

anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Connaître, évaluer, protéger

Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel

Le décaméthylcyclopentasiloxane

Avis de l'Anses
Rapport d'expertise collective

Janvier 2019 - Édition scientifique

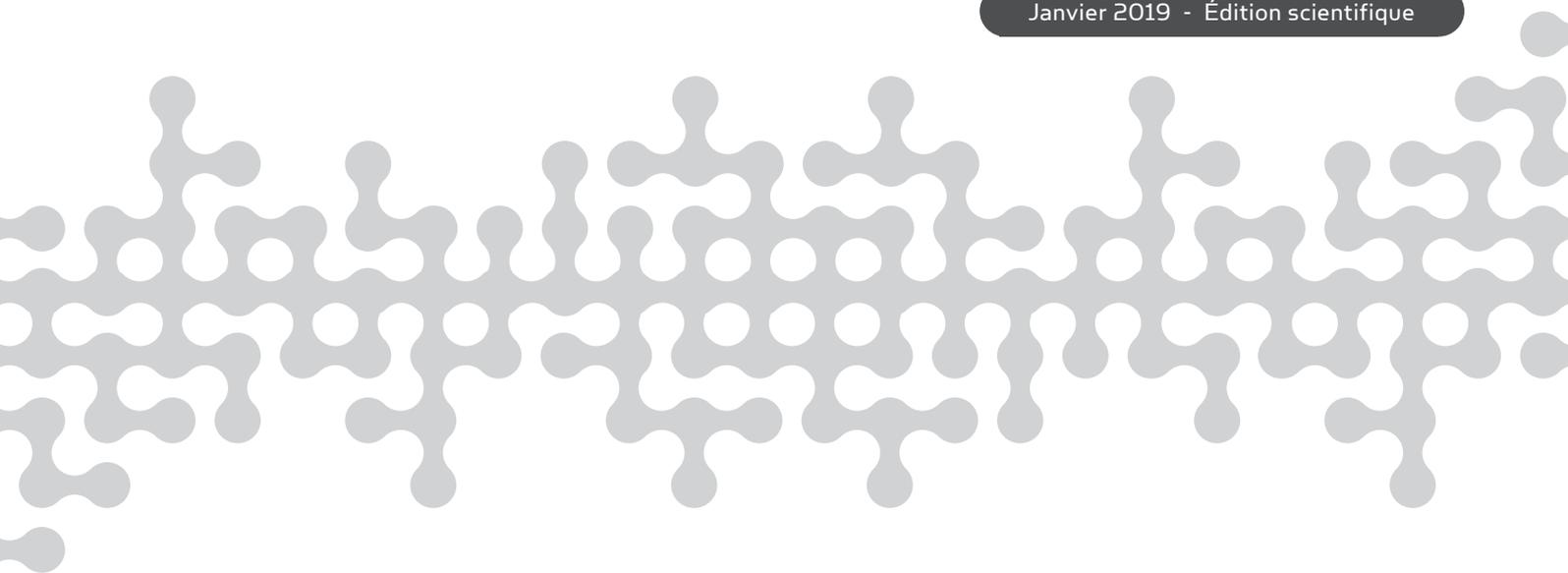


Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel

Le décaméthylcyclopentasiloxane

Avis de l'Anses
Rapport d'expertise collective

Janvier 2019 - Édition scientifique



Le Directeur général

Maisons-Alfort, le 7 janvier 2019

AVIS

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

**relatif à la proposition de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu
professionnel**

Evaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour le décaméthylcyclopentasiloxane

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 d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part à l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.

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.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Dans le cadre de sa mission permanente d'expertise en matière de VLEP, l'Anses a été saisie le 3 février 2012 par la direction générale du travail (DGT) afin de mener les travaux d'expertise nécessaires à la fixation de valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) pour le décaméthylcyclopentasiloxane (D5).

La France ne dispose à ce jour d'aucune valeur limite d'exposition professionnelle pour le D5.

La DGT a demandé à l'Anses d'évaluer cette substance et de proposer des valeurs d'exposition en milieu professionnel basées sur des considérations sanitaires.

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 (Mai 2003) ».

L'Anses a confié l'instruction de cette saisine aux comités d'experts spécialisés (CES) suivants : « Caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence » (ou CES Substances), « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel » (ou CES VLEP) et « Valeurs Sanitaires de référence » (ou CES VSR) . L'Agence a également mandaté le groupe de travail « métrologie » pour l'évaluation des méthodes de mesures atmosphériques dans les lieux de travail.

