¹

La synthèse des valeurs toxicologiques de référence et indicatives (VTR et VTi) construites pour chaque isomère du DNT et leur VGS EDCH correspondante figure dans le tableau 13.

¹⁵ A l'instar des VTi, une VGi EDCH peut être proposée, lorsque les conditions nécessaires à l'élaboration d'une VGS EDCH ne sont pas remplies mais qu'une valeur sanitaire pour les EDCH est requise, dans un contexte d'exposition donné. Cette situation résulte de l'absence de VTR pour les isomères 2,3-DNT, 2,5-DNT, 3,4-DNT et 3,5-DNT, et de la nécessité de dériver une valeur sanitaire pour les EDCH à partir de la VTi.

Tableau 13 : Synthèse des valeurs toxicologiques de référence et indicative construites pour chaque isomère du DNT et leur VGS EDCH correspondante

Isomère du DNT considéré	2,4-DNT	2,6-DNT	2,3-DNT, 2,5-DNT, 3,4-DNT et 3,5-DNT
Type de VTR par voie orale pour une exposition chronique	Sans seuil		
Organisme	Anses		
Année	2024		
Nom	ERU	ERU	VTi
Valeur en ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{pc}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$) ⁻¹	0,13	0,79	0,79
VGS EDCH ($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	2,2 pour un ERI de 10^{-5} 0,22 pour un ERI de 10^{-6}	0,36 pour un ERI de 10^{-5} 0,036 pour un ERI de 10^{-6}	0,36* pour un ERI de 10^{-5} 0,036* pour un ERI de 10^{-6}

*VGi

3.11. Conclusions et recommandations

Le GT ERS EDCH et le CES Eaux rappellent que les six isomères du DNT ne font pas partie des paramètres couverts par la réglementation applicable aux EDCH, que ce soit au niveau européen par la directive (UE) 2020/2184 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2020 relative à la qualité des EDCH, ou au niveau national par l'arrêté du 11 janvier 2007 modifié relatif aux limites et références de qualité des eaux brutes et des eaux destinées à la consommation humaine.

Concernant la contamination des ressources en eau et des EDCH par les isomères du DNT, le GT ERS EDCH et le CES Eaux constatent que :

- les sites contaminés identifiés lors de la campagne exploratoire nationale du LHN sont principalement localisés à proximité d'activités industrielles dans le domaine de l'armement et des explosifs, ou à proximité d'anciens sites de stockage de munitions ou de désobusage, en lien avec les deux conflits armés du XX^{ème} siècle, et en particulier celui de la première guerre mondiale. Il ressort des analyses effectuées que les deux régions principalement concernées sont les Hauts-de-France et le Grand-Est ;
- les données disponibles dans la base SISE-Eaux proviennent principalement de la campagne exploratoire LHN et de la campagne complémentaire initiée par l'ARS Grand-Est. Les autres données disponibles sont peu nombreuses et correspondent à des analyses ponctuelles sans contexte associé. Elles ne sont donc pas représentatives de la situation française ;
- le 2,6-DNT est retrouvé systématiquement dans tous les échantillons quantifiés ;
- lorsque les recherches sont effectuées en lien avec un contexte historique, la contamination par les isomères du DNT concerne principalement les eaux souterraines.

Concernant le suivi des isomères du DNT dans les ressources en eau et les EDCH, le GT ERS EDCH et le CES « Eaux » recommandent :

- d'orienter les recherches d'isomères du DNT en lien avec le contexte historique de pression et d'usages industriels actuels ;
- de surveiller les eaux souterraines localisées dans des sites reliés à ce contexte historique et/ou d'usages industriels ;
- de renforcer le suivi des sites pour lesquels des contaminations par les isomères du DNT ont été identifiées et d'intégrer ce suivi dans les plans de gestion de la sécurité sanitaire des eaux (PGSSE) mis en place.

Concernant l'analyse des isomères du DNT dans les EDCH et leurs ressources, le GT ERS EDCH et le CES « Eaux » constatent qu'à ce jour, aucun laboratoire n'est agréé pour ces substances et que très peu de laboratoires sont accrédités pour leur dosage dans les eaux.

Pour que les résultats d'analyse soient interprétables d'un point de vue sanitaire, le GT ERS EDCH et le CES Eaux recommandent que les limites de quantification des méthodes mises en œuvre pour analyser les isomères du DNT dans toutes les eaux soient au maximum d'un tiers de la valeur guide sanitaire ou indicative proposée pour l'EDCH (cf § 3.10 - Tableau 13).

Concernant l'élimination des isomères du DNT dans les EDCH, le GT ERS EDCH et le CES Eaux constatent que des études réalisées en laboratoire ont montré que les isomères du DNT peuvent être éliminés par un traitement d'adsorption sur charbon actif en poudre ou en grains. Néanmoins, il n'existe pas à ce jour d'étude sur leur élimination réalisée dans les usines de production d'EDCH. L'efficacité en conditions réelles au niveau de filières de production d'EDCH reste à confirmer.

Concernant les effets sur la santé des isomères du DNT lors d'une exposition par voie orale :

- des VTR et VTi long terme à seuil et sans seuil par voie orale pour chaque isomère ont été élaborées par le CES « VSR » (Anses 2024 ; cf § 3.8)
- le GT ERS EDCH et le CES Eaux ont retenu, pour l'élaboration des valeurs guides sanitaires pour les EDCH, les VTR et VTi long terme sans seuil par voie orale ;
- des VGS EDCH pour les 2,4-DNT et 2,6-DNT et des VGi EDCH pour les 2,3-DNT, 2,5-DNT, 3,4-DNT et 3,5-DNT sont proposées par le GT ERS EDCH et le CES « Eaux » (Tableau 13 ; cf § 3.10) ;
- le GT ERS EDCH et le CES Eaux rappellent que la proposition d'une VGi résulte de l'absence de VTR pour certains isomères du DNT et de la nécessité de dériver une valeur sanitaire pour les EDCH à partir d'une VTi. Les VGi EDCH sont moins robustes qu'une VGS EDCH et elles ne doivent être utilisées uniquement afin de répondre à la situation locale et au contexte spécifique qui ont justifié leur construction.

Le CES Eaux note que ces recommandations, en particulier celles concernant le suivi et les exigences analytiques, s'appliquent également aux eaux minérales naturelles et aux eaux de sources.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

Les isomères du dinitrotoluène (DNT) ne font pas partie des paramètres listés explicitement dans la réglementation applicable aux EDCH, que ce soit au niveau européen par la directive (UE) 2020/2184 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2020 relative à la qualité des EDCH, ou au niveau national par l'arrêté du 11 janvier 2007 modifié relatif aux limites et références de qualité des eaux brutes et des eaux destinées à la consommation humaine.

En 2020, la direction générale de la santé (DGS) a confié au Laboratoire d'Hydrologie de Nancy (LHN) de l'Anses la réalisation d'une campagne nationale exploratoire sur les eaux brutes et les eaux traitées au cours de laquelle la présence, à des concentrations supérieures aux limites de quantification, de plusieurs isomères du DNT, en particulier les 2,3-DNT, 2,4-DNT, 2,6-DNT et 3,4-DNT, a été mise en évidence (Anses, 2023). Dans les échantillons quantifiés, le 2,6-DNT a été systématiquement retrouvé. En revanche, les 2,5-DNT et 3,5-DNT n'ont jamais été quantifiés. Au vu de ces résultats, l'Anses a été saisie par la DGS pour déterminer des valeurs guides sanitaires dans les eaux destinées à la consommation humaine (VGS EDCH) pour les six isomères du DNT.

L'Agence adopte les conclusions et recommandations émises par le GT « ERS EDCH » et le CES « Eaux ».

Sur la base des valeurs toxicologiques sans seuil, définies récemment pour les isomères du DNT (Anses 2024) et plus protectrices vis-à-vis des autres effets à seuil retenus, deux VGS EDCH ont été déterminées pour le 2,4-DNT et 2,6-DNT et quatre valeurs guides indicatives (VGi) l'ont été pour les autres isomères du DNT. Ces valeurs sont rappelées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 14 : Synthèse des valeurs toxicologiques de référence et indicative construites pour chaque isomère du DNT et leur VGS EDCH correspondante

Isomère du DNT considéré	2,4-DNT	2,6-DNT	2,3-DNT, 2,5-DNT, 3,4-DNT et 3,5-DNT
Type de VTR par voie orale pour une exposition chronique	Sans seuil		
Organisme	Anses		
Année	2024		
Nom	ERU	ERU	VTi
Valeur en ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{pc}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$) ⁻¹	0,13	0,79	0,79
Niveau de confiance	Moyen-fort	Moyen	faible
VGS EDCH ($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	2,2 pour un ERI de 10^{-5} 0,22 pour un ERI de 10^{-6}	0,36 pour un ERI de 10^{-5} 0,036 pour un ERI de 10^{-6}	0,36* pour un ERI de 10^{-5} 0,036* pour un ERI de 10^{-6}

*VGi

L'Agence rappelle que la campagne exploratoire nationale du LHN a permis d'identifier que les sites contaminés sont principalement localisés à proximité d'activités industrielles dans le domaine de l'armement et des explosifs, ou à proximité d'anciens sites de stockage de munitions ou de désobusage, en lien avec en particulier avec les deux conflits armés du XX^{ème} siècle. Aussi, l'Agence recommande de tenir compte de l'existence de tels sites pour orienter la surveillance des isomères du DNT dans les eaux-souterraines utilisées pour la production d'EDCH. Pour permettre une surveillance pertinente et une interprétation des résultats d'analyse d'un point de vue sanitaire, l'Agence souligne le besoin que des méthodes analytiques performantes soient mises en œuvre avec des limites de quantification ne dépassant pas le tiers des VGS et VGI pour les EDCH proposées.

Au sens de l'article L.1321-4 du code de la santé publique, l'Agence rappelle que les personnes responsables de la production et de la distribution de l'eau (PRPDE) sont tenues d'élaborer et de tenir à jour un plan de gestion de la sécurité sanitaire des eaux (PGSSE¹⁶). Elle leur recommande donc d'analyser l'environnement des ressources à partir desquelles s'effectue la production d'EDCH au regard des risques de contaminations par des isomères du DNT, afin de les intégrer dans leur PGSSE, et d'en tirer les conséquences en matière de surveillance, et le cas échéant de traitement.

A cet égard, concernant l'élimination des isomères du DNT dans les EDCH, l'Anses appelle à confirmer en conditions réelles des usines de production d'EDCH, d'une part les résultats des travaux de recherche en laboratoire relatifs à l'adsorption des isomères du DNT sur charbon actif, d'autre part les hypothèses des experts concernant leur possible élimination par osmose inverse et par nanofiltration.

Pr Benoît Vallet

¹⁶ Prévus dans les art. 7 à 10 de la directive européenne (UE) 2020/2184

MOTS-CLÉS

Dinitrotoluène, DNT, explosifs, eaux destinées à la consommation humaine, évaluation du risque sanitaire, valeur toxicologique de référence, VTR, valeur guide sanitaire

Dinitrotoluene, DNT, explosives, drinking water, health risk assessment, toxicological reference value, TRV, health-based guidance value

BIBLIOGRAPHIE

Abernethy, Diane J., et David B. Couch. 1982. « Cytotoxicity and mutagenicity of dinitrotoluenes in Chinese hamster ovary cells ». *Mutation Research Letters* 103 (1) : 53-59.
[https://doi.org/10.1016/0165-7992\(82\)90087-2](https://doi.org/10.1016/0165-7992(82)90087-2).

Ahmad, S. M., C. Almeida, N. R. Neng, et J. M. F. Nogueira. 2016. « Bar adsorptive microextraction (BA μ E) coated with mixed sorbent phases—Enhanced selectivity for the determination of non-steroidal anti-inflammatory drugs in real matrices in combination with capillary electrophoresis ». *Journal of Chromatography B* 1008 (janvier) : 115-24.
<https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2015.11.018>.

Al Housari, Fadi, Davide Vione, Serge Chiron, et Stéphane Barbat. 2010. « Reactive photoinduced species in estuarine waters. Characterization of hydroxyl radical, singlet oxygen and dissolved organic matter triplet state in natural oxidation processes ». *Photochemical & Photobiological Sciences* 9 (1) : 78-86. <https://doi.org/10.1039/B9PP00030E>.

Anses. 2016. « Avis de l'Anses relatif au risque sanitaire lié à la consommation de productions végétales et animales produites sur un site pollué par des constituants de munitions chimiques dans la Meuse. » Maisons-Alfort : Anses.

Anses. 2023. « Campagne nationale de mesure de l'occurrence de composés émergents dans les eaux destinées à la consommation humaine : Métabolites de pesticides – Résidus d'explosifs – 1,4-dioxane. » Maisons-Alfort : Anses.

Anses. 2024. « Avis et Rapport de l'Anses relatif à l'élaboration de VTR long terme par voie orale pour le 2,3-dinitrotoluène (CAS no 602-01-7), le 2,4-dinitrotoluène (CAS no 121-14-2), le 2,5-dinitrotoluène (CAS no 619-15-8), le 2,6-dinitrotoluène (CAS no 606-20-2), le 3,4-dinitrotoluène (CAS no 610-39-9) et le 3,5-dinitrotoluène (CAS no 618-85-9) ». Maisons-Alfort : Anses.

Anses. à paraître. « Guide d'élaboration et de choix de valeurs de référence ». Maisons-Alfort : Anses.

ATSDR. 2016. « Toxicological profile for dinitrotoluenes ». www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp109.pdf.

Bausinger, Tobias, et J. Preuß. 2005. « Environmental remnants of the first World War: soil contamination of a burning ground for arsenical ammunition. » *Bulletin of Environmental Contamination & Toxicology* 74 (6).
https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&profile=ehost&scope=site&authtype=cr_awler&jrnl=00074861&asa=N&AN=18438895&h=qP3lpP60nHbK0adRwEa221ONjOxnkGEeAjUvZFJDMPWLMTI%2FdCEUIVJ%2FSOZTwrl1%2FbNYR5IF7AfLYhSAyWh80Q%3D%3D&crl=c.

Bausum, Howard T., Wayne R. Mitchell, et Michael A. Major. 1992. « Biodegradation of 2,4- and 2,6-dinitrotoluene by freshwater microorganisms ». *Journal of Environmental Science and Health . Part A: Environmental Science and Engineering and Toxicology* 27 (3) : 663-95. <https://doi.org/10.1080/10934529209375754>.

Beltrán, Fernando J., José M. Encinar, et Miguel A. Alonso. 1998a. « Nitroaromatic Hydrocarbon Ozonation in Water. 1. Single Ozonation ». *Industrial & Engineering Chemistry Research* 37 (1) : 25-31. <https://doi.org/10.1021/ie9704253>.

Beltrán, Fernando J., José M. Encinar, et Miguel A. Alonso. 1998b. « Nitroaromatic Hydrocarbon Ozonation in Water. 2. Combined Ozonation with Hydrogen Peroxide or UV Radiation ». *Industrial & Engineering Chemistry Research* 37 (1) : 32-40. <https://doi.org/10.1021/ie970426v>.

Ben Amor, H., de Laat ,J., et M. and Doré. 1985. « Mode d'action du b oxyde de chlore sur quelques composes organiques azotes eu milieu aqueux dilue mode of action of chlorine dioxide with certain nitrogenous compounds in an aqueous medium ». *Environmental Technology Letters* 6 (1-11) : 489-504. <https://doi.org/10.1080/0959338509384367>.

Berchtold, Sandra R., Sarah L. VanderLoop, Makram T. Suidan, et Stephen W. Maloney. 1995. « Treatment of 2,4-Dinitrotoluene Using a Two-Stage System: Fluidized-Bed Anaerobic Granular Activated Carbon Reactors and Aerobic Activated Sludge Reactors ». *Water Environment Research* 67 (7) : 1081-91.

Bradley, P. M., F. H. Chapelle, J. E. Landmeyer, et J. G. Schumacher. 1994. « Microbial Transformation of Nitroaromatics in Surface Soils and Aquifer Materials ». *Applied and Environmental Microbiology* 60 (6) : 2170-75. <https://doi.org/10.1128/aem.60.6.2170-2175.1994>.

Bradley, P. M., F. H. Chapelle, J. E. Landmeyer, et J. G. Schumacher. 1997. « Potential for Intrinsic Bioremediation of a DNT-Contaminated Aquifer ». *Groundwater* 35 (1) : 12-17. <https://doi.org/10.1111/j.1745-6584.1997.tb00054.x>.

Brezonik, Patrick L., et Jennifer Fulkerson-Brekken. 1998. « Nitrate-Induced Photolysis in Natural Waters: Controls on Concentrations of Hydroxyl Radical Photo-Intermediates by Natural Scavenging Agents ». *Environmental Science & Technology* 32 (19) : 3004-10. <https://doi.org/10.1021/es9802908>.

Brüning, T., C. Chronz, R. Thier, J. Havelka, Y. Ko, et Hermann M. Bolt. 1999. « Occurrence of urinary tract tumors in miners highly exposed to dinitrotoluene ». *Journal of occupational and environmental medicine* 41 (3). <https://doi.org/10.1097/00043764-199903000-00003>.

Brüning, T., R. Thier, et .. Bolt. 2002. « Nephrotoxicity and Nephrocarcinogenicity of Dinitrotoluene: New Aspects to be Considered ». *Reviews on Environmental Health* 17 (3).

Brüning, T., R. Thier, H. Mann, H. Melzer, P. Bröde, G. Dallner, et H.M. Bolt. 2001. « Pathological excretion patterns of urinary proteins in miners highly exposed to dinitrotoluene ». *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 43 (7) : 610-15. <https://doi.org/10.1097/00043764-200107000-00007>.

Brust, Hanneke, Sander Willemse, Tuoyu Zeng, Arian van Asten, Mattijs Koeberg, Antoine van der Heijden, Annabel Bolck, et Peter Schoenmakers. 2014. « Impurity profiling of trinitrotoluene using vacuum-outlet gas chromatography–mass spectrometry ». *Journal of Chromatography A* 1374 (décembre) : 224-30. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2014.11.055>.

- Burlinson, NE, et DJ Glover. 1977. « Photochemistry of TNT and related nitrobenzenes. Quarterly Progress Report No. 14 ». 14. Explosive Chemistry Branch, Naval Surface Weapons Center, White Oak, Silver Spring, MD.
- Cai, Tong, Xiaotong Zhang, Shudong Zhang, Yuanbo Ming, et Qiuzhuo Zhang. 2023. « Photochemical behaviors of dissolved organic matter in aquatic environment: Generation, characterization, influencing factors and practical application ». *Environmental Research* 231 (août) : 116174. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2023.116174>.
- Canonica, Silvio. 2007. « Oxidation of Aquatic Organic Contaminants Induced by Excited Triplet States ». *CHIMIA* 61 (10) : 641-641. <https://doi.org/10.2533/chimia.2007.641>.
- Chen, Wei R., Changlong Wu, Michael S. Elovitz, Karl G. Linden, et I. H. (Mel) Suffet. 2008. « Reactions of thiocarbamate, triazine and urea herbicides, RDX and benzenes on EPA Contaminant Candidate List with ozone and with hydroxyl radicals ». *Water Research* 42 (1) : 137-44. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2007.07.037>.
- Cheng, Jiayang, Yoshinori Kanjo, Makram T. Suidan, et Albert D. Venosa. 1996. « Anaerobic biotransformation of 2,4-dinitrotoluene with ethanol as primary substrate: Mutual effect of the substrates on their biotransformation ». *Water Research* 30 (2) : 307-14. [https://doi.org/10.1016/0043-1354\(95\)00169-7](https://doi.org/10.1016/0043-1354(95)00169-7).
- Cheng, Jiayang, Makram T. Suidan, et Albert D. Venosa. 1996. « Abiotic reduction of 2, 4-dinitrotoluene in the presence of sulfide minerals under anoxic conditions ». *Water Science and Technology* 34 (10) : 25-33.
- Colón, Dalizza, Eric J. Weber, et James L. Anderson. 2008. « Effect of Natural Organic Matter on the Reduction of Nitroaromatics by Fe(II) Species ». *Environmental Science & Technology* 42 (17) : 6538-43. <https://doi.org/10.1021/es8004249>.
- Dai, Jingjing, et Maria Fidalgo de Cortalezzi. 2019. « Influence of pH, ionic strength and natural organic matter concentration on a MIP-Fluorescent sensor for the quantification of DNT in water ». *Helion* 5 (6) : e01922. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e01922>.
- De laat, J, N Merlet, et M Dore. 1982. « Chloration de composés organiques: demande en chlore et réactivité vis-a-vis de la formation des trihalométhanes. Incidence de l'azote ammoniacal ». *Water Research* 16 (10) : 1437-50. [https://doi.org/10.1016/0043-1354\(82\)90242-1](https://doi.org/10.1016/0043-1354(82)90242-1).
- Dobbs, Richard A., et Jesse M. Cohen. 1980. *Carbon Adsorption Isotherms for Toxic Organics*. Municipal Environmental Research Laboratory, Office of Research and Development, U.S. Environmental Protection Agency.
- Doré, M. 1989. *Chimie des oxydants et traitement des eaux*. Paris : Technique et Documentation Lavoisier.
- Dunnivant, Frank M., Rene P. Schwarzenbach, et Donald L. Macalady. 1992. « Reduction of substituted nitrobenzenes in aqueous solutions containing natural organic matter ». *Environmental Science & Technology* 26 (11) : 2133-41. <https://doi.org/10.1021/es00035a010>.
- Duque, E, A Haidour, F Godoy, et J L Ramos. 1993. « Construction of a *Pseudomonas* hybrid strain that mineralizes 2,4,6-trinitrotoluene ». *Journal of Bacteriology* 175 (8) : 2278-83. <https://doi.org/10.1128/jb.175.8.2278-2283.1993>.
- ECHA. 2010a. « Service Request on Providing Actual Data on the European Market, Uses and releases/Exposures for 2,4-Dinitrotoluene, revised final report - august 2010 ».

ECHA/2008/2/SR25. ECHA. <https://echa.europa.eu/documents/10162/5e7f9d8d-75c3-4ef5-9ae2-004560861e11>.

ECHA. 2010b. « Technical report : Data on the European Market, Uses and Releases/Exposures for 2,4-Dinitrotoluene prepared for ECHA by DHI in co-operation with Risk & Policy Analysts Limited and TNO (Contract ECHA/2008/2/SR25) ». <https://echa.europa.eu/documents/10162/5e7f9d8d-75c3-4ef5-9ae2-004560861e11>.

Ellis, H.V., Hagensen J.H., Minor J.J., Hong C.B., Ellis E.R., Girvin J.D., Helton D.O., Herndon B.L., et Lee, C. 1979. « Mammalian Toxicity of Munitions Compounds. Phase III: Effects of Life-Time Exposure. Part I: 2,4-Dinitrotoluene ». US Army Medical research and Development Command. <https://apps.dtic.mil/sti/pdfs/ADA077692.pdf>.

Ellis, H.V., Hong C.B., Lee, C., Dacre J.C., et Glennon J.P. 1985. « Subchronic and Chronic Toxicity Studies of 2,4-Dinitrotoluene. Part I. Beagle Dogs ». *Journal of the American College of Toxicology* 4 4 (233-42).

Elovitz, Michael S., Hill Shemer, Julie R. Peller, K. Vinodgopal, Mano Sivaganesan, et Karl G. Linden. 2008. « Hydroxyl radical rate constants: comparing UV/H₂O₂ and pulse radiolysis for environmental pollutants ». *Journal of Water Supply: Research and Technology-Aqua* 57 (6) : 391-401. <https://doi.org/10.2166/aqua.2008.102>.

Esteve-Núñez, Abraham, Antonio Caballero, et Juan L. Ramos. 2001. « Biological Degradation of 2,4,6-Trinitrotoluene ». *Microbiology and Molecular Biology Reviews* 65 (3) : 335-52. <https://doi.org/10.1128/mmbr.65.3.335-352.2001>.

Fortner, John D., Chunlong Zhang, Jim C. Spain, et Joseph B. Hughes. 2003. « Soil Column Evaluation of Factors Controlling Biodegradation of DNT in the Vadose Zone ». *Environmental Science & Technology* 37 (15) : 3382-91. <https://doi.org/10.1021/es021066s>.

Freedman, D. L., R. S. Shanley, et R. J. Scholze. 1996. « Aerobic biodegradation of 2,4-dinitrotoluene, aminonitrotoluene isomers, and 2,4-diaminotoluene ». *Journal of Hazardous Materials* 49 (1) : 1-14. [https://doi.org/10.1016/0304-3894\(96\)01756-6](https://doi.org/10.1016/0304-3894(96)01756-6).

Galmiche, Mathieu, Adeline Colin, Marie-Christelle Clavos, Christelle Pallez, Christophe Rosin, et Xavier Dauchy. 2021. « Determination of nitroaromatic explosive residues in water by stir bar sorptive extraction-gas chromatography-tandem mass spectrometry ». *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 413 (1) : 159-69. <https://doi.org/10.1007/s00216-020-02985-y>.

Gan, Wenhui, Yuexian Ge, Yu Zhong, et Xin Yang. 2020. « The reactions of chlorine dioxide with inorganic and organic compounds in water treatment: kinetics and mechanisms ». *Environmental Science: Water Research & Technology* 6 (9) : 2287-2312. <https://doi.org/10.1039/D0EW00231C>.

Gorecki, Sébastien, Fabrice Nesslany, Daniel Hubé, Jean-Ulrich Mullot, Paule Vasseur, Eric Marchioni, Valérie Camel, et al. 2017. « Human health risks related to the consumption of foodstuffs of plant and animal origin produced on a site polluted by chemical munitions of the First World War ». *Science of The Total Environment* 599-600 (décembre) : 314-23. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.04.213>.

Gumuscu, Burcu, et Turgay Tekinay. 2013. « Effective biodegradation of 2,4,6-trinitrotoluene using a novel bacterial strain isolated from TNT-contaminated soil ». *International Biodegradation & Biodegradation* 85 (novembre) : 35-41. <https://doi.org/10.1016/j.ibiod.2013.06.007>.

- Haag, Werner R., et Juerg. Hoigne. 1986. « Singlet oxygen in surface waters. 3. Photochemical formation and steady-state concentrations in various types of waters ». *Environmental Science & Technology* 20 (4) : 341-48. <https://doi.org/10.1021/es00146a005>.
- Haderlein, Stefan B., et René P. Schwarzenbach. 1995. « Environmental Processes Influencing the Rate of Abiotic Reduction of Nitroaromatic Compounds in the Subsurface ». Dans *Biodegradation of Nitroaromatic Compounds*. Sous la direction de Jim C. Spain, 199-225. Boston, MA : Springer US. https://doi.org/10.1007/978-1-4757-9447-2_12.
- Haigler, B E, S F Nishino, et J C Spain. 1994. « Biodegradation of 4-methyl-5-nitrocatechol by *Pseudomonas* sp. strain DNT ». *Journal of Bacteriology* 176 (11) : 3433-37. <https://doi.org/10.1128/jb.176.11.3433-3437.1994>.
- Hamill, P. V., E. Steinberger, R. J. Levine, L. J. Rodriguez-Rigau, S. Lemeshow, et J. S. Avrunin. 1982. « The epidemiologic assessment of male reproductive hazard from occupational exposure to TDA and DNT ». *Journal of Occupational Medicine.: Official Publication of the Industrial Medical Association* 24 (12) : 985-93.
- Han, Sungsoo, Sachyo T. Mukherji, Angela Rice, et Joseph B. Hughes. 2011. « Determination of 2,4- and 2,6-dinitrotoluene biodegradation limits ». *Chemosphere* 85 (5) : 848-53. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2011.06.100>.
- Ho, Patience C. 1986. « Photooxidation of 2,4-dinitrotoluene in aqueous solution in the presence of hydrogen peroxide ». *Environmental Science & Technology* 20 (3) : 260-67. <https://doi.org/10.1021/es00145a007>.
- Ho, Patience C., et C. Stuart. Daw. 1988. « Adsorption and desorption of dinitrotoluene on activated carbon ». *Environmental Science & Technology* 22 (8) : 919-24. <https://doi.org/10.1021/es00173a009>.
- Hofstetter, Thomas B., Cornelis G. Heijman, Stefan B. Haderlein, Christof Holliger, et René P. Schwarzenbach. 1999. « Complete Reduction of TNT and Other (Poly)nitroaromatic Compounds under Iron-Reducing Subsurface Conditions ». *Environmental Science & Technology* 33 (9) : 1479-87. <https://doi.org/10.1021/es9809760>.
- Hoigné, J., et H. Bader. 1983. « Rate constants of reactions of ozone with organic and inorganic compounds in water—I: Non-dissociating organic compounds ». *Water Research* 17 (2) : 173-83. [https://doi.org/10.1016/0043-1354\(83\)90098-2](https://doi.org/10.1016/0043-1354(83)90098-2).
- Hong, C.B., H.V. Ellis III, C.C. Lee, H. Sprinz, J.C. Dacre, et J.P. Glennon. 1985. « Subchronic and Chronic Toxicity Studies of 2,4-Dinitrotoluene. Part III. CD-1® Mice ». *Journal of the American College of Toxicology* 4 (4) : 257-69.
- Hubé, Daniel. 2017. « Industrial-scale destruction of old chemical ammunition near Verdun: a forgotten chapter of the Great War ». *First World War Studies* 8 (2-3) : 205-34. <https://doi.org/10.1080/19475020.2017.1393347>.
- Hughes, Joseph B., Chuan Yue Wang, et Chunlong Zhang. 1999. « Anaerobic Biotransformation of 2,4-Dinitrotoluene and 2,6-Dinitrotoluene by Clostridium acetobutylicum: A Pathway through Dihydroxylamino Intermediates ». *Environmental Science & Technology* 33 (7) : 1065-70. <https://doi.org/10.1021/es9809915>.
- Johnson, Glenn R., Rakesh K. Jain, et Jim C. Spain. 2002. « Origins of the 2,4-Dinitrotoluene Pathway ». *Journal of Bacteriology* 184 (15) : 4219-32. <https://doi.org/10.1128/jb.184.15.4219-4232.2002>.

- Jönsson, S., L. Gustavsson, et B. Van Bavel. 2007. « Analysis of nitroaromatic compounds in complex samples using solid-phase microextraction and isotope dilution quantification gas chromatography–electron-capture negative ionisation mass spectrometry ». *Journal of Chromatography A* 1164 (1-2) : 65-73. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2007.07.023>.
- Karadurmus, Leyla, Selva Bilge, Ali Sınağ, et Sibel A. Ozkan. 2022. « Molecularly imprinted polymer (MIP)-Based sensing for detection of explosives: Current perspectives and future applications ». *TrAC Trends in Analytical Chemistry* 155 (octobre) : 116694. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2022.116694>.
- Klausen, Joerg., Serge P. Troeber, Stefan B. Haderlein, et Rene P. Schwarzenbach. 1995. « Reduction of Substituted Nitrobenzenes by Fe(II) in Aqueous Mineral Suspensions ». *Environmental Science & Technology* 29 (9) : 2396-2404. <https://doi.org/10.1021/es00009a036>.
- Kozuka, Hiroshi, Masa-aki Mori, et Yoshifumi Naruse. 1979. « Studies on the metabolism and toxicity of dinitrotoluenes toxicological study of 2,4-dinitrotoluene (2,4-DNT) in rats in long term feeding ». *The Journal of Toxicological Sciences* 4 (3) : 221-28.
- Lee, C., H.V.Ellis, J.J. Kowalski, J.R. Hodgson, R.D. Short, J.C. Bhandari, T.W. Reddig, et J.L. Minor. 1976. « Mammalian toxicity of munitions compounds. Phase II: effects of multiple doses. Part III: 2,6-dinitrotoluene ». US Army. <https://apps.dtic.mil/sti/pdfs/ADA062015.pdf>.
- Lee, C., H.V.Ellis, J.J. Kowalski, J.R. Hodgson, S.W.Huang, R.D. Short, J.C. Bhandari, J.L.Sanyer, T.W. Reddig, et J.L. Minor. 1978. « Mammalian toxicity of munitions compounds. Phase II: effects of multiple doses. Part II: 2,4-dinitrotoluene ». US Army. <https://apps.dtic.mil/sti/pdfs/ADA061715.pdf>.
- Lee, C.C., C.B. Hong, H.V. EllisIII, J.C. Dacre, et J.P. Glennon. 1985. « Subchronic and Chronic Toxicity Studies of 2,4-Dinitrotoluene. Part II. CD® Rats ». *Journal of the American College of Toxicology* 4 (4) : 243-56. <https://doi.org/10.3109/10915818509078677>.
- Lent, Emily May, Lee C. B. Crouse, Michael J. Quinn, et Shannon M. Wallace. 2012. « Comparison of the Repeated Dose Toxicity of Isomers of Dinitrotoluene ». *International Journal of Toxicology* 31 (2) : 143-57. <https://doi.org/10.1177/1091581811434645>.
- Leonard, T. B., M. E. Graichen, et J. A. Popp. 1987. « Dinitrotoluene isomer-specific hepatocarcinogenesis in F344 rats ». *Journal of the National Cancer Institute* 79 (6) : 1313-19.
- Levine, Richard J., Dragona A. Andjelkovich, Sharon L. Kersteter, Earl W. Arp, Sandor A. Balogh, Patricia B. Blunden, et Jonathan M. Stanley. 1986. « Heart Disease in Workers Exposed to Dinitrotoluene ». *Journal of Occupational Medicine* 28 (9) : 811-16.
- Liu, Dickson, Karen Thomson, et Ann C. Anderson. 1984. « Identification of Nitroso Compounds from Biotransformation of 2,4-Dinitrotoluene ». *Applied and Environmental Microbiology* 47 (6) : 1295-98. <https://doi.org/10.1128/aem.47.6.1295-1298.1984>.
- Long, R. M., et D. E. Rickert. 1982. « Metabolism and excretion of 2,6-dinitro [14C]toluene in vivo and in isolated perfused rat livers. » *Drug Metabolism and Disposition* 10 (5) : 455-58.
- Lordel, Sonia. 1985. « Synthèse et caractérisation de polymères à empreintes moléculaires pour l'extraction sélective de résidus d'explosifs pour le développement de dispositifs de terrain ».
- Luning Prak, Dianne J., Katherine C. Gordon, Jake M. Peterson, et Daniel W. O'Sullivan. 2012. « Photolysis of dinitrobenzyl alcohols, dinitrobenzaldehydes, and nitrobenzoic acids in

seawater, estuary water, and pure water ». *Marine Chemistry* 145-147 (novembre) : 29-36. <https://doi.org/10.1016/j.marchem.2012.07.005>.