Les travaux d'expertise ont été soumis régulièrement aux CES tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques.

Le présent avis se fonde pour les aspects scientifiques sur le rapport intitulé « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel - Evaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour le décaméthylcyclopentasiloxane (D5) » (mai 2018).

Le CES VLEP (mandat 2014-2017) a adopté la synthèse et les conclusions de l'expertise collective le 15 mai 2017. Le rapport et la note d'expertise collective ont fait l'objet d'une consultation publique du 22 novembre 2017 au 22 janvier 2018. Les personnes ou organismes ayant contribué à la consultation publique sont listés à l'annexe 2 du rapport d'expertise collective. Les commentaires reçus ont été examinés et discutés par le CES VSR (mandat 2017-2020) qui a adopté le rapport d'expertise collective ainsi que la note d'expertise collective le 3 mai 2018.

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 de l'Anses (www.anses.fr).

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

En ce qui concerne la bibliographie disponible, de nombreuses données figurent dans l'avis du Comité Scientifique pour la Sécurité des Consommateurs sur le D5 (SCCS, 2015) et sur le site internet de l'Agence Européenne des Produits Chimiques (ECHA) (données d'enregistrement publiques) et font référence à des études non publiées dans la littérature scientifique. La majorité des données permettant d'établir le profil toxicologique du D5 provient d'études conduites chez l'animal.

■ **Éléments de proposition pour fixer des VLEP**

Plusieurs effets sont observés dans les nombreuses études expérimentales par exposition répétée réalisées avec le D5.

Les effets critiques suivants ont été analysés et discutés :

- **la toxicité hépatique** : l'effet hépatique est l'effet le plus fréquemment observé dans le panel d'études réalisées sur le D5. En effet, dans toutes les études de toxicité répétée (par voie orale et par inhalation), il peut être observé au minimum une augmentation du poids du foie. Cette augmentation du poids du foie est associée à un doublement des γ -GT chez les femelles dans l'étude subchronique de Burns-Naas *et al.* (1998b). Selon l'US EPA (2002), cette augmentation est suffisante pour signer la toxicité d'un composé sur le foie. Cependant, le manque de reproductibilité de cette augmentation de γ -GT et le fait que cet effet ne soit pas associé à d'autres modifications de paramètres biochimiques ou histopathologiques dans cette même étude seraient en faveur d'un effet adaptatif du foie, et non d'une toxicité ;
- **la minéralisation vasculaire pulmonaire** : cet effet est observé dès 30 ppm dans une étude 2-génération par inhalation sur des rats (Siddiqui *et al.*, 2007), sans être détaillé par les auteurs. Il est probable que ce qui est nommé dans cette étude comme minéralisation soit en fait une calcification. L'information ténue sur cet effet tel que décrit dans l'étude ainsi que l'absence de relation dose-réponse ne permettent pas de le retenir comme critère d'évaluation de la toxicité ;
- **l'histiocytose alvéolaire** : l'histiocytose alvéolaire est une infiltration du tissu pulmonaire par des cellules de la lignée monocyte-macrophage. Une augmentation statistiquement

significative de l'incidence des histiocytoses alvéolaires minimales a été observée à 160 ppm chez des rats Sprague Dawley femelles (Siddiqui *et al.*, 2007). Chez l'animal, selon Élies (thèse 2009), une histiocytose est rapportée dans des études de cancérogénèse dans lesquelles la souris C57BL/6 est le modèle utilisé. Selon Boorman (1990) et Mohr (1992), on retrouve de l'histiocytose chez le rat Fischer dans les études chroniques. De façon générale, l'étiologie de l'histiocytose est non précisée. L'information tenue sur cet effet tel que décrit dans l'étude, dont l'absence de relation dose-réponse, ne permet pas de le retenir comme critère d'évaluation de la toxicité ;