Luning Prak, Dianne J., Elizabeth A. Milewski, Erin E. Jedlicka, Alexander J. Kersey, et Daniel W. O'Sullivan. 2013. « Influence of pH, temperature, salinity, and dissolved organic matter on the photolysis of 2,4-dinitrotoluene and 2,6-dinitrotoluene in seawater ». *Marine Chemistry* 157 (décembre) : 233-41. <https://doi.org/10.1016/j.marchem.2013.10.009>.

Luning Prak, Dianne J., et Daniel W. O'Sullivan. 2012. « Photochemical Transformation of Munitions Constituents in Marine Waters - Final Report submitted to the Strategic Environmental Research and Development Program, SERDP Project ER-2123 ». Consulté le 19 juillet 2024. <https://apps.dtic.mil/sti/citations/ADA581688>.

McCormick, N G, J H Cornell, et A M Kaplan. 1978. « Identification of biotransformation products from 2,4-dinitrotoluene ». *Applied and Environmental Microbiology* 35 (5) : 945-48. <https://doi.org/10.1128/aem.35.5.945-948.1978>.

McCormick, N G, F E Feeherry, et H S Levinson. 1976. « Microbial transformation of 2,4,6-trinitrotoluene and other nitroaromatic compounds ». *Applied and Environmental Microbiology* 31 (6) : 949-58. <https://doi.org/10.1128/aem.31.6.949-958.1976>.

McGee, L. M, A. McCausland, C. A. Plume, et N. C. Marlett. 1942. « Metabolic disturbances in workers exposed to dinitrotoluene ». *American Journal of Digestive Disease*, n° 9 : 329-32.

Medinsky, M. A., et J. G. Dent. 1983. « Biliary excretion and enterohepatic circulation of 2,4-dinitrotoluene metabolites in Fischer-344 rats ». *Toxicology and Applied Pharmacology* 68 (3) : 359-66. [https://doi.org/10.1016/0041-008x\(83\)90279-x](https://doi.org/10.1016/0041-008x(83)90279-x).

Mihas, Orestis, Nicolas Kalogerakis, et Elefteria Psillakis. 2007. « Photolysis of 2,4-dinitrotoluene in various water solutions: effect of dissolved species ». *Journal of Hazardous Materials, Environmental Applications of Advanced Oxidation Processes*, 146 (3) : 535-39. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2007.04.054>.

Naka, Daisuke, Dongwook Kim, et Timothy J. Strathmann. 2006. « Abiotic Reduction of Nitroaromatic Compounds by Aqueous Iron(II)-Catechol Complexes ». *Environmental Science & Technology* 40 (9) : 3006-12. <https://doi.org/10.1021/es060044t>.

Neely, WB, et G.E. Blau. s. d. « Environmental exposure from chemicals. Volume 2 ».

Nishino, Shirley F., George C. Paoli, et Jim C. Spain. 2000. « Aerobic Degradation of Dinitrotoluenes and Pathway for Bacterial Degradation of 2,6-Dinitrotoluene ». *Applied and Environmental Microbiology* 66 (5) : 2139-47. <https://doi.org/10.1128/AEM.66.5.2139-2147.2000>.

Nishino, Shirley F., Jim C. Spain, et Zhongqi He. 2000. « Strategies for aerobic degradation of nitroaromatic compounds by bacteria: process discovery to field application ». *Biodegradation of nitroaromatic compounds and explosives* 7 : 61-65.

Noguera, D R, et D L Freedman. 1996. « Reduction and Acetylation of 2,4-Dinitrotoluene by a Pseudomonas aeruginosa Strain ». *Applied and Environmental Microbiology* 62 (7) : 2257-63. <https://doi.org/10.1128/aem.62.7.2257-2263.1996>.

Noguera, Daniel R., et David L. Freedman. 1997. « Characterization of products from the biotransformation of 2,4-dinitrotoluene by denitrifying enrichment cultures ». *Water Environment Research* 69 (3) : 260-68. <https://doi.org/10.2175/106143097X125434>.

OCDE. 2004. « Screening Information DataSet (SIDS). Dinitrotoluene (isomers mixture) CAS N° : 25321-14-6 ».

O'Sullivan, Daniel W., Jeffrey R. Denzel, et Dianne J. Luning Prak. 2010. « Photolysis of 2,4-Dinitrotoluene and 2,6-Dinitrotoluene in Seawater ». *Aquatic Geochemistry* 16 (3) : 491-505. <https://doi.org/10.1007/s10498-010-9089-9>.

Price, C.J., R.W. Tyl, T.A. Marks, L.L. Paschke, T.A. Ledoux, et J.R. Reel. 1985. « Teratologic evaluation of dinitrotoluene in the fischer 344 rat ». *Toxicological Sciences* 5 (5) : 948-61. <https://doi.org/10.1093/toxsci/5.5.948>.

Razo-Flores, Elías, Gatze Lettinga, et Jim A. Field. 1999. « Biotransformation and Biodegradation of Selected Nitroaromatics under Anaerobic Conditions ». *Biotechnology Progress* 15 (3) : 358-65. <https://doi.org/10.1021/bp9900413>.

Rickert, D. E., et R. M. Long. 1980. « Tissue distribution of 2,4-dinitrotoluene and its metabolites in male and female Fischer-344 rats ». *Toxicology and Applied Pharmacology* 56 (2) : 286-93. [https://doi.org/10.1016/0041-008x\(80\)90300-2](https://doi.org/10.1016/0041-008x(80)90300-2).

Rickert, D. E., R. M. Long, S. Krakowka, et J. G. Dent. 1981. « Metabolism and excretion of 2,4-[14C]Dinitrotoluene in conventional and axenic Fischer-344 rats ». *Toxicology and Applied Pharmacology* 59 (3) : 574-79. [https://doi.org/10.1016/0041-008x\(81\)90312-4](https://doi.org/10.1016/0041-008x(81)90312-4).

Rickert, D. E., S. R. Schnell, et R. M. Long. 1983. « Hepatic macromolecular covalent binding and intestinal disposition of [14C]dinitrotoluenes ». *Journal of Toxicology and Environmental Health* 11 (4-6) : 555-67. <https://doi.org/10.1080/15287398309530367>.

Rothfuss, Andreas, Mike O'Donovan, Marlies De Boeck, Dominique Brault, Andreas Czich, Laura Custer, Shuichi Hamada, et al. 2010. « Collaborative study on fifteen compounds in the rat-liver Comet assay integrated into 2- and 4-week repeat-dose studies ». *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis* 702 (1) : 40-69. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2010.07.006>.

Sabbioni, Gabriele, Christopher R. Jones, Ovnair Sepai, Ari Hirvonen, Hannu Norppa, Hilkka Järventaus, Hansruedi Glatt, et al. 2006. « Biomarkers of Exposure, Effect, and Susceptibility in Workers Exposed to Nitrotoluenes ». *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 15 (3) : 559-66. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-05-0677>.

Saint-Hilaire, Olivier. s. d. « Munitions non explosées (Les) | EHNE ». Consulté le 31 juillet 2024. <https://ehne.fr/fr/encyclopédie/th%C3%A9matiques/ecologies-et-environnements/les-risques-environnementaux/les-munitions-non-explosées>.

Schnell, Eric. 2022. « Les effets retard des guerres du XXe siècle. Regard sur l'état de la pollution pyrotechnique en France. » *L'Actualité Chimique*, n° 472 : 21-26.

Scircle, Austin, Ashley Kimble, Jared Smith, Bobbi Stromer, Samuel Beal, Jay Clausen, Thomas Georgian, et al. 2023. « Validation and standardization of SPE and HPLC-UV methods for simultaneous determination of legacy and insensitive munitions ». *Environmental Nanotechnology, Monitoring & Management* 20 (décembre) : 100837. <https://doi.org/10.1016/j.enmm.2023.100837>.

Seidler, Andreas, Thomas Brüning, Dirk Taeger, Matthias Möhner, Katarzyna Gawrych, Annekatrin Bergmann, Johannes Haerting, Hermann Maximilian Bolt, Kurt Straif, et Volker Harth. 2014. « Cancer incidence among workers occupationally exposed to dinitrotoluene in the copper mining industry ». *International Archives of Occupational and Environmental Health* 87 (2) : 117-24. <https://doi.org/10.1007/s00420-012-0842-9>.

- Simmons, Milagros S., et Richard G. Zepp. 1986. « Influence of humic substances on photolysis of nitroaromatic compounds in aqueous systems ». *Water Research* 20 (7) : 899-904. [https://doi.org/10.1016/0043-1354\(86\)90179-X](https://doi.org/10.1016/0043-1354(86)90179-X).
- Spain, Jim C., Joseph B. Hughes, et Hans-Joachim Knackmuss. 2000. *Biodegradation of Nitroaromatic Compounds and Explosives*. CRC Press.
- Spanggord, R J, T. Mill, T-W Chou, WR Mabey, JH Smith, et S. Lee. 1980. « Environmental fate studies on certain munition wastewater constituents. Final report, phase i - Literature review prepared for US Army Medical Res Develop Com by SRI Int, Menlo Park, CA. Contract No DAMD17-78-C-8081 AD-A082372 ». LSU-7934. Consulté le 19 juillet 2024. <https://apps.dtic.mil/sti/tr/pdf/ADA133987.pdf>.
- Spanggord, R J, J C Spain, S F Nishino, et K E Mortelmans. 1991. « Biodegradation of 2,4-dinitrotoluene by a Pseudomonas sp ». *Applied and Environmental Microbiology* 57 (11) : 3200-3205. <https://doi.org/10.1128/aem.57.11.3200-3205.1991>.
- Spanggord, Ronald J., Bradford W. Gibson, Rodney G. Keck, David W. Thomas, et Jesse J. Barkley. 1982. « Effluent analysis of wastewater generated in the manufacture of 2,4,6-trinitrotoluene. 1. Characterization study ». *Environmental Science & Technology* 16 (4) : 229-32. <https://doi.org/10.1021/es00098a012>.
- Stayner, L.T., A.L. Dannenberg, T. Bloom, et M. Thun. 1993. « Excess hepatobiliary cancer mortality among munitions workers exposed to dinitrotoluene ». *Journal of Occupational Medicine* 35 (3) : 291-96.
- Strathmann, Timothy J., et Alan T. Stone. 2002. « Reduction of Oxamyl and Related Pesticides by Fell: Influence of Organic Ligands and Natural Organic Matter ». *Environmental Science & Technology* 36 (23) : 5172-83. <https://doi.org/10.1021/es0205939>.
- Styles, J.A., et M.F. Cross. 1983. « Activity of 2,4,6-trinitrotoluene in an in vitro mammalian gene mutation assay ». *Cancer Letters* 20 (1) : 103-8. [https://doi.org/10.1016/0304-3835\(83\)90194-5](https://doi.org/10.1016/0304-3835(83)90194-5).
- Suen, W C, et J C Spain. 1993. « Cloning and characterization of Pseudomonas sp. strain DNT genes for 2,4-dinitrotoluene degradation ». *Journal of Bacteriology* 175 (6) : 1831-37. <https://doi.org/10.1128/jb.175.6.1831-1837.1993>.
- Suzuki, Hiroshi, Tadashi Imamura, Akiko Koeda, Kiyoshi Morimoto, Yoshio Wakasa, Yoshihiro Takei, Rie Amemiya, Hirofumi Hatakeyama, Hiroshi Satoh, et Shin-ichi Sato. 2011. « Genotoxicity studies of 2,6-dinitrotoluene (2,6-DNT) ». *The Journal of Toxicological Sciences* 36 (4) : 499-505. <https://doi.org/10.2131/jts.36.499>.
- Thorn, Kevin A. 2019. « 13C and 15N NMR identification of product compound classes from aqueous and solid phase photodegradation of 2,4,6-trinitrotoluene ». *PLOS ONE* 14 (10) : e0224112. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224112>.
- Uchimiya, Minori. 2010. « Reductive Transformation of 2,4-Dinitrotoluene: Roles of Iron and Natural Organic Matter ». *Aquatic Geochemistry* 16 (4) : 547-62. <https://doi.org/10.1007/s10498-009-9085-0>.
- U.S. Army Corps of Engineers et Earth Tech, Inc. 2003. « Technical Memorandum : Adsorption of 2,4-Dinitrotoluene on Granular Activated Carbon Avondale, Colorado ».

- US EPA. 2005. « Guidelines for carcinogen risk assessment. » EPA/630/P-03/001B. Washington DC. https://www.epa.gov/sites/default/files/2013-09/documents/cancer_guidelines_final_3-25-05.pdf.
- US EPA. 2008. « Drinking Water Health Advisory for 2,4-Dinitrotoluene and 2,6-Dinitrotoluene ». https://www.epa.gov/sites/default/files/2014-09/documents/drinking_water_health_advisory_for_24_and_26_dinitrotoluene.pdf.
- Yan, Xiaohui, Xinyue Ma, Dongdong Zhong, Yanshuo Li, et Dapeng Wu. 2020. « Bar adsorptive microextraction device coated with polyimide microsphere assembled by nanosheets combined with thermal desorption-gas chromatography for trace analysis of nitroaromatic explosives in environmental waters ». *Journal of Chromatography. A* 1624 (août) : 461193. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2020.461193>.
- Yang, Li, Jing-bo Xu, Lin Zhen, Zhi-wei Sun, Long Shi, Ming-hua Jin, et Xiao-mei Liu. 2005. « DNA damage of germ cell of rat induced by nitrotoluene chemicals ». *Journal of Environmental Sciences (China)* 17 (1) : 84-90.
- Zepp, Richard G., Juerg. Hoigne, et Heinz. Bader. 1987. « Nitrate-induced photooxidation of trace organic chemicals in water ». *Environmental Science & Technology* 21 (5) : 443-50. <https://doi.org/10.1021/es00159a004>.
- Zepp, Richard G., Patricia F. Schlotzhauer, et R. Merritt. Sink. 1985. « Photosensitized transformations involving electronic energy transfer in natural waters: role of humic substances ». *Environmental Science & Technology* 19 (1) : 74-81. <https://doi.org/10.1021/es00131a008>.
- Zhou, Yang, Zhilin Yang, Hong Yang, Chaoyang Zhang, et Xiaoqiang Liu. 2017. « Reaction mechanisms of DNT with hydroxyl radicals for advanced oxidation processes—a DFT study ». *Journal of Molecular Modeling* 23 (4) : 139. <https://doi.org/10.1007/s00894-017-3277-0>.
- Ziganshin, A. M., R. Gerlach, E. A. Naumenko, et R. P. Naumova. 2010. « Aerobic degradation of 2,4,6-trinitrotoluene by the yeast strain Geotrichum candidum AN-Z4 ». *Microbiology* 79 (2) : 178-83. <https://doi.org/10.1111/S0026261710020086>.

Normes

- NF EN ISO 22478 (2006) - Qualité de l'eau - Dosage de certains explosifs et de composés apparentés - Méthode par chromatographie en phase liquide à haute performance (CLHP) avec détection UV
- NF EN 13936 (2014) - Exposition sur les lieux de travail - Mesurage de l'agent chimique sous forme de mélange de particules aériennes et de vapeur - Exigences et méthodes d'essai
- US EPA (2000) Method 529 — Determination of Explosives and Related compounds in Drinking Water
- US EPA (2006) Method 8330B (SW-846): Nitroaromatics, Nitramines, and Nitrate Esters by High Performance Liquid Chromatography (HPLC), Revision 2. Washington, DC
- USGS 94-62 (1994) - Methods of analysis by the U.S. Geological Survey National Water Quality Laboratory-Extraction of nitroaromatic compounds from water by polystyrene divinylbenzene cartridge and determination by high-performance liquid chromatography

Réglementation

Directive (UE) 2020/2184 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2020 relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine (refonte)

Règlement (UE) n° 125/2012 de la commission du 14 février 2012 modifiant l'annexe XIV du règlement (CE) n° 1907/2006 du Parlement européen et du Conseil concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH)

Règlement (CE) n°1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) n° 1907/2006 (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)

Arrêté du 3 janvier 2023 relatif au plan de gestion de la sécurité sanitaire de l'eau réalisé de la zone de captage jusqu'en amont des installations privées de distribution

Arrêté du 11 janvier 2007 relatif aux limites et références de qualité des eaux brutes et des eaux destinées à la consommation humaine mentionnées aux articles R. 1321-2, R. 1321-3, R. 1321-7 et R. 1321-38 du code de la santé publique Arrêté du 17 décembre 2008 établissant les critères d'évaluation et les modalités de détermination de l'état des eaux souterraines et des tendances significatives et durables de dégradation de l'état chimique des eaux souterraines : <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000020040637>

Arrêté du 25 janvier 2010a modifié établissant le programme de surveillance de l'état des eaux en application de l'article R. 212-22 du code de l'environnement

Arrêté du 25 janvier 2010b modifié relatif aux méthodes et critères d'évaluation de l'état écologique, de l'état chimique et du potentiel écologique des eaux de surface pris en application des articles R. 212-10, R. 212-11 et R. 212-18 du code de l'environnement : <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000021865356/>

CITATION SUGGÉRÉE

Anses. (2025). AVIS de l'Anses relatif à la détermination de valeurs guides sanitaires dans les eaux destinées à la consommation humaine (VGS EDCH) pour les isomères du dinitrotoluène. Saisine 2022-SA-0217. Maisons-Alfort : Anses, 85 p.

ANNEXE 1

Présentation des intervenants

PRÉAMBULE : Les experts membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, *intuitu personae*, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

GROUPE DE TRAVAIL « ERS EDCH IV » (2024-2028)

Présidente

Mme Marie-Pierre SAUVANT-ROCHAT – Pharmacien de Santé Publique - Professeur des universités – Université Clermont-Auvergne / Faculté de Pharmacie, Clermont-Ferrand – Compétences : Santé publique et environnement, épidémiologie, évaluation quantitative des risques sanitaires. Eaux minérales naturelles, EDCH, Eaux de piscines.

Membres

Mme Maya AIMEUR – Docteur en sciences de l'eau et environnement – Compétences : Micropolluants organiques, mécanismes réactionnels, chimie de l'eau, photodégradation, identification de sous-produits – procédés de traitement de l'eau.

Mme Marie-Christine CHAGNON – Biogiste, Professeur des universités à l'Institut Agro Dijon, Nutox UMR INSERM U1231 - Compétences : Toxicologie alimentaire, évaluation du risque sanitaire, identification et caractérisation du danger, génotoxicité, perturbateurs endocriniens, biotests in vitro.

M. Dany CHEVALIER – Pharmacien toxicologue – Maître de conférences à l'Université de Lille 2– Compétences : Toxicologie générale, toxicocinétique, hépatotoxicité, génotoxicité, toxicité pour la reproduction et le développement, approche mélange.

Mme Aurore COLLIN – Pharmacien toxicologue, Maître de conférences à l'Université Clermont-Auvergne - Compétences : toxicologie (hépatotoxicité, neurotoxicité, génotoxicité), évaluation quantitative des risques sanitaires, valeurs toxicologiques de référence.

M. Joseph DE LAAT – Professeur des universités en chimie, retraité de l'Université de Poitiers - Compétences : chimie des eaux, traitement des eaux (oxydation chimique, adsorption sur charbon actif, désinfection et photolyse UV, procédés membranaires), cinétique chimique, conception et dimensionnement de stations d'épuration.

M. Ludovic LECORRE – Enseignant chercheur à l’Institut Agro Dijon – Compétences : Contaminants alimentaires et obésité, toxicologie alimentaire.

Mme Virginie MAILLARD – Maître de conférences à l’Université de Tours - Compétences : Reproduction femelle, ovaires, perturbateurs endocriniens, métabolisme lipidique, stress oxydant, bisphénols.

Mme Marion MORTAMAIS – Maître de Conférence à la Faculté de Médecine Montpellier - Nîmes - Compétences : épidémiologie, statistiques.

M. Christophe ROSIN – Unité chimie des eaux - Laboratoire d’Hydrologie de Nancy (LHN), Anses – Compétences : chimie des eaux, analyses chimiques des eaux (développement et validation de méthodes, éléments minéraux, micropolluants organiques, prélèvements d’eau).

M. Benoit TEYCHENÉ – Maître de conférences en traitement de l’eau – Université de Poitiers, École Nationale Supérieure d’Ingénieur de Poitiers (ENSI Poitiers), Institut de chimie des milieux et matériaux de Poitiers (IC2MP) – Traitement de l’eau (eau potable et eaux usées), micropolluants, procédés membranaires.

M. Pascal VAUDIN – Enseignant-chercheur, Maître de conférences à l’Université de Tours– Compétences : Perturbateurs endocriniens, cancers, exposition environnementale, hydrosphère.

RAPPORTEURS (SAISINE 2023-MPEX-0136)

Mme Aurore COLLIN – Pharmacien toxicologue, Maître de conférences à l’Université Clermont-Auvergne - Compétences : toxicologie (hépatotoxicité, neurotoxicité, génotoxicité), évaluation quantitative des risques sanitaires, valeurs toxicologiques de référence.

M. Michel JOYEUX – Médecin toxicologue, retraité d’Eau de Paris et de l’École Pratique des Hautes Études (EPHE) – Compétences : toxicologie, évaluation quantitative des risques sanitaires et méthode d’analyse des dangers, chimie de l’eau, produits et procédés de traitement des EDCH, santé environnementale

Mme Maeva WENDREMAIRE – Maître de conférences à l’Université de Bourgogne – Compétences : Toxicologie, reprotoxicité, pharmacologie, toxicologie analytique

COMITÉS D’EXPERTS SPÉCIALISÉS

Les travaux, objets du présent avis ont été suivis et adoptés par le CES suivant :

- CES « Eaux »

Président

M. Gilles BORNERT – Chef de service – Groupe vétérinaire des armées de Rennes – Microbiologie, réglementation, situations dégradées, water defense.

Vice-présidentes

Mme Catherine QUIBLIER – Professeur Université Paris Cité – Museum National d'Histoire Naturelle – Écologie et toxicité des cyanobactéries planctoniques et benthiques, surveillance.

Mme Anne TOGOLA – Cheffe de projet de recherche – Bureau de recherche géologiques et minières (BRGM) – Micropolluants organiques, chimie analytique, eaux souterraines.

Membres

M. Jean-Luc BOUDENNE – Professeur – Université Aix-Marseille – Laboratoire Chimie de l'environnement – Métrologie des eaux, chimie et qualité des eaux.

M. Nicolas CIMETIERE – Maître de conférences HDR – École nationale supérieure de chimie de Rennes (ENSCR) – Analyse et traitement des eaux (EDCH, micropolluants organiques).

M. Jean-François COMMAILLE – Retraité – Traitement des eaux et des sous-produits.

M. Christophe DAGOT – Enseignant Chercheur - Directeur de département - Université de Limoges - ENSIL - Traitement eaux usées, Antibiorésistances, Assainissement, REUSE économie circulaire

Mme Sabine DENOOZ – Expert process et qualité de l'eau – La société wallonne des eaux – Produits et procédés de traitement de l'eau (EDCH), plans de gestion de la sécurité sanitaire des eaux (PGSSE), expertise technique.

M. Frédéric FEDER – Directeur de l'unité « Recyclage et risque » – Centre de coopération internationale en recherche agronomique pour le développement (CIRAD) – Géochimie, transfert des contaminants eau/sol/plante, évaluation des risques environnementaux, analyses des eaux, sols et végétaux, reuse, REUT.

M. Matthieu FOURNIER – Maître de conférences HDR en Géosciences – Université Rouen Normandie – Hydrogéologie, hydrologie, EDCH, transfert et devenir des microorganismes dans l'environnement, modélisation, risques sanitaires.

M. Stéphane GARNAUD-CORBEL – Chargé de mission recherche « Eau, biodiversité et aménagement urbain » – Office français de la biodiversité (OFB) – Assainissement, gestion intégrée des eaux pluviales, traitement des boues, utilisation d'eaux non conventionnelles.

M. Johnny GASPERI – Directeur de recherche – Université Gustave Eiffel – Micropolluants organiques, eaux urbaines, eaux de surface, traitements des eaux usées.

M. Jean-Yves GAUBERT – Responsable R&D – Eau du bassin rennais et Rennes Métropole assainissement – Constituants et contamination des eaux et des rejets, génie des procédés, produits et procédés de traitement, réactions secondaires et sous-produits de désinfection, réseau de distribution, exploitation de services d'eaux.

M. Julio GONÇALVÈS – Professeur – Centre européen de recherche et d'enseignement en géosciences de l'environnement (CEREGE), Université Aix Marseille – Hydrogéologie, ressources en eaux, transfert de contaminants dans les nappes, modélisation, recharge.

M. Jean-Louis GONZALEZ – Chercheur habilité à diriger des recherches – Institut français de recherche pour l'exploitation de la mer (IFREMER) – Milieu marin, contaminants chimiques, spéciation, modélisation, échantillonnages passifs.

M. Jean-François HUMBERT – Directeur de recherche HDR – UMR BIOENCO, Institut de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement (INRAE), Paris – Microbiologie de l'eau dont cyanobactéries, écologie microbienne.

M. Frédéric JORAND – Professeur – Université de Lorraine-Faculté de pharmacie – Eaux destinées à la consommation humaine, biofilm, biocorrosion, eau minérales naturelles, thermalisme.

M. Jérôme LABANOWSKI – Chargé de recherche CNRS – Université de Poitiers - UMR CNRS 7285 IC2MP – École Nationale Supérieure d'Ingénieurs de Poitiers – Qualité des effluents, biofilm en rivière, sédiments, devenir des contaminants effluents-rivière.

M. Jérôme LABILLE – Directeur de recherche CNRS – Université Aix-Marseille – Devenir des contaminants dans les cycles de l'eau, exposition environnementale, vectorisation colloïdale, continuum homme terre mer, transfert en milieu, REUT, traitement de l'eau.

Mme Sophie LARDY-FONTAN – Directrice du laboratoire d'hydrologie de Nancy – Métrologie, chimie analytique, micropolluants, ultratraces, assurance qualité/contrôle qualité (QA/QC).

M. Rodolphe LEMEE – Professeur HDR à Sorbonne Université – Laboratoire d'Océanographie de Villefranche (LOV, UMR 7093 CNRS-Sorbonne Université – Écologie marine, écologie chimique marine, écotoxicité, microalgues nuisibles (HAB), phycotoxines, optimisation des stratégies d'échantillonnage et de dénombrement des microorganismes.

Mme Françoise LUCAS – Enseignant-chercheur – Université Paris-Est Créteil Laboratoire Eau Environnement et Systèmes Urbaines (LEESU) – Virologie, écologie microbienne, indicateurs de contamination fécale, bactériophages, mycobactéries, virus entériques, eaux usées et pluviales.

Mme Julie MENDRET – Maître de conférences HDR – Université de Montpellier, Institut Européen des Membranes – Procédés membranaires, procédés d'oxydation avancée, couplage de procédés, élimination de micropolluants dans l'eau, réutilisation des eaux usées traitées.

M. Laurent MOULIN – Responsable du département recherche et développement, HDR– Eau de Paris – Microbiologie, virologie, traitements de désinfection, amibes.

M. Damien MOULY – Épidémiologiste, responsable d'unité, en charge de surveillance des épidémies d'origine hydrique – Santé Publique France – Risques infectieux, risques chimiques, PGSSE, épidémiologie, évaluation des risques sanitaires, surveillance, alerte.

Mme Fabienne PETIT – Professeur émérite – Université de Rouen / UMR CNRS M2C – Écologie microbienne.

Mme Pauline ROUSSEAU-GUEUTIN – Enseignante chercheure en hydrogéologie – École des hautes études en santé publique (EHESP) – Hydrogéologie, hydrologie, transferts des contaminants, périmètres de protection de captage, PGSSE.

Mme Marie-Pierre SAUVANT-ROCHAT – Pharmacien de Santé Publique - Professeur des universités – Université Clermont-Auvergne / Faculté de Pharmacie, Clermont-Ferrand – Santé publique et environnement, épidémiologie, évaluation de risques sanitaires.

Mme Mylène Trottier – Médecin-conseil – Institut national de santé publique du Québec – Prévention des risques professionnels liés aux nuisances en milieu de travail, épidémiologie, biostatistiques.

M. Sébastien WURTZER - Responsable du service de biologie moléculaire et pathogènes émergents – Eau de Paris - Virologie clinique et environnementale, biologie moléculaire, traitement de l'eau, évaluation du risque sanitaire, gestion du risque microbiologique.

Les travaux, objets de l'avis relatifs à la saisine 2023-MPEX-0136 ont été suivis et adoptés par le CES suivant :

- CES « Valeurs sanitaires de référence » (CES VSR) (2021-2024)

Président

M. Fabrice MICHIELS – Médecin du travail / toxicologue au Service de prévention et santé au travail de Corrèze et de Dordogne (SPST 19-24) – Compétences : Médecine du travail, toxicologie

Vice-président

M. Jérôme THIREAU – PhD, Chargé de recherche au CNRS - Compétences : Physiologie animale, électrophysiologie, biologie cellulaire, cardiotoxicité

Membres

M. Benoît ATGE – Médecin du Travail, Médecin Toxicologue, AHI33. – Compétences : Toxicologie, Médecine, Santé au Travail, biosurveillance, agents cytotoxiques, évaluation des expositions, contaminations surfaciques

M. Luc BELZUNCES – Directeur de Recherche et Directeur du Laboratoire de Toxicologie Environnementale à l'INRAE – Compétences : Toxicologie générale, Neurotoxicologie, Écotoxicologie, chimie analytique, évaluation des risques

Mme Michèle BISSON – Toxicologue Responsable d'étude à l'INERIS – Compétences : Pharmacien toxicologue, VTR, évaluation des risques sanitaires

Mme Anne CHEVALIER – Retraitee de l'Institut de Veille Sanitaire - Compétences : épidémiologie

Mme Fatiha EL-GHASSASSI – Scientifique, Programme des Monographies. Evidence Synthesis and Classification Branch. Centre International de Recherche sur le Cancer - Compétences : biochimie spécialiste en cancérogénèse et génotoxicité

M. Claude EMOND – Professeur associé - École de santé publique, Université de Montréal - Département de santé environnementale et santé au travail. – Compétences : Toxicologie, modèle PBPK, toxicocinétique, nanotoxicologie, perturbateurs endocriniens

M. Robert GARNIER – Médecin toxicologue, Paris - Compétences : Toxicologie médicale, santé au travail, santé environnementale

M. Kevin HOGEVEEN – Toxicologue, Anses – Fougères, Toxicologie des Contaminants – Compétences : Toxicologie, génotoxicité, hépatotoxicité, toxicologie *in vitro*

Mme Yuriko IWATSUBO – Médecin épidémiologiste à Santé publique France – Compétences : épidémiologie des risques professionnels

M. Jérôme LANGRAND – Praticien hospitalier, Chef de Service du centre antipoison de Paris, AP-HP Hôpital Fernand-Widal, Centre antipoison de Paris – Compétences : Toxicologie, médecine, toxicologie professionnelle, pathologies environnementales et professionnelles, toxines

Mme Gladys MIREY – Directrice de recherche en toxicologie, Responsable de l'équipe Génotoxicité & Signalisation, INRAE UMR TOXALIM – Compétences : Toxicologie cellulaire,

génotoxicité, mécanismes d'action, contaminants, modèles d'étude / méthodes alternatives, effets des mélanges

M. Luc MULTIGNER – Directeur de recherche, INSERM U1085 - IRSET – Compétences : Épidémiologie, Perturbateurs Endocriniens, Pathologies des fonctions et des organes de la reproduction

Mme Nadia NIKOLOVA-PAVAGEAU – Conseiller médical à l'INRS – Compétences : Médecine du travail, toxicologie médicale, IBE

Mme Magali OLIVA-LABADIE – Praticien hospitalier, Chef de Service, CHU de Bordeaux, Hôpital Pellegrin, Centre hospitalier universitaire, Centre Antipoison de Nouvelle Aquitaine – Compétences : Toxicologie, médecine, toxicologie environnementale, toxines

M. Benoît OURY – Responsable d'études à l'INRS – Compétences : Métrologie atmosphérique, Air des lieux de travail, évaluation expositions professionnelles