- **Cancérogénicité** : des adénocarcinomes de l'endomètre utérin peuvent être observés dans l'étude de toxicité chronique. Le mécanisme d'action lié à l'apparition de ces adénocarcinomes n'est pas complètement élucidé. Un effet génotoxique du D5 peut être écarté, les différents tests réalisés, *in vitro* ou *in vivo*, s'étant tous révélés négatifs. Au regard des résultats chez les témoins, l'hypothèse avancée aujourd'hui est que leur apparition soit liée au vieillissement des rats. En effet, malgré la significativité statistique à la plus haute dose de 160 ppm, aucune relation dose-réponse n'apparaît, ce qui ne permet pas d'affirmer l'existence d'une relation causale liée à l'exposition au D5. Cependant, on ne peut pour autant pas affirmer que cet effet ne soit pas transposable à l'Homme. Les faibles données disponibles sur cet effet ne permettent pas de le retenir comme effet critique ;
- **l'inflammation pulmonaire** : l'inflammation pulmonaire est également un effet constant rapporté dans les études par toxicité répétée disponibles sur le D5. Malgré la prépondérance de cet effet, les relations dose-réponse sont difficiles à établir dans les études disponibles. Les effets inflammatoires sont en effet principalement observés à de fortes doses pour lesquelles les animaux ne seraient plus exposés seulement à des vapeurs mais également à des aérosols. Il est alors possible que cette inflammation soit la réaction physiologique de l'organisme à l'entrée d'un corps étranger et ne soit donc pas spécifique au D5. Une seule étude, celle de Burns-Naas *et al.* (1998b), rapporte une augmentation de ce phénomène inflammatoire à des concentrations auxquelles le D5 est encore sous forme vapeur et ce, sans en avoir fait d'analyse pour évaluer la significativité statistique des résultats, ce qui ne permet pas de retenir cet effet comme critère d'évaluation de la toxicité.

- Valeur limite d'exposition professionnelle sur 15 minutes (VLCT-15min)

De l'analyse de l'ensemble des études disponibles sur le D5, il ressort que tous les effets évalués sont difficilement exploitables. Il apparaît que le D5 est une substance peu toxique. Les effets sont principalement observés à partir de la concentration limite phase vapeur/aérosols, c'est-à-dire à partir de 160 ppm (selon ce qui est indiqué par les auteurs dans les différentes études sur la substance). Au regard de la nature de ces effets (inflammation pulmonaire notamment), ceux-ci semblent liés à la présence des particules liquides.

En conséquence, le CES a fait le choix de baser la VLCT-15 min du D5 sur les concentrations à partir desquelles des particules ont été observées dans les études réalisées, soit 160 ppm (2500 mg.m⁻³). Compte tenu du caractère physico-chimique du choix de ce point de départ, aucun facteur d'ajustement n'est jugé nécessaire.

Le CES recommande une VLCT-15min de **2500 mg.m⁻³ (160 ppm)**.

- Valeur limite d'exposition professionnelle sur 8 heures (VLEP-8h)

Compte tenu de l'absence d'effet systémique pertinent par inhalation et de la nature du point de départ retenu pour la VLCT-15 min (effet irritant associé au changement de phase vapeur/aérosol), une VLEP-8h n'est pas jugée nécessaire pour ce composé.

- Mention « peau »

L'absorption cutanée du D5 apparaissant très faible (allant de 0,02 à 1,5% selon les études) et en l'absence de données quantitatives supplémentaires, l'attribution de la mention peau n'apparaît pas nécessaire pour le D5.

- Mention « bruit »

Aucune étude disponible ne suggère d'effet ototoxique du D5. En conséquence, la mention « bruit » n'est pas attribuée.

■ **Éléments de proposition pour fixer une méthode de mesure**

Le CES évalue les méthodes de référence applicables pour la mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail. La qualité de ces méthodes et leur applicabilité à la mesure des expositions aux fins de comparaison aux VLEP ont été évaluées notamment au regard de leur conformité aux exigences de performance de la NF EN 482¹ et de leur niveau de validation. Suite à cette évaluation, les méthodes peuvent être classées en différentes catégories :

- catégorie 1A : la méthode est reconnue et validée (l'ensemble des critères de performance de la norme NF EN 482 sont satisfaits) ;
- catégorie 1B : la méthode est partiellement validée (les critères essentiels de performance de la norme NF EN 482 sont satisfaits) ;
- catégorie 2 : la méthode est indicative (des critères essentiels de validation ne sont pas suffisamment explicités) ;
- catégorie 3 : la méthode n'est pas recommandée (des critères essentiels de validation sont absents ou inappropriés).

Deux méthodes de mesure du D5 dans l'air ont été recensées et évaluées :

- Méthode n°1 : Prélèvement actif sur tube contenant une résine Amberlite XAD-2, désorption solvant, analyse par chromatographie gazeuse avec détection par ionisation de flamme (GC/FID), décrite par le protocole INRS MétroPol M19 et la norme NF X43-267 ;
- Méthode n°2 : Prélèvement passif sur badge disque charbon actif, désorption solvant, analyse par GC/FID, décrite par la norme ISO 16200-2 ;

L'exposition à la phase particulaire est prépondérante du fait de la faible volatilité à température ambiante du D5, des diverses utilisations dans des formulations d'huiles, de détergents, d'anti-moussant ou d'imperméabilisant et de la mise en œuvre dans certains procédés telle la nébulisation. De plus, à partir de la concentration correspondant à la VLCT-15min, soit 2500 mg.m⁻³, l'atmosphère se charge en particules issues de la condensation du D5².

Dans ce contexte, et compte tenu des propriétés physico-chimiques du D5, le dispositif de prélèvement doit être impérativement adapté à la collecte de la phase mixte, c'est-à-dire la collecte conjointe des vapeurs et des particules de D5 (fraction inhalable).

Les deux méthodes recensées ne s'adressent qu'à la forme gazeuse du polluant et ne permettent pas d'évaluer l'éventuelle présence du D5 en phase mixte. Par ailleurs, les données sur l'incertitude élargie de la méthode 1 ne sont pas disponibles.

¹ NF EN 482 : Exposition sur les lieux de travail – Exigences générales concernant les performances des procédures de mesure des agents chimiques.

² Cette concentration correspond à la pression de vapeur saturante du D5 à 20°C sous 1013 hPa ;

Les deux méthodes sont donc classées en catégorie 3 pour le contrôle de la VLCT-15min recommandée et le suivi des expositions court-terme.

Aucune des méthodes évaluées ne peut donc être recommandée pour le suivi de la VLCT-15 min. Le CES recommande la mise au point et la validation d'une méthode de mesure permettant de prélever conjointement la fraction inhalable et les vapeurs de la substance aux fins de comparaison à la VLCT-15min proposée³.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

Conformément aux conclusions de son Comité d'Experts Spécialisés (CES) « Valeurs Sanitaires de Référence », l'Anses recommande, pour le décaméthylcyclopentasiloxane (D5), la fixation d'une valeur limite d'exposition professionnelle court terme (VLEP-15min) de 2500 mg.m⁻³ (ou 160 ppm).

A ce jour, compte tenu des données disponibles, l'Anses ne recommande pas la fixation d'une VLEP-8h, ni de mention « peau » et de mention « bruit » pour ce composé.

Au regard de l'évaluation des méthodes de mesure pour le D5, l'Anses recommande la mise au point et la validation d'une méthode de mesure permettant de prélever conjointement la fraction inhalable et les vapeurs de la substance aux fins de comparaison à la VLCT-15min recommandée.

Par ailleurs, l'Anses tient à souligner que le D5 a été inclus en juin 2018 dans le cadre du règlement REACH⁴ à la liste des substances extrêmement préoccupantes (substances SVHC ou substances of very high concern) notamment parce qu'il s'agit d'une substance très persistante et très bioaccumulable (vPvB).

Dr Roger GENET

³ Il est à noter qu'une méthode de mesure du D5 en phase mixte est actuellement en cours de développement et de validation par l'INRS (Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles).

⁴ Règlement (CE) n° 1907/2006 du Parlement européen et du Conseil du 18 décembre 2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques,

MOTS-CLÉS

VLEP, valeurs limites, niveaux d'exposition, milieu professionnel, agents chimiques, effets sur la santé, métrologie, méthodes de mesure, lieux de travail, valeur référence, décaméthylcyclopentasiloxane, D5

KEY WORDS

OEL, limit values, exposure levels, occupational, chemical agents, health effects, metrology, measurement methods, workplaces, reference value, decamethylcyclopentasiloxane, D5.

Expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel

**Evaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux
d'exposition sur le lieu de travail pour le
décaméthylcyclopentasiloxane
(CAS n°541-02-6)**

**Mission permanente VLEP
Saisine n°2012-SA-0077**

RAPPORT d'expertise collective

Comité d'experts spécialisé « Valeurs sanitaires de référence »

Mai 2018

Mots clés

VLEP, valeurs limites, niveaux d'exposition, milieu professionnel, agents chimiques, effets sur la santé, métrologie, méthodes de mesure, lieux de travail, valeur de référence, décaméthylcyclopentasiloxane, D5

Key words

OEL, limit values, exposure levels, occupational, chemical agents, health effects, metrology, measurement methods, workplaces, reference value, decamethylcyclopentasiloxane, D5.