M. Henri SCHROEDER – Maître de Conférence à la Faculté des Sciences et Technologies de l'Université de Lorraine – Département Neurosciences et Biologie Animale et unité INSERM U1256 Nutrition, Génétique et Exposition aux Risques environnementaux – Pharmacien neurobiologiste – Compétences : Neurotoxicité, polluants Environnementaux, comportement animal, développement cérébral, exposition périnatale

M. Olivier SORG – Chef de groupe de recherche à l'Université de Genève – Compétences : Docteur es science en biochimie, toxicologie expérimentale, dermatotoxicologie

M. Antoine VILLA – Praticien hospitalier, médecin du travail, Hôpital de la Timone, Marseille – Compétences : Pathologies professionnelles, toxicologie, médecine, expologie - biosurveillance, fibres d'amiante, agents cytotoxiques

Mme Maeva WENDREMAIRE – Maître de conférences à l'Université de Bourgogne – Compétences : Toxicologie, reprotoxicité, pharmacologie, toxicologie analytique

PARTICIPATION ANSES

Coordination et contribution scientifiques

Mme Esther CHABOT - Coordinatrice d'expertise scientifique - Unité d'évaluation des risques liés à l'eau (UERE) - Direction de l'évaluation des risques – Anses

M. Arnaud FRACHON – Coordinateur d'expertise scientifique – Direction de l'évaluation des risques – Anses

Contribution scientifique

Mme Aurélie MATHIEU-HUART – Adjointe à la cheffe de l'unité d'évaluation des valeurs de référence et des risques des substances chimiques (UEVRRiSC) – Direction de l'évaluation des risques – Anses

Mme Eléonore NEY – Cheffe de l'unité d'évaluation des risques liés à l'eau (UERE) – Direction de l'évaluation des risques – Anses

Secrétariat administratif

Mme Séverine BOIX – Anses

ANNEXE 2 – SIGLES ET ABREVIATIONS

ATSDR	: Agence du registre des substances toxiques et des maladies (<i>Agency for Toxic Substances and Disease Registry</i>)
ARS	: Agence régionale de santé
ARS GE	: Agence régionale de santé Grand-Est
BMDL	: Limite inférieure de l'intervalle de confiance de la benchmark dose
CAP	: Charbon actif en poudre
CAG	: Charbon actif en grains
CES	: Comité d'expert spécialisé
COD	: Carbone organique dissous
DGAL	: Direction Générale de l'Alimentation
DNT	: Dinitrotoluène
DLLME	: Microextraction liquide-liquide dispersive (<i>Dispertion liquid liquid extraction</i>)
DGS	: Direction générale de la santé
DWEL	: <i>Drinking water equivalent level</i>
ECHA	: Agence européenne des produits chimiques (<i>European Chemicals Agency</i>)
EDCH	: Eaux destinées à la consommation humaine
EFSA	: Autorité européenne de sécurité des aliments (<i>European Food Safety Authority</i>)
ERI	: Excès de risque individuel
ERU	: Excès de risque unitaire
FI	: Facteur d'incertitude
GT	: Groupe de travail
HA	: <i>Health Advisory</i>
HPLC	: Chromatographie en phase liquide
LHN	: Laboratoire hydrologique de Nancy
LOAEL	: Dose la plus faible pour laquelle un effet毒ique est observé (<i>Lowest Observed Adverse Effect Level</i>)
LoQ	: Limite de quantification
MON	: Matière organique naturelle
OEHHA	: <i>Office of Environmental Health Hazard Assessment (California Environmental Protection Agency)</i>
OMS	: Organisation mondiale de la santé
PGSSE	: Plan de gestion de la sécurité sanitaire des eaux
PoD	: Point de départ (<i>Point of departure</i>)
PRSE 3	: Plan Régional Santé Environnement 3

RfD	: Reference dose
RIVM	: Institut national néerlandais de la santé publique et de l'environnement (<i>National Institute for Public Health and the Environment</i>)
SBSE	: Extraction sur barreau magnétique (<i>Stir bar sorptive extraction</i>)
SISE-EAUX	: Système d'information du Ministère chargé de la Santé et de ses services en région et département dédié au stockage organisé de l'information sanitaire sur les eaux.
SPE	: Extraction sur phase solide
SPME	: Microextraction sur phase solide (<i>Solide phase micro extraction</i>)
Tg-DNT	: Dinitrotoluène de grade technique (<i>Technical grade dinitrotoluene</i>)
TNT	: 2,4,6-trinitrotoluène
UE	: Union européenne
US EPA	: Agence de protection de l'environnement des États-Unis (<i>United States Environmental Protection Agency</i>)
UV	: Ultraviolet
VGi EDCH	: Valeur guide indicative dans les eaux destinées à la consommation humaine
VGS EDCH	: Valeur guide sanitaire dans les eaux destinées à la consommation humaine
VR	: Valeur de référence
VTi	: Valeur toxicologique indicative
VTR	: Valeur toxicologique de référence

ANNEXE 3 – CARACTERISTIQUES DETAILLEES DES EXTRACTIONS REALISEES A PARTIR DES DONNEES DES BASES SISE-EAUX, ADES ET NAIADES – MODALITE DE TRAITEMENT APPLIQUE A CES DONNEES

■ Caractéristiques de l'extraction SISE-Eaux et traitement des données

Une demande d'extraction de la base de données SISE-Eaux a été transmise au service concerné de la DGS en date du 21 juin 2024 afin de collecter les informations disponibles pour les six isomères du DNT. Le code correspondant à ces paramètres ayant été créé en 2022, cette demande couvrait uniquement la période du 1^{er} janvier 2022 au 31 décembre 2023. Les différents paramètres de la demande sont regroupés dans le tableau 14 et concernent les résultats quantifiés ou non.

Tableau 15 : Récapitulatif des principaux paramètres de la demande d'extraction de la base SISE-Eaux pour les six isomères du DNT

Zone	France entière (métropole et DROM)
Période	Du 1 ^{er} janvier 2022 au 31 décembre 2023
Paramètres	2,3-dinitrotoluène (23DNTOL ; Code Sandre : 6193) OU 2,4-dinitrotoluène (24DNTOL ; Code Sandre : 1578) OU 2,5-dinitrotoluène (25DNTOL ; Code Sandre : -) OU 2,6-dinitrotoluène (26DNTOL ; Code Sandre : 1577) OU 3,4-dinitrotoluène (34DNTOL ; Code Sandre : 6204) OU 3,5-dinitrotoluène (35DNTOL ; Code Sandre : -)
Usage des eaux analysées	Unités de distribution collectives publiques Adduction collective privée Source, puits, fontaine à usage public Eau conditionnée

Une vérification de la conformité des informations contenues dans chaque onglet mais aussi leur cohérence a d'abord été menée.

Aucun doublon n'a été identifié au niveau des analyses et des prélèvements.

La plupart des résultats figurant dans cette base sont issus de la campagne exploratoire nationale menée par le LHN de l'Anses entre 2020 et 2022 (Anses 2023) et de la campagne résultant d'une commande de l'Agence régionale de santé Grand Est (ARS GE) dans le cadre du PRSE 3. Les résultats liés à ces deux campagnes ne sont pas exhaustifs dans la base SISE-Eaux. Ainsi, les données brutes issues des campagnes ainsi que celles de la base SISE-Eaux (hors campagne) ont été compilées pour décrire les concentrations des différents isomères du DNT dans les ressources utilisées pour la production des EDCH en France, et les concentrations dans les EDCH distribuées en France.

■ Caractéristiques de l'extraction ADES et traitement des données

L'extraction de la base de données ADES (www.ades.eaufrance.fr) a été réalisée en février 2025. Elle porte sur toutes les données, y compris les données incorrectes, brutes et incertaines, disponibles dans la base pour les paramètres 2,3-DNT, 2,4-DNT et 2,6-DNT (codes sandre 1578, 6193 et 1577, respectivement) entre le 1^{er} janvier 2014 et le 31 décembre 2024. Il n'existe pas de paramètre correspondant aux 2,5-DNT, 3,4-DNT et 3,5-DNT dans la base de données ADES.

Pour chaque isomère :

- les doublons identifiés et les « analyses non faites » ont été supprimées.
- pour les résultats en dessous de la limite de quantification, lorsque la LoQ n'était pas renseignée mais qu'une valeur était indiquée dans la colonne des résultats, celle-ci a été considérée comme la LoQ.
- les données « correctes », « non qualifiées » et « incertaines » ont été prise en compte dans l'analyse

Traitements des données du 2,3-DNT

Après extraction, aucun doublon n'a été identifié. Au total 728 analyses, toutes qualifiées « correctes » ont été prises en compte. Ces données s'étendent sur l'année 2022 seulement. Les résultats proviennent de 312 points d'eau d'origine souterraine et concerne uniquement la région Grand-Est.

Traitements des données du 2,4-DNT

Après extraction, 4 doublons ont été identifiés, et 200 « analyses non faites » ont été retirées. Au total 34415 analyses ont été prises en compte, dont 3 qualifiées d' « incertaines » et 14 de « non qualifiées », le reste des analyses étant qualifiée comme étant « correctes ». Ces données s'étendent de 2016 à 2024.

Les résultats proviennent de 2196 points d'eau d'origine souterraine réparties sur les six bassins hydrographiques métropolitains.

Traitements des données du 2,6-DNT

Après extraction, 4 doublons ont été identifiés, et 200 « analyses non faites » ont été retirées. Au total 34424 analyses ont été prises en compte, dont 3 qualifiées d' « incertaines » et 14 de « non qualifiées », le reste des analyses étant qualifiée comme étant « correctes ». Ces données s'étendent de 2016 à 2024.

Les résultats proviennent de 2196 points d'eau d'origine souterraine réparties sur les six bassins hydrographiques métropolitains.

■ Caractéristiques de l'extraction Naïades et traitement des données

L'extraction de la base de données Naïades (www.naiades.eaufrance.fr) a été réalisée en février 2025. Elle porte sur toutes des données, y compris les données incorrectes, brutes et incertaines, disponibles dans la base pour les paramètres 2,3-DNT, 2,4-DNT et 2,6-DNT (codes sandre 1578, 6193 et 1577, respectivement) entre le 1^{er} janvier 2014 et le 31 décembre 2024. Il n'existe pas de paramètres correspondant aux 2,5-DNT, 3,4-DNT et 3,5-DNT dans la base de données Naïades.

Pour chaque isomère :

- les doublons identifiés et les « analyses non faites » ont été supprimées.
- pour les résultats en dessous de la limite de quantification, lorsque la LoQ n'était pas renseignée mais qu'une valeur était indiquée dans la colonne des résultats, celle-ci a été considérée comme la LoQ.
- les données « correctes », « non qualifiées » et « incertaines » ont été prise en compte dans l'analyse

Traitement des données du 2,3-DNT

Après extraction, aucun doublon n'a été identifié. Au total, 2474 analyses ont été prises en compte, dont une considérée « non qualifiée » et le reste qualifié de « correctes ». Ces données s'étendent sur 2022 à 2024 seulement.

Les résultats proviennent de 163 stations de mesure et concernent uniquement la région Grand-Est.

Traitement des données du 2,4-DNT

Après extraction, 4 doublons ont été identifiés, et 794 « analyses non faites » ont été retirées. Au total 164348 analyses ont été prises en compte, dont 605 qualifiées d'« incertaines » et 2063 de « non qualifiées », le reste des analyses étant qualifiée comme étant « correctes ». Ces données s'étendent de 2016 à 2024.

Les résultats proviennent de 5603 stations de mesure réparties sur les six bassins hydrographiques métropolitains ainsi que la Réunion.

Traitement des données du 2,6-DNT

Après extraction, aucun doublon n'a été identifié, et 200 « analyses non faites » ont été retirées. Au total 161690 analyses ont été prises en compte, dont 593 qualifiées d'« incertaines » et 2062 de « non qualifiées », le reste des analyses étant qualifiée comme étant « correctes ». Ces données s'étendent de 2016 à 2024.

Les résultats proviennent de 5585 points stations de mesure réparties sur les six bassins hydrographiques métropolitains ainsi que la Réunion.

ANNEXE 4 – RECENSEMENT ET ANALYSE DES VTR LONG TERME PAR VOIE ORALE POUR LES ISOMERES DU DNT (ANSES 2024)

VTR à seuil

Des VTR par voie orale à moyen terme n'ont été construites par divers organismes que pour les isomères 2,4-DNT et 2,6-DNT. Concernant les autres isomères, aucune VTR n'est disponible.

■ 2,4-DNT

Deux organismes ont élaboré des VTR à seuil pour le 2,4-DNT : l'US EPA en 2008 et l'ATSDR en 2016.

L'US EPA a fixé une RfD de $2 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$ sur la base d'une étude de deux ans réalisée chez le chien Beagle exposé par voie orale en retenant comme effet critique des effets hématologiques (méthémoglobinémie, anémie) (Ellis *et al.* 1979). Cette valeur a été établie à partir d'un NOAEL de $0,2 \text{ mg} \cdot \text{kg pc}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$ auquel a été appliqué un facteur d'incertitude de 100 pour la variabilité inter-espèces ($FI_A = 10$) et pour la variabilité interindividuelle ($FI_H = 10$) (US EPA 2008).

En 2016, l'ATSDR a défini un MRL de $1 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$ fondé sur la même étude, mais a pris en compte l'exposition pendant douze mois chez les femelles. L'effet critique retenu, la diminution du compte des hématies, a été préféré aux effets neurologiques, pour lesquels les observations ont été jugées moins robustes. Tous les modèles à variables continues disponibles dans la version 2.1 de BDMS ont été ajustés aux données. La BMD et la BMDL à 95 % ont été estimées à partir d'un BMR correspondant à un changement d'un écart-type par rapport à la moyenne des témoins. Le modèle exponentiel 4, donnant la BMDL_{1SD} la plus faible ($0,12 \text{ mg} \cdot \text{kg pc}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$) parmi les modèles ajustés aux données, a été retenu. La valeur a été divisée par un facteur d'incertitude de 100, 10 pour la variabilité inter-espèces (FI_A) et 10 pour la variabilité interindividuelle (FI_H) (ATSDR 2016).

Tableau 16 : VTR long terme à seuil par voie orale pour le 2,4-DNT

VR	Organisme	US EPA	ATSDR
Année		2008	2016
Nom	RfD		MRL
Valeur	$0,002 \text{ mg} \cdot \text{kg pc}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$	$0,001 \text{ mg} \cdot \text{kg pc}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$	
Population cible	Population générale		Population générale
Effet critique	Neurotoxicité, présence de corps de Heinz et hyperplasie des voies biliaires		Diminution du compte des hématies
Étude clé	Référence	Ellis <i>et al.</i> 1979	Ellis <i>et al.</i> 1979
	Population de l'étude ou espèce	Chien Beagle mâle	Chien Beagle femelle
	Exposition (durée, voie)	Orale (gélules), 24 mois	Orale (gélules), 12 mois

Point de départ (PoD)	NOAEL = 0,2 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ (LOAEL = 1,5 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹)	BMDL _{1SD} = 0,12 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹
Facteurs d'incertitude (FI)	100 FI _A : 10, FI _H : 10	100 FI _A : 10, FI _H : 10
Niveau de confiance	Élevé	/

■ 2,6-DNT

En 2008, dans l'objectif de proposer une valeur guide pour l'eau destinée à la consommation humaine, l'US EPA a dérivé une RfD de 0,001 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ fondée sur différents effets observés, principalement neurologiques, dans une étude exposant des chiens Beagle pendant 13 semaines par voie orale (gélules) à des concentrations de 2,6-DNT de 0, 4, 20 ou 100 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ (Lee *et al.* 1976). Le point de départ est un NOAEL défini à 4 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ (LOAEL = 20 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹) pour les effets critiques suivants : neurotoxicité, présence de corps de Heinz, hyperplasie biliaire, lésions hépatiques et rénales. Un facteur d'incertitude de 3000 a été appliqué, prenant en compte la variabilité inter-espèces (FI_A = 10), la variabilité interindividuelle (FI_H = 10), l'exposition à moyen terme pour déterminer une toxicité chronique (FI_S = 10) et le manque relatif de données (FI_D = 3) (US EPA 2008).

Dans le cadre du « *Superfund Program* », l'US EPA a fixé en 2013 une VTR provisoire (PPRTV : *Provisional Peer-Reviewed Toxicity Value*) de 0,3 µg.kg⁻¹.j⁻¹. Celle-ci a été fixée sur la base de la même étude qu'en 2008 en retenant comme effet critique des effets hématologiques (érythropoïèse extramédullaire) (Lee *et al.* 1976). L'US EPA s'est basé sur un LOAEL de 4 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ (équivalent à 3 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ chez l'Homme après ajustement allométrique). Un facteur d'incertitude de 10 000 a été appliqué au LOAEL_{HED} : 3 pour la variabilité inter-espèces (FI_A), 10 pour la variabilité interindividuelle (FI_H), 3 pour prendre en compte l'utilisation d'un LOAEL (FI_L), 10 pour tenir compte de la faible durée de l'étude au regard d'une exposition chronique (FI_S) et 10 pour tenir compte de l'absence d'étude de toxicité portant sur le développement (FI_D) (US EPA 2013).