Présentation des intervenants

Préambule : Les experts externes, 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 « MÉTROLOGIE » (2014-2017)

Les travaux, objets du présent rapport ont été suivis pour la partie « évaluation des méthodes de mesures dans l'air des lieux de travail » par le GT métrologie dont la composition est la suivante :

Président

M. Raymond VINCENT – Retraité (anciennement Chargé de mission à la Direction Déléguée aux Applications (INRS)) - Compétences : chimie, métrologie des polluants

Vice-présidente

Mme Caroline MARCHAND – Ingénieur à l'institut national de l'environnement industriel et des risques (Ineris) – Compétences : métrologie - qualité de l'air intérieur

Membres

Mme Ghislaine GOUPIL – responsable de la section air et mesures LCPP – Compétences : métrologie - qualité de l'air

M. Roger GROSJEAN – retraité (anciennement Chimiste – Chef de laboratoire du Service Public Fédéral SPF Emploi, Travail et Concertation Sociale (Belgique)) – Compétences : métrologie des polluants dans l'air, hygiène industrielle, chimie

M. Horacio HERRERA - Chef de département (Institut universitaire romand de santé au travail) – Spécialités : santé travail (hygiéniste), surveillance des ambiances de travail (métrologie, chimie analytique).

M. Jérôme NICOLLE - Chef de projet plateforme TIPEE – Compétences : Chimie analytique - métrologie - air intérieur - santé environnement

Mme Nathalie LECLERC – responsable projet air intérieur à l'ASPA – Compétences : métrologie - qualité de l'air intérieur - santé environnement

Mme Nadine LOCOGE – Professeur à l'École des Mines de Douai – Compétences : Chimie - métrologie des COV - air intérieur - santé environnement

Mme Virginie MATERA – Responsable d'études au laboratoire de chimie analytique inorganique de l'Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS) – Compétences : mise au point de méthode de mesure, chimie inorganique - santé travail

M. Benoît OURY – Responsable d'études au laboratoire de chimie analytique organique de l'Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS) – Compétences : mise au point de méthode de mesure, chimie organique - santé travail

M. Olivier RAMALHO – Chef de projet multi-expositions au Centre Scientifique et Technique du Bâtiment (CSTB) et responsable métrologie à l'Observatoire de la Qualité de l'Air Intérieur (OQAI) – Compétences : qualité de l'air intérieur, métrologie, odeurs, chimie analytique - santé environnement

Mme Caroline RIO – Responsable Laboratoire Interrégional de Chimie (LIC) – Compétences : Chimie physique - aérosol organique - métrologie - air intérieur - Santé environnement

M. Michel SLOIM – Ingénieur chimiste au Laboratoire Central de la Préfecture de Police (LCP) –
Compétences : métrologie, chimie analytique - santé travail

COMITÉS D'EXPERTS SPÉCIALISÉ

Les travaux, objets du présent rapport ont été suivis par les CES suivants :

COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ « CARACTÉRISATION DES DANGERS DES SUBSTANCES ET VALEURS TOXICOLOGIQUES DE RÉFÉRENCE » (2014-2017)

Président

M. Michel GUERBET – Professeur de toxicologie à l'UFR médecine pharmacie de Rouen -
Pharmacien toxicologue

Vice-président

M. Dominique LAFON – Médecin toxicologue chez Nexter Group – Médecine du travail,
toxicologie, reprotoxicité

Membres

M. Marc BARIL - Professeur associé à l'Université de Montréal – Chimiste toxicologue, VLEP

M. Sylvain BILLET – Enseignant chercheur / maître de conférence en toxicologie à l'Université du
Littoral Côte d'Opale – Toxicologie respiratoire, nanomatériaux

Mme Michèle BISSON – Responsable d'étude à l'INERIS – Pharmacien toxicologue, toxicologie
générale - VTR

Mme Anne CHEVALIER – Epidémiologiste retraitée de l'Institut de Veille Sanitaire

M. François CLINARD – Epidémiologiste à l'Institut de Veille Sanitaire – Pharmacien toxicologue,
épidémiologie, évaluation des risques sanitaires

Mme Fatima EL-GHISSASSI – Scientifique, Section des Monographies de IARC (IMO) Centre
International de Recherche sur le Cancer - Docteur es science en biochimie spécialiste en
cancérogénèse et génotoxicité