Tableau 17 : VTR long terme à seuil par voie orale pour le 2,6-DNT

VR	Organisme	US EPA	US EPA
	Année	2008	2013
	Nom	RfD	RfD provisoire
	Valeur	0,001 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹	0,0003 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹
Population cible		Population générale	Population générale
Effet critique		Neurotoxicité, corps de Heinz, hyperplasie du canal biliaire, lésions histopathologiques du foie et des reins	Érythropoïèse extramédullaire
Étude clé	Référence	Lee <i>et al.</i> 1976	Lee <i>et al.</i> 1976
	Population de l'étude ou espèce	Chien Beagle	Chien Beagle
	Exposition (durée, voie)	Orale (gélules), 13 semaines	Orale (gélules), 13 semaines

Point de départ (PoD)	NOAEL = 4 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ (LOAEL = 20 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹)	LOAEL = 4 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹
Ajustement allométrique	/	LOAEL × 0,63 = 3 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹
Facteurs d'incertitude (FI)	3000 FI _A : 10, FI _H : 10, FI _S : 10, FI _D : 3	10 000 FI _A : 3, FI _H : 10, FI _L : 3, FI _S : 10, FI _D : 10

VTR sans seuil pour les effets cancérogènes

■ 2,4-DNT

En 2008, l'US EPA a dérivé un excès de risque unitaire (ERU) pour le mélange de 2,4-DNT et de 2,6-DNT à partir des données d'incidence combinée des tumeurs mammaires (adénomes, fibroadénomes, fibromes, adénocarcinomes/carcinomes) chez les rats femelles issues de l'étude d'Ellis *et al.* de 1979. Dans cette étude de cancérogenèse, les animaux ont été exposés à un mélange contenant 98 % de 2,4-DNT et 2 % de 2,6-DNT. À partir des données d'incidence présentées dans le Tableau 18, l'US EPA a dérivé une BMD en utilisant le logiciel Benchmark Dose Software (BMDS, Version 1.3.2). Pour un BMR de 0,1, la BMD était de 0,25 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ et la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % (BMDL) de 0,15 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ (*multistage model*). À partir de cette BMDL, un ERU 0,667 (mg.kg pc⁻¹.j⁻¹)⁻¹ a été dérivé dans l'objectif de proposer une valeur guide dans l'eau de boisson.

Tableau 18 : Données d'incidence des tumeurs mammaires chez les rats femelles issues de l'étude d'Ellis *et al.* de 1979

Doses expérimentales		Poids (kg)	Doses équivalentes humaines**	Incidence combinée (nombre d'animaux présentant une tumeur/nombre d'animaux examiné)
ppm	mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ *			
0	0	0,425	0	11/23
15	0,71	0,425	0,129	12/35
100	5,10	0,410	0,927	17/27
700	45,00	0,325	7,557	34/35

* Conversion des ppm en mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ en utilisant l'estimation de Lehmann, où 1 ppm = 0,05 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ pour les rats âgés.

** Doses équivalentes humaines = doses expérimentales × $\sqrt[3]{(\text{poids}_{\text{Homme}}/\text{poids moyen}_{\text{rat}})}$ en considérant un poids de 70 kg pour l'Homme et le poids moyen pour l'animal. L'US EPA a utilisé le poids moyen des rats femelles de chaque dose et non un poids moyen pour l'ensemble des doses du fait des différences des poids moyens entre chaque dose.

En 2005, l'OEHHA a repris l'ERU de 0,31 (mg.kg pc⁻¹.j⁻¹)⁻¹ dérivé par l'US EPA en 1980 pour le 2,4-DNT sur la base d'une augmentation de l'incidence combinée de tumeurs du foie (carcinomes hépatocellulaires, nodules néoplasiques) et de la glande mammaire (adénomes, fibroadénomes, fibromes, adénocarcinomes/carcinomes) chez des rats femelles exposées 24 mois observée dans l'étude de Lee *et al.* de 1978 (Tableau 19) (OEHHA 2005). Après modélisation multi-étapes linéarisée (modèle LMS), l'ERU_{animal} était de 0,058 (mg.kg pc⁻¹.j⁻¹)⁻¹.

Celui-ci a été converti en un ERU_{Homme} sur la base de l'équation suivante (ajustement allométrique) :

$$\text{ERU}_{\text{Homme}} = \text{ERU}_{\text{animal}} \times (\text{poids}_{\text{Homme}}/\text{poids}_{\text{animal}})^{1/3} = 0,31 \text{ (mg.kg pc}^{-1}.\text{j}^{-1})^{-1}$$

Avec poids_{Animal} : poids corporel supposé pour l'espèce testée, ici 0,464 kg et poids_{Homme} : poids corporel supposé de l'Homme, soit 70 kg.

Tableau 19 : Dérivation à partir de l'étude de Lee *et al.* de 1978 pour les rats femelles

Doses expérimentales (ppm)*	Doses transformées* (mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹)	Incidence			ERU _{animal} (mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹) ⁻¹	ERU _{Homme} (mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹) ⁻¹
		Foie	Glande mammaire	Combinée		
0	0	0/31	11/31	11/31	0,058	0,31
15	0,71	3/43	12/43	13/43		
100	3,9	3/35	18/35	18/35		
700	34	30/42	34/43	35/43		

* Ces doses sont différentes de celles citées dans l'US EPA, à savoir 0 ; 0,75 ; 5,0 et 35,0 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹.

L'Anses a constaté plusieurs erreurs dans les informations relatives aux travaux de l'US EPA rapportées par l'OEHHA :

- la référence citée correspond à une étude 13 semaines et non à une étude de cancérogenèse,
- la valeur de l'ERU élaborée par l'US EPA en 1980 rapportée par l'OEHHA est de 3,6965.10⁻² (mg.kg pc⁻¹.j⁻¹)⁻¹ et non de 0,31 (mg.kg pc⁻¹.j⁻¹)⁻¹.

Tableau 20 : VTR long terme sans seuil par voie orale pour le 2,4-DNT

VR	Organisme	OEHHA	US EPA
	Année	2005	2008
	Nom	Oral slope factor	Oral slope factor
	Valeur	0,31 (mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹) ⁻¹	0,667 (mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹) ⁻¹
Population cible		Population générale	Population générale
Effet critique		Carcinome hépatocellulaire, tumeurs mammaires	Tumeurs de la glande mammaire
Étude clé	Référence	Lee <i>et al.</i> 1978	Ellis <i>et al.</i> 1979
	Espèce	Rat SD	Rat SD femelle
	Exposition (voie, durée)	Orale (<i>ad lib</i>), 24 mois	Orale (alimentation), 24 mois
Construction		Approche multi-étapes linéarisée	Modélisation BMD après ajustement allométrique des doses expérimentales (BMDS v1.3.2 ; <i>multistage model</i> ; BMR : 0,1) BMD = 0,25 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ BMDL _{95%} = 0,15 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹

■ 2,6-DNT

En 1987, l'US EPA a considéré que les données sur 2,6-DNT n'étaient pas suffisantes pour dériver une VTR sans seuil bien que cet isomère semble présenter le plus fort potentiel cancérogène (US EPA, 1987). En 2013, l'US EPA a proposé un *oral slope factor* provisoire de 1,5 ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$)⁻¹ sur la base de l'étude de Leonard *et al.* (1987) (Tableau 21). Cette étude de bonne qualité a mis en évidence une augmentation de l'incidence des carcinomes hépatocellulaires chez les rats mâles (52 semaines, 28 rats par groupe de dose).

Tableau 21 : VTR long terme sans seuil par voie orale pour le 2,6-DNT

VR	Organisme	US EPA
	Année	2013
	Nom	<i>Provisional oral slope factor</i>
	Valeur	$1,5 \text{ (mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}\text{)}^{-1}$
Population cible		Population générale
Effet critique		Carcinome hépatocellulaire
Étude clé	Référence	Leonard <i>et al.</i> 1987
	Espèce	Rat SD mâle
	Exposition (voie, durée)	Orale (alimentation), 52 semaines
Construction		Modélisation BMD après ajustement allométrique des doses expérimentales (BMDS v2.1.2 ; <i>multistage-cancer model</i> ; BMR : 0,1) BMD = 2,7 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ BMDL _{95%} = 0,25 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹

L'étude de Goldsworthy *et al.* de 1986 n'a pas été retenue comme étude clé car les effets cancérogènes rapportés étaient renforcés par la teneur en pectine de l'alimentation et n'étaient pas uniquement liés au 2,6-DNT pur¹⁷. Les carcinomes hépatocellulaires et les nodules néoplasiques n'ont été observés que chez les rats nourris avec du 2,6-DNT dans des régimes à haute teneur en pectine (NIH-2,6-DNT). Ainsi, les incidences de tumeurs hépatiques rapportées ne peuvent pas être utilisées pour dériver un *oral slope factor* provisoire pour le 2,6-DNT. L'étude de Stoner *et al.* de 1984) n'a également pas été retenue comme étude clé car de durée insuffisante (12 semaines) pour déterminer les effets cancérogènes.

À partir des données d'incidence de carcinomes hépatocellulaires chez les rats mâles exposés par voie orale pendant 1 an (Leonard *et al.* 1987) (Tableau 22), une modélisation BMD a été effectuée avec le logiciel BMDS (version 2.1.2) en considérant un BMR de 10 % pour aboutir à une BMD₁₀ de 2,7 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ et une BMDL₁₀ de 0,25 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ (modèle *multistage-cancer*).

Tableau 22 : Données d'incidence de carcinomes hépatocellulaires chez les rats mâles exposés par voie orale pendant 1 an (Leonard *et al.* 1987)

Dose_{ADJ} (mg.kg pc⁻¹.h⁻¹)	Nombre d'animaux	Incidence de carcinomes hépatocellulaires
0	20	0
7	20	17*

¹⁷ Dans cette étude, le 2,6-DNT a été administré dans des régimes alimentaires dont la teneur en pectine variait, ce qui peut favoriser ou renforcer la cancérogenèse induite par le 2,6-DNT.

* $p < 0,001$ selon le test exact de Fisher réalisé par l'US EPA.

Un ajustement allométrique a été réalisé pour convertir la BMDL₁₀ en dose équivalente humaine (HED) en utilisant la formule suivante :

$$\text{BMDL}_{10 \text{ HED}} = \text{BMDL}_{10} \times \frac{\text{poids}_{\text{animal}}^{1/4}}{\text{poids}_{\text{Homme}}^{1/4}} = 0,068 \text{ mg.kg pc}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$$

Avec poids_{animal} = 0,376 kg (poids corporel moyen dans le groupe de rat mâle exposé à la plus faible dose à la semaine 104) et poids_{Homme} = 70 kg

Cette BMDL_{10 HED} a ensuite été utilisée pour dériver un *oral slope factor* provisoire comme suit :

$$\text{Provisional oral slope factor} = \frac{\text{BMR}}{\text{BMDL}_{10 \text{ HED}}} = \frac{0,1}{\text{BMDL}_{10 \text{ HED}}} = \frac{0,1}{0,068} = 1,5 \text{ (mg.kg pc}^{-1} \cdot \text{j}^{-1})^{-1}$$

À noter que le rapport de l'US EPA de 2013 sur le 2,6-DNT est toujours sous forme provisoire.

ANNEXE 5 : PROPOSITION DE VTR LONG TERME A SEUIL ET SANS SEUIL PAR VOIE ORALE POUR LES ISOMERES DU DNT (ANSES 2024)

Proposition de VTR long terme à seuil par voie orale

■ 2,4-DNT

- Choix de l'effet critique

L'analyse des études chroniques ayant investigué la toxicité du 2,4-DNT a principalement mis en avant des effets hématotoxiques et hépatotoxiques. Ces effets surviennent chez les différentes espèces exposées (rats, souris et chiens) et sont révélateurs du caractère hémolysant et méthémoglobinisant du 2,4-DNT. La baisse du compte des hématies est un des premiers signes de l'hémolyse. Les effets hépatiques observés, et notamment l'hyperplasie biliaire, sont possiblement la conséquence de cet effet (Ellis *et al.* 1979).

Ainsi, le CES VSR retient la baisse du compte des hématies comme effet critique.

- Choix de l'hypothèse de construction

Pour la plupart des effets non cancérogènes, il est considéré, par défaut et en l'état actuel des connaissances, que la toxicité ne s'exprime qu'au-delà d'un seuil de dose. Ainsi, le CES VSR considère que l'effet critique résulte d'un mécanisme à seuil de dose.

- Analyse des VTR existantes

Deux VTR long terme par voie orale sont disponibles : une RfD¹⁸ de 0,002 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ établie par l'US EPA¹⁹ en 2008 et un MRL²⁰ de 0,001 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ par l'ATSDR²¹ en 2016. La RfD proposée par l'US EPA est basée sur différents effets critiques (neurotoxicité, présence

¹⁸ Reference dose

¹⁹ US Environmental Protection Agency (agence américaine de protection de l'environnement)

²⁰ Minimal Risk Level

²¹ Agency for Toxic Substances and Disease Registry

de corps de Heinz et hyperplasie des voies biliaires) et est dérivée à partir d'un NOAEL²², alors qu'il est préférable de s'appuyer sur une benchmark dose (BMD) lorsque cela est possible (Anses, à paraître). Bien que la valeur de l'ATSDR s'appuie sur l'effet critique retenu par le CES et se base sur une BMDL, aucun ajustement allométrique n'avait été réalisé et la modélisation de la BMD n'avait pas été faite en utilisant une moyenne des modèles, comme le recommande l'Anses à ce jour.

Ainsi, compte tenu de ces limites, le CES VSR ne retient pas les VTR existantes pour le 2,4-DNT et propose de construire une VTR long terme par voie orale.

- Construction de VTR

 - o Choix de l'étude clé

L'étude de Ellis *et al.* de 1979, jugée de bonne qualité (Klimisch 1), a testé des doses relativement faibles sur les chiens Beagle comparativement à d'autres études menées chez le rat ou la souris (Hong *et al.* 1985 ; Lee *et al.* 1985). Le choix de retenir l'étude portant sur les femelles exposées pendant un an a été fait afin d'utiliser des données pour lesquelles l'effectif dans les différents groupes reste constant ($n = 6$). Les études chez le mâle ou conduites pendant deux ans ont comparé des effectifs plus faibles dans le groupe le plus exposé, notamment à cause de la mortalité plus importante au sein de ce groupe.

Le CES VSR retient l'étude de Ellis *et al.* de 1979 comme étude clé.

 - o Choix du point de départ

Les données de l'étude de Ellis *et al.* mettent en évidence une relation dose-réponse entre la baisse du compte des hématies et l'exposition à long terme au 2,4-DNT. Celle-ci a été modélisée à l'aide du logiciel Bayesian BMD (BBMD, version 0.0.0.9077) disponible sur le site de l'EFSA²³ pour l'élaboration d'une benchmark dose (BMD) en utilisant la "moyenne des modèles" (model averaging) en inférence bayésienne pour estimer la BMDL.

S'agissant d'une variable continue (mesure d'une variable biologique), le choix du BMR (benchmark response²⁴) repose sur une approche par paliers recommandée par l'EFSA (EFSA, 2022). En l'absence d'un BMR déjà établi, les experts ont fait le choix protecteur d'une valeur de 5 % par défaut, en considérant que, si cette diminution peut être jugée faible à l'échelle individuelle, elle peut être significative au niveau de la population.

Le Tableau 23 indique de façon synthétique la BMD obtenue pour l'effet critique et son intervalle de crédibilité à 90 % (BMDL-BMDU) en utilisant la méthode du *model averaging*.

Tableau 23 : BMD modélisée et son intervalle de crédibilité à 90 % à partir des données de Ellis *et al.* (1979), indiquant la baisse du compte des hématies chez des chiens Beagle femelles exposés au 2,4-DNT pendant 12 mois

BMDL	BMD	BMDU
0,129 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹	0,243 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹	0,926 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹

BMDL : limite inférieure de l'intervalle de crédibilité de la benchmark dose ; BMDU : limite supérieure de l'intervalle de crédibilité de la benchmark dose

²² No Observed Adverse Effect Level

²³ European food safety authority (autorité européenne de sécurité des aliments)

²⁴ Modification maximale du niveau de réponse considérée comme étant physiologique (ou non néfaste) pour l'effet étudié.

Les critères de validation ($BMD >$ au dixième de la plus faible dose d'exposition ; $BMD/BMDL < 20$; $BMDU/BMDL < 50$) sont tous respectés. Ainsi, le CES VSR retient comme point de départ une $BMDL_5$ de $0,129 \text{ mg.kg pc}^{-1}.\text{j}^{-1}$.

- Ajustement allométrique

Pour réduire l'incertitude sur la variabilité inter-espèces, un ajustement allométrique a été réalisé. Une dose équivalente humaine (HED = Human Equivalent Dose) est calculée à l'aide de l'équation suivante²⁵ :

$$\text{Dose équivalente}_{\text{Homme}} = \text{Dose}_{\text{animal}} \times \left(\frac{\text{Poids}_{\text{animal}}}{\text{Poids}_{\text{Homme}}} \right)^{1/4}$$

Le poids moyen des chiens femelles est de 8,99 kg à la fin de l'étude (Ellis *et al.* 1979). Celui utilisé pour l'Homme pour le calcul est de 70 kg.

Soit $\text{BMDL}_{\text{HED}} = 0,077 \text{ mg.kg pc}^{-1}.\text{j}^{-1}$.

- Choix des facteurs d'incertitude

Le calcul de la VTR à partir de la BMDL_{HED} est effectué à l'aide des facteurs d'incertitude (FI) suivants (Anses, à paraître) :

- variabilité inter-espèces (FI_A) : 2,5 pour tenir compte de la variabilité toxicodynamique et d'incertitudes résiduelles ;
- variabilité interindividuelle (FI_H) : 10, afin de prendre en compte la fraction de la population très sensible aux effets associés à l'hémolyse (déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase répandu au niveau du bassin méditerranéen) ;
- transposition subchronique à chronique (FI_S) : 1, l'étude clé étant une étude chronique sur un an²⁶ ;
- utilisation d'un point de départ (FI_L) : 1, le PoD étant une BMDL ;
- insuffisance des données (FI_D) : 1, plusieurs études chroniques portant sur les effets du 2,4-DNT étant disponibles, ainsi que des données de reprotoxicité et de toxicité sur le développement.

Un facteur d'incertitude global de 25 est donc utilisé pour la construction de la VTR.

- Proposition de VTR long terme à seuil par voie orale et niveau de confiance

Une VTR long terme à seuil a été calculée en faisant le rapport entre le PoD et le FI global.

$$\text{VTR} = 0,003 \text{ mg.kg pc}^{-1}.\text{j}^{-1}$$

Le niveau de confiance global pour cette VTR est estimé à 3,2/5, soit un **niveau de confiance moyen**.

²⁵ Cette équation est issue des recommandations de l'US EPA (US EPA, 2006).

²⁶ L'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) recommande de considérer les études d'au moins 1 an comme des études chroniques (OECD 2014).

■ 2,6-DNT

– Choix de l'effet critique

L'analyse des études ayant investigué la toxicité du 2,6-DNT a principalement mis en avant ses effets hématotoxiques et hépatotoxiques à moyen et long termes chez des chiens Beagle, des souris Swiss albinos et des rats CD (Lee *et al.* 1976).

Ainsi, le CES VSR retient l'hématopoïèse extramédullaire²⁷ comme effet critique, ces effets apparaissant aux plus faibles doses.

– Choix de l'hypothèse de construction

Pour la plupart des effets non cancérogènes, il est considéré par défaut et en l'état actuel des connaissances que la toxicité ne s'exprime qu'au-delà d'un seuil de dose. Ainsi, **le CES VSR considère que l'effet critique résulte d'un mécanisme à seuil de dose.**

– Analyse des VTR existantes

Deux VTR long terme par voie orale sont disponibles : une RfD de $0,001 \text{ mg.kg pc}^{-1}.\text{j}^{-1}$ établie par l'US EPA en 2008 et une RfD provisoire de $0,0003 \text{ mg.kg pc}^{-1}.\text{j}^{-1}$ par l'US EPA en 2013. La première RfD est basée sur différents effets critiques (neurotoxicité, présence de corps de Heinz, hyperplasie des voies biliaires, lésions rénales et hépatiques) et un facteur d'incertitude global de 3000 a été ajouté au point de départ, un NOAEL de $4 \text{ mg.kg pc}^{-1}.\text{j}^{-1}$. La valeur de 2013 s'appuie sur l'effet critique retenu et se base sur un NOAEL_{HED} de $3 \text{ mg.kg pc}^{-1}.\text{j}^{-1}$ auquel un facteur d'incertitude global de 10 000 a été appliqué. Ces deux valeurs ont été dérivées en utilisant des facteurs d'incertitude très élevés. Un FI_D de 10 a été attribué, malgré l'existence de plusieurs études ayant investigué et permis d'observer différents effets toxicologiques. Un FI_S de 10 a été appliqué pour prendre en compte l'exposition subchronique de l'étude clé bien que la durée de l'étude (13 semaines) soit jugée satisfaisante au regard de l'effet critique retenu.

Ainsi, compte tenu de ces limites, le CES VSR ne retient pas les VTR existantes et propose de construire une VTR long terme par voie orale pour le 2,6-DNT.

– Construction de VTR

○ Choix de l'étude clé

L'étude de Lee *et al.* jugée de bonne qualité (Klimisch 1), est la seule étude de toxicité à doses répétées (13 semaines) disponible ayant investigué les différents effets toxiques du 2,6-DNT (Lee *et al.* 1976). L'étude de Leonard *et al.* a été menée chez des rats pendant un an, mais seuls les effets hépatiques ont été recherchés (Leonard *et al.* 1987). L'étude de Lee *et al.* met en évidence les effets hématotoxiques du 2,6-DNT dès la plus faible dose testée de

²⁷ L'hématopoïèse extramédullaire correspond à la prolifération de tissu hématopoïétique en dehors de la moelle osseuse. Ce processus est généralement une réaction à divers désordres hématologiques, notamment les anémies hémolytiques. Les sites de prolifération de l'hématopoïèse extramédullaire sont principalement les sites embryonnaires du tissu hématopoïétique, comme le foie et la rate.

4 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ chez le chien beagle, alors qu'ils apparaissent à des doses plus élevées chez le rat SD (37 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹) et la souris Swiss albinos (51 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹).

Le CES VSR retient l'étude de Lee et al. de 1976 portant sur le chien Beagle comme étude clé. Le choix de cette espèce au sein de l'étude permet d'être protecteur, puisqu'il s'agit de celle pour laquelle les effets ont été observés à la dose la plus faible.

- Choix du point de départ

Les données de l'étude de Lee et al. montrent qu'une légère hématopoïèse extramédullaire est observée dès la plus faible dose testée, qui permet de définir un LOAEL à 4 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹, les données ne permettant pas de modéliser une BMD.

Le CES VSR retient comme point de départ un LOAEL de 4 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹.

- Ajustement allométrique

Pour réduire l'incertitude sur la variabilité inter-espèces, un ajustement allométrique a été réalisé. Une dose équivalente humaine (HED) est calculée à l'aide de l'équation citée dans le chapitre 3.2.1 en considérant un poids moyen des chiens femelles de 10,85 kg (Lee et al. 1976) et de 70 kg pour l'Homme, soit un **LOAEL_{HED} = 2,5 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹**.

- Choix des facteurs d'incertitude

Le calcul de la VTR à partir du LOAEL_{HED} a été effectué à l'aide des facteurs d'incertitude (FI) suivants (Anses, à paraître) :

- variabilité inter-espèces (FI_A) : 2,5 pour tenir compte de la variabilité toxicodynamique et d'incertitudes résiduelles ;
- variabilité interindividuelle (FI_H) : 10 par défaut, aucune donnée scientifique ne permettant de réduire la valeur par défaut ;
- transposition subchronique à chronique (FI_S) : $\sqrt{10}$ car l'étude clé est une étude subchronique (13 semaines) ;
- utilisation d'un point de départ (FI_L) : $\sqrt{10}$, le PoD étant un LOAEL mettant en évidence une légère hématopoïèse extramédullaire ;
- insuffisance des données (FI_D) : $\sqrt{10}$, car si des données existent concernant la toxicité subchronique et chronique, la génotoxicité, la reprotoxicité et la cancérogénicité, les études ne sont pas très nombreuses et proviennent majoritairement de la même équipe.

Un facteur d'incertitude global de 790 est donc utilisé pour la construction de la VTR.

- Proposition de VTR long terme à seuil par voie orale et niveau de confiance

Une VTR long terme à seuil a été calculée en faisant le rapport entre le PoD et le FI global.

$$\text{VTR} = 0,003 \text{ mg.kg pc}^{-1}.j^{-1}$$

Le niveau de confiance global pour cette VTR est estimé à 2,6/5, soit un **niveau de confiance moyen-faible**.

■ Autres isomères : 2,3-DNT, 2,5-DNT, 3,4-DNT et 3,5-DNT

Il n'existe aucune étude concernant les effets liés aux expositions chroniques ou subchroniques au 2,3-DNT, 2,5-DNT, 2,4-DNT ou 3,5-DNT. À court terme, l'étude de Lent *et al.* a cependant également montré des effets hématotoxiques pour ces quatre isomères (Lent *et al.* 2012).

En l'absence de données long terme spécifiques de ces isomères, le CES retient la valeur des VTR construites pour le 2,4-DNT et le 2,6-DNT, c'est-à-dire 0,003 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ comme valeur toxicologique indicative (VTi). Une VTi est un repère toxicologique pouvant être utilisé pour l'évaluation d'un risque. Il s'agit d'une valeur indicative moins robuste que la VTR présentant ainsi un niveau de confiance faible (Anses, à paraître).

■ Dinitrotoluène, tous isomères confondus

En l'absence de données long terme spécifiques sur les différents mélanges possibles d'isomères du DNT, le CES VSR retient la VTR construite pour le 2,4-DNT et le 2,6-DNT et appliquée comme VTi aux autres isomères, soit **0,003 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹, comme VTi pour la somme des isomères du DNT.**

Proposition de VTR cancérogène par voie orale

■ 2,4-DNT

– Choix de l'effet critique

Les différentes études épidémiologiques recensées ne permettent pas de caractériser les niveaux d'exposition des travailleurs, ni les isomères précis auxquels ils ont été exposés. Elles n'ont donc pas été retenues pour la construction de VTR.

Les études recensées chez l'animal ont mis en évidence différents effets cancérogènes associés au 2,4-DNT principalement au niveau hépatique et mammaire, mais aussi au niveau cutané (Lee *et al.* 1985). Pour les cancers des glandes mammaires et les cancers cutanés, l'association entre exposition au 2,4-DNT et augmentation de l'incidence disparaît lorsque seules les tumeurs malignes sont considérées et que les fibroadénomes mammaires sont exclus. En revanche, les données chez des rats femelles montrent un lien entre le niveau d'exposition et le niveau d'incidence des tumeurs hépatiques malignes.

Ainsi, le CES VSR retient l'augmentation de l'incidence de nodules néoplasiques et de carcinomes hépatocellulaires comme effet critique.

– Choix de l'hypothèse de construction

L'étude épidémiologique de Sabbioni *et al.* est en faveur du caractère génotoxique du 2,4-DNT (Sabbioni *et al.* 2006). Elle est appuyée par plusieurs tests menés chez l'animal (essai de synthèse non programmée de l'ADN, UDS, essai micronoyaux), en faveur de la génotoxicité de la substance, notamment au niveau des hépatocytes (Mirsalis *et al.* 1989 ; Suzuki *et al.* 2009 ; Takasawa *et al.* 2010).

En conclusion, le CES VSR retient le fait que le 2,4-DNT entraîne des effets génotoxiques (mutations géniques, délétions, etc.) et que les effets suivent une relation dose-réponse sans seuil.

– Analyse des VTR existantes

Deux VTR long terme sans seuil par voie orale sont disponibles : $0,31 \text{ (mg.kg pc}^{-1}.\text{j}^{-1})^{-1}$ défini par l'OEHHA en 2005 et $0,667 \text{ (mg.kg pc}^{-1}.\text{j}^{-1})^{-1}$ par l'US EPA en 2008. L'analyse de la première valeur, basée sur l'incidence cumulée de tumeurs du foie et de la glande mammaire, a identifié des incohérences dans sa construction (confusion sur l'étude clé et sur la valeur de l'excès de risque unitaire (ERU) repris de l'US EPA). La deuxième valeur a été dérivée à partir d'une BMDL modélisée par le logiciel de l'US EPA et repose sur l'augmentation de tumeurs de la glande mammaire comme effet critique, sans faire la distinction entre tumeurs malignes et bénignes, alors que, lorsque seules les tumeurs malignes sont prises en compte, l'effet dose-réponse disparaît.

Ainsi, compte tenu de ces limites, le CES VSR ne retient pas les VTR existantes et propose de construire une VTR long terme sans seuil par voie orale.

– Construction de VTR

○ Choix de l'étude clé

L'étude d'Ellis *et al.* montre notamment une augmentation significative des lésions néoplasiques hépatiques et des carcinomes hépatiques chez les rats CD femelles (Ellis *et al.* 1979). La mortalité intercurrente étant non négligeable, les incidences cumulées sont ajustées à l'aide de la méthode Poly-3 décrite par Bailer et Portier pour tenir compte de la mortalité des animaux, exempts de lésions spécifiques au site, survenant avant la fin de l'essai (Bailer et Portier 1988). Bien qu'étant jugée de bonne qualité (Klimisch 1), il est à noter toutefois que l'écart entre les deux doses testées les plus élevées ($5,1$ et $45 \text{ mg.kg pc}^{-1}.\text{j}^{-1}$) est important.

Le CES VSR retient l'étude de Ellis *et al.* de 1979 comme étude clé.

○ Choix du point de départ

Les données de l'étude de Ellis *et al.* mettent en évidence une relation dose-réponse entre l'apparition de nodules néoplasiques et de carcinomes hépatocellulaires et l'exposition à long terme au 2,4-DNT. Celle-ci a été modélisée à l'aide du logiciel Bayesian benchmark dose modeling (BBMD, version 0.0.0.9077) disponible sur le site de l'EFSA pour l'élaboration d'une BMD. Dans le cas de données dichotomiques, un BMR à 10 % (extra-risk) est recommandé par défaut.

Le Tableau 24 indique de façon synthétique la BMD pour l'effet critique et son intervalle de crédibilité à 90 % (BMDL-BMDU), obtenus par *model averaging*.

Tableau 24 : BMD modélisée pour le 2,4-DNT et son intervalle de crédibilité à 90 % (BMDL-BMDU) à partir de l'étude de Ellis *et al.* (1979), en retenant les lésions néoplasiques et les carcinomes hépatiques comme effet critique et un BMR de 10 %

BMDL	BMD	BMDU
$2,908 \text{ mg.kg pc}^{-1}.\text{j}^{-1}$	$10,342 \text{ mg.kg pc}^{-1}.\text{j}^{-1}$	$31,66 \text{ mg.kg pc}^{-1}.\text{j}^{-1}$

Les critères de validation ($\text{BMD} >$ au dixième de la plus faible dose d'exposition ; $\text{BMD/BMDL} < 20$; $\text{BMDU/BMDL} < 50$) sont tous respectés. Néanmoins, la BMDL se trouve légèrement inférieure à la dose de $5,1 \text{ mg.kg pc}^{-1}.\text{j}^{-1}$ correspondant au NOAEL. Le CES VSR souligne les incertitudes liées à cette BMDL notamment dues à l'écart entre les deux dernières doses testées et au choix du BMR par défaut par rapport aux niveaux de réponse aux deux plus

faibles doses (11 % à 0,7 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ et 14 % pour 5,1 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹). **Malgré ces réserves et en considérant que le *model averaging* en inférence bayésienne encadre bien l'incertitude liée aux modèles, le CES VSR retient la BMDL de 2,908 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ comme point de départ, celle-ci étant protectrice au regard de la sévérité de l'effet.**

- Ajustement allométrique

Pour réduire l'incertitude sur la variabilité inter-espèce, un ajustement allométrique a été réalisé. Une dose équivalente humaine (HED) est calculée à l'aide de l'équation citée dans le chapitre 3.2.1 et en considérant la moyenne des poids moyens mensuels des rats femelles de 384 g (Ellis *et al.* 1979) et de 70 kg pour l'Homme, soit **BMDL_{HED} = 0,79 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹**.

- Proposition de VTR long terme sans seuil par voie orale et niveau de confiance

Un ERU a été calculé en faisant le rapport entre le BMR et la BMDL_{HED}.

$$\text{ERU} = 0,13 \text{ (mg.kg pc}^{-1}\text{.j}^{-1}\text{)}^{-1}$$

Cet ERU correspond à des doses de 770 ng.kg pc⁻¹.j⁻¹ pour un risque de 10⁻⁴, 77 ng.kg pc⁻¹.j⁻¹ pour un risque de 10⁻⁵ et 7,7 ng.kg pc⁻¹.j⁻¹ pour un risque de 10⁻⁶.

Le niveau de confiance global pour cet ERU est estimé à 3,9/5, soit un **niveau de confiance moyen-fort**.

■ 2,6-DNT

- Choix de l'effet critique

Les différentes études épidémiologiques recensées ne permettent pas de caractériser les niveaux d'exposition des travailleurs ni les isomères précis auxquels ils ont été exposés. Elles n'ont donc pas été retenues pour la construction de VTR.

Une seule étude de cancérogénèse a été identifiée, mettant en avant l'augmentation de l'incidence des cholangiocarcinomes et des carcinomes hépatocellulaires chez des rats F344 en lien avec l'exposition au 2,6-DNT.

Ainsi, le CES VSR retient l'augmentation de l'incidence des carcinomes hépatocellulaires comme effet critique.

- Choix de l'hypothèse de construction

Les données concernant la génotoxicité du 2,6-DNT ne sont pas toutes concordantes. Cependant, la plupart des tests réalisés ont mis en avant des dommages à l'ADN, la formation d'adduits et l'apparition d'aberrations chromosomiques suite à l'exposition à cet isomère, notamment au niveau des hépatocytes (Lent *et al.* 2012 ; Rothfuss *et al.* 2010 ; Jones *et al.* 2005 ; Takasawa *et al.* 2010).

En conclusion, le CES VSR retient le fait que le 2,6-DNT entraîne des effets génotoxiques et que les effets suivent une relation dose-réponse sans seuil.

- Analyse des VTR existantes

Une VTR long terme sans seuil par voie orale a été dérivée par l'US EPA en 2013. Il s'agit d'un *oral slope factor* provisoire de 1,5 (mg.kg pc⁻¹.j⁻¹)⁻¹. Le point de départ est une BMDL

modélisée à l'aide du logiciel de l'US EPA, utilisant un modèle multi-étapes (*multistage cancer model*), sans faire de moyenne des modèles (*model averaging*).

La valeur étant provisoire et la BMD utilisée n'ayant pas été modélisée en utilisant une moyenne des modèles, le CES VSR ne retient pas la VTR existante et propose de construire une VTR long terme sans seuil par voie orale.

– Construction de VTR

○ Choix de l'étude clé

Une seule étude de cancérogénèse a été identifiée lors de la revue de la littérature, celle de Leonard *et al.* portant sur des rats F344 exposés pendant un an à des doses de 0, 7 ou 14 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ de 2,6-DNT (Leonard *et al.* 1987). L'étude obtient un score de Klimisch de 2 et est donc considérée comme fiable avec certaines restrictions.

Bien que de durée d'exposition un peu courte, le CES VSR retient l'étude de Leonard *et al.* de 1987 comme étude clé.

○ Choix du point de départ

Les données de l'étude de Leonard *et al.* mettent en évidence une relation dose-réponse entre l'apparition de carcinomes hépatocellulaires et l'exposition à long terme au 2,6-DNT. Celle-ci a été modélisée à l'aide du logiciel Bayesian benchmark dose modeling (BBMD, version 0.0.0.9077) disponible sur le site de l'EFSA pour l'élaboration d'une BMD. Dans le cas de données dichotomiques, un BMR à 10 % (extra-risk) est recommandé.

Le Tableau 25 indique de façon synthétique la BMD et son intervalle de crédibilité à 90 % (BMDL-BMDU) obtenus pour l'effet critique par *model averaging*, en utilisant une méthode d'échantillonnage de Monte Carlo par chaîne de Markov (MCMC) avec *bridge sampling*.

Tableau 25 : BMD modélisée pour le 2,6-DNT et son intervalle de crédibilité à 90 % (BMDL-BMDU) à partir de l'étude de Leonard *et al.* (1987), en retenant l'augmentation de l'incidence des carcinomes hépatocellulaires comme effet critique et un BMR de 10 %

BMDL	BMD	BMDU
0,468 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹	3,095 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹	5,491 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹

Les critères de validation (BMD > au dixième de la plus faible dose d'exposition ; BMD/BMDL < 20 ; BMDU/BMDL < 50) sont tous respectés. Néanmoins, la BMD est inférieure à la première dose testée du fait de l'incidence forte observée aux deux doses testées, ce qui entraîne une certaine réserve sur cette valeur. **Malgré celle-ci et en considérant que le *model averaging* encadre bien la variabilité liée aux différents modèles, le CES VSR retient la BMDL₁₀ de 0,468 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹.**

○ Ajustement allométrique

Pour réduire l'incertitude sur la variabilité inter-espèces, un ajustement allométrique a été réalisé. Une dose équivalente humaine (HED) est calculée à l'aide de l'équation citée dans le chapitre 3.2.1 en considérant la moyenne des poids moyens mensuels des rats mâles issue de l'étude clé, soit 376 g, et 70 kg pour l'Homme, soit **BMDL_{HED} = 0,13 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹**.

○ Proposition de VTR long terme sans seuil par voie orale et niveau de confiance

Un ERU a été calculé en faisant le rapport entre le BMR et la BMDL_{HED}.

$$\text{ERU} = 0,79 \text{ (mg.kg pc}^{-1}\text{.j}^{-1})^{-1}$$

Cet ERU correspond à des doses de 130 ng.kg pc⁻¹.j⁻¹ pour un risque de 10⁻⁴, 13 ng.kg pc⁻¹.j⁻¹ pour un risque de 10⁻⁵ et 1,3 ng.kg pc⁻¹.j⁻¹ pour un risque de 10⁻⁶.

Le niveau de confiance global pour cet ERU est estimé à 3,3/5, soit un **niveau de confiance moyen**.

■ Autres isomères : 2,3-DNT, 2,5-DNT, 3,4-DNT et 3,5-DNT

En l'absence d'étude de cancérogénèse associée au 2,3-DNT, 2,5-DNT, 3,4-DNT ou 3,5-DNT, le CES VSR retient la valeur la plus protectrice parmi les ERU déterminés pour le 2,4-DNT et le 2,6-DNT, **c'est-à-dire 0,79 (mg.kg pc⁻¹.j⁻¹)⁻¹ comme VTi**. Cela correspond à 130 ng.kg pc⁻¹.j⁻¹ pour un risque de 10⁻⁴, 13 ng.kg pc⁻¹.j⁻¹ pour un risque de 10⁻⁵ et 1,3 ng.kg pc⁻¹.j⁻¹ pour un risque de 10⁻⁶.

■ Dinitrotoluène, tous isomères confondus

Dans le cas d'un mélange d'isomères du DNT, dont la proportion de chacun peut varier, il convient d'appliquer à chaque isomère l'ERU qui a été défini précédemment, soit 0,13 (mg.kg pc⁻¹.j⁻¹)⁻¹ pour le 2,4-DNT et 0,79 (mg.kg pc⁻¹.j⁻¹)⁻¹ pour les autres isomères. L'estimation du risque global peut alors se faire en faisant la somme des excès de risque individuel (ERI) calculés à partir des ERU.

ANNEXE 6 : ETAPES DE CONSTRUCTION DES VTR POUR LES ISOMERES DU DNT SELON LE GUIDE D'ELABORATION ET DE CHOIX DE VALEURS DE REFERENCE (ANSES, A PARAITRE)

L'Anses définit une VTR comme une appellation générique regroupant tous les types d'indices toxicologiques permettant d'établir une relation entre une quantité ou concentration d'un agent chimique et un effet néfaste (effet à seuil) ou entre une quantité ou concentration d'un agent chimique et une probabilité d'effet (effet sans seuil), à l'échelle d'une population. Par définition, les VTR sont construites pour protéger la population dans son ensemble, y compris les populations sensibles (ex. enfants, personnes âgées, etc.), des effets néfastes induits par l'agent chimique.

Les VTR sont spécifiques d'un agent chimique, d'une voie (orale, respiratoire, cutanée), d'une durée d'exposition (court, moyen ou long terme). Il existe donc des VTR :

- « court terme » pour les expositions d'une journée à deux semaines ;
- « moyen terme » pour les expositions supérieures à deux semaines mais inférieures à un an ;
- « long terme » pour les expositions de plus d'un an.

Les VTR peuvent être utilisées dans le cadre des évaluations quantitatives de risques sanitaires (EQRS) réalisées à l'échelle populationnelle uniquement dans un contexte d'exposition donné et aider ainsi au choix de mesures de gestion des risques. Elles peuvent également être utilisées pour l'élaboration de valeurs guides (ex. : VGAI, VGS EDCH) ou de teneurs maximales réglementaires dans les aliments. Enfin, elles peuvent également servir à hiérarchiser des agents chimiques en fonction du danger qu'ils représentent, ces valeurs permettant souvent d'évaluer leur toxicité (Anses, à paraître).

En fonction du corpus des données et des connaissances disponibles sur le ou les mécanismes d'action biologique de l'agent chimique d'intérêt, deux grands types de VTR long terme peuvent être élaborés :

- les VTR « à seuil de dose » correspondant à une estimation de la quantité ou de la concentration maximale de l'agent chimique à laquelle un individu ou une population peut théoriquement être exposé, sans risque d'effet néfaste sur la santé au cours d'une durée déterminée et sur la base de toutes les informations disponibles au moment de son élaboration. Elles sont construites dans le cas d'agents chimiques provoquant, au-delà d'une certaine dose, des effets dont la sévérité augmente avec la dose absorbée ;
- les VTR « sans seuil de dose », construites dans le cas d'agents chimiques pour lesquels l'effet néfaste peut apparaître quelle que soit la dose reçue, la probabilité de survenue d'effets néfastes augmentant avec la dose. Il s'agit, pour l'essentiel, des effets cancérogènes résultant d'un mécanisme génotoxique direct. Les VR « sans seuil de dose » correspondent soit à la probabilité supplémentaire par unité de dose d'exposition à l'agent chimique (excès de risque unitaire : ERU), de développer l'effet critique pour un individu ou une population exposé(e) durant sa vie entière, soit à des concentrations/doses correspondant à un niveau de risque déterminé (habituellement 10^{-4} , 10^{-5} et 10^{-6}).

Avant l'élaboration des VTR, un recueil de données utiles à la caractérisation de l'agent chimique a été réalisé (identification, propriétés physico-chimiques, classifications), ainsi que des informations générales sur les usages, les sources et les expositions.

Un profil toxicologique a été réalisé afin de définir les effets, observés chez l'Homme et l'animal, liés à différents types d'exposition aux différents isomères du DNT, caractérisés par leur durée et voie d'exposition (orale, respiratoire, cutanée), ainsi que les populations sensibles. Les éventuels effets bénéfiques des agents chimiques ne sont pas décrits dans les profils toxicologiques.

La synthèse des données de toxicité par voie orale pour les isomères du DNT a été rédigée sur la base des rapports de synthèse réalisés par des organismes reconnus au niveau international (ATSDR 2016 ; US EPA 2008 ; IARC 1996), complétés par une revue bibliographique. Celle-ci a été réalisée à partir des bases de données PubMed et Scopus

jusqu'à avril 2024 (sans limites de date). Cette recherche bibliographique a permis d'identifier 250 références, 60 études ont été retenues.

Un recensement des VTR existantes pour la voie orale publiées jusqu'en 2024 par les principaux organismes de sécurité sanitaire reconnus au niveau supranational (OMS), européen (EFSA), national ou régional (US EPA, ATSDR, OEHHA, Santé Canada, RIVM, etc.) a été réalisé. Seules les VTR publiées par une agence sanitaire et accompagnées d'un argumentaire scientifique robuste rédigé en anglais ou en français ont été incluses dans ce recensement. Les positions provisoires ou soumises pour consultation publique (draft) ont été également décrites. Lorsque plusieurs VTR ont été produites au fil du temps par un organisme, seule la VTR la plus récente publiée a été prise en compte.

L'élaboration des VTR suit une approche structurée et exigeante qui implique des évaluations collectives par des groupes de spécialistes. La construction des VTR diffère en fonction des connaissances ou des hypothèses formulées sur les mécanismes d'action des substances. Actuellement, l'hypothèse par défaut est de considérer une relation monotone entre la concentration ou la dose d'exposition et l'effet, ou la réponse. En l'état actuel des connaissances et par défaut, on considère généralement que, pour les effets non cancérogènes, la toxicité ne s'exprime qu'au-delà d'un seuil de dose et une VTR à seuil de dose est alors proposée (Anses, à paraître). Pour les effets cancérogènes, il est possible d'établir des VTR à seuil ou sans seuil selon le mode d'action de l'agent chimique étudié. Un schéma décisionnel fondé sur les résultats des tests de mutagénicité et génotoxicité *in vitro* et *in vivo* permet d'aboutir à la sélection de l'hypothèse de construction des VTR fondées sur des effets cancérogènes (Anses, à paraître).

Pour construire des VTR long terme par voie orale pour les isomères du DNT, le CES VSR s'est appuyé sur les recommandations du guide d'élaboration et de choix des valeurs de référence (Anses, à paraître).

Sur la base de la synthèse des données de toxicité par voie orale réalisée pour les isomères du DNT, le CES VSR a suivi les étapes de construction d'une VTR, à savoir :

- identifier le ou les organes cibles et l'effet critique sur la base du profil toxicologique ;
- identifier l'hypothèse de construction, à seuil ou sans seuil de dose, en fonction du mode d'action de l'agent chimique ;
- réaliser une analyse critique de chacune des VTR recensées afin d'identifier si l'une d'elles peut être retenue (choix). Cette analyse est réalisée en prenant en compte différents critères d'analyse décrits dans le guide méthodologique de l'Anses (Anses, à paraître), tels que la transparence et l'argumentation, les différents choix de construction (choix de l'effet critique, de l'étude clé et du point de départ (PoD) ; utilisation d'ajustements temporel et allométrique ; choix des facteurs d'incertitude pour les effets à seuil de dose ou la méthode d'extrapolation aux faibles doses pour les VTR sans seuil de dose) et l'année d'élaboration ou de révision de la VTR. Quand aucune VTR n'est jugée pertinente, la construction d'une nouvelle VTR est entreprise ;
- choisir une (ou plusieurs) étude(s) clé de bonne qualité scientifique la (ou les) plus pertinente(s) parmi les études épidémiologiques ou toxicologiques permettant d'établir une relation dose-réponse ;
- définir un PoD chez l'Homme ou l'animal à partir de cette(ces) étude(s) ;
- réaliser des ajustements temporels et allométriques si nécessaire ;
- pour une VTR à seuil, appliquer des facteurs d'incertitude (FI) à ce PoD, de manière à dériver une VTR applicable à l'ensemble de la population ;

- pour une VTR sans seuil, déterminer une pente et/ou des concentrations/doses associées à plusieurs niveaux de risque ;
- fixer un niveau de confiance à la valeur déterminée

Un niveau de confiance global est attribué à chaque VTR externe, qu'elle soit élaborée ou choisie. Cinq niveaux de confiance correspondant à cinq couleurs sont possibles : fort, moyen-fort, moyen, moyen-faible ou faible (Figure 7).



Figure 7 : Niveau de confiance d'une VTR (Anses, à paraître)

Le niveau de confiance global des VTR externes est estimé grâce à un outil établi par l'Anses en se fondant sur différents critères (Figure 8), tels que mentionnés dans le guide méthodologique de l'Anses (Anses, à paraître). Cet outil doit être utilisé en aveugle par trois évaluateurs au minimum ayant participé à la construction ou à la sélection de la VTR ou ayant des connaissances sur le sujet. Le niveau de confiance globale est fixé collégialement sur la base des niveaux de confiance attribués par ces 3 évaluateurs et des arguments associés.

Critères	Sous-critères	Évaluateur 1	Évaluateur 2	Évaluateur 3
1. Corpus de données	Niveau de confiance du critère 1		1 à 5	
2. Choix de l'effet critique	2.1 Caractère néfaste de l'effet 2.2 Convergence des études 2.3 Transposabilité animal-Homme et MOA		1 à 5 1 à 5 1 à 5	
	Niveau de confiance du critère 2		Moyenne des notes attribuées au 3 sous-critères	
3. Hypothèse de construction	Niveau de confiance du critère 3		1 à 5 PRIS EN COMPTE QUE POUR CANCERO	
4. Choix de(s) étude(s) clé	4.1 Qualité de étude 4.2 Voie d'exposition 4.3 Durée		1 à 5 1 ou 5 1 à 5	
	Niveau de confiance du critère 4		Moyenne des notes attribuées au 3 sous-critères	
5. Choix PoD	Niveau de confiance du critère 5			
6. Ajustements	6.1 Temporel 6.2 Allométrique = Niveau de confiance du critère 6			
7. Choix de facteurs d'incertitude	Niveau de confiance du critère 7		1 à 5	
NIVEAU DE CONFIANCE GLOBAL		Moyenne des niveaux de confiance des critères avec même poids pour à chacun sauf critère 2 (poids double)		
Discussion collégiale → NIVEAU DE CONFIANCE FINAL				

Figure 8 : Logigramme explicitant l'attribution des niveaux de confiance (Anses, à paraître)