Mme Mounia EL-YAMANI – Responsable d'unité à l'Institut de Veille sanitaire – Docteur es
science en biochimie, toxicologie, VLEP

M. Claude EMOND – Professeur adjoint de clinique à l'Université de Montréal – Toxicologie,
modèle PBPK, toxicocinétique, nanotoxicologie, perturbateurs endocriniens

M. Guillaume GARCON – Professeur de toxicologie à l'Université de Lille 2 – Toxicologie
générale, cancérologie, modèles expérimentaux, toxicologie respiratoire, pollution atmosphérique

M. Ludovic LE HEGARAT – Chef d'unité adjoint Toxicologie des contaminants - Anses –
Laboratoire de Fougères- Toxicologie, génotoxicité, nanomatériaux

Mme Véronique MALARD – Ingénieur chercheur en toxicologie au CEA, Centre de Cadarache.
Docteur es science – Toxicologie « in vitro », biologie cellulaire, nanotoxicologie, protéomique.

M. Fabrice MICHIELS – Médecin du travail / toxicologue à l'Association Interentreprises pour la
Santé au Travail 19

M. Jean-Paul PAYAN – Chef du laboratoire Pénétration Cutanée, Cinétique et Métabolisme à
l'INRS, Nancy – Pharmacien toxicologue, toxicocinétique

M. Henri SCHROEDER – Enseignant chercheur à l'URAFPA, INRA USC 340, Faculté des Sciences et Technologies, Université de Lorraine - Pharmacien biologiste - Neurotoxicité, comportement animal, développement cérébral, exposition périnatale

M. Alain SIMONNARD – Pharmacien toxicologue, ERT, retraité de l'INRS

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

Mme Lydie SPARFEL – Professeur à l'Université de Rennes 1 / IRSET 'Institut de Recherche en Santé, Environnement et Travail' UMR INSERM 1085– Pharmacien Toxicologue, immunotoxicologie, toxicogénomique, cancérologie, biologie cellulaire et moléculaire

M. Jérôme THIREAU – Chargé de recherche au CNRS – Docteur es science, physiologie animale, biologie cellulaire, cardiotoxicité

COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ « EXPERTISE EN VUE DE LA FIXATION DE VALEURS LIMITES À DES AGENTS CHIMIQUES EN MILIEU PROFESSIONNEL » (CES VLEP) (2014 – 2017)

Président

M. Claude VIAU – Professeur associé à l'université de Montréal – Compétences : Toxicologie, IBE, hygiène industrielle, métrologie des polluants

Membres

M. Marc BARIL – Professeur associé à l'université de Montréal – Compétences : Toxicologie, chimie ; également membre du CES « caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence ».

M. Stéphane BINET – Expert toxicologue à la direction scientifique (INRS) - Compétences : toxicologie.

Mme Irina CANU – Epidémiologiste toxicologue (Institut universitaire romand de santé au travail) - Compétences : Epidémiologie, toxicologie.

Mme Anne CHEVALIER – Retraitée – Compétences : Epidémiologie ; également membre du CES « caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence ».

Mme Carole DUPLAINE – Toxicologue (Sud Loire santé au travail) habilitée intervenant en prévention des risques professionnels (IPRP) - Compétences : toxicologie ; a démissionné le 13/09/2016.

Mme Perrine HOET – Professeur à l'université catholique de Louvain – Compétences : médecine, toxicologie industrielle.

Mme Yuriko IWATSUBO – Médecin épidémiologiste (InVS) – Compétences : épidémiologie des risques professionnels, médecine.

Mme Anne MAITRE – Professeur des universités – praticien hospitalier (PU-PH) (CHU Grenoble) ; Responsable de l'équipe « Environnement et prédiction de la santé des populations » (faculté de médecine de Grenoble) – Compétences : médecine, toxicologie, IBE, métrologie des polluants, hygiène industrielle.

M. Fabrizio PARISELLI – Toxicologue (CNRS) - Compétences : toxicologie ; également membre du CES « Substances chimiques visées par les règlements REACH et CLP ».

Mme Florence PILLIERE – Conseiller médical en toxicologie (INRS) – Compétences : médecine du travail, toxicologie, IBE.

M. Frank RIVIERE – Médecin du travail (Service de santé des armées) – Compétences : médecine du travail, toxicologie.

M. Davy ROUSSET : Responsable du laboratoire d'analyse inorganique et de caractérisation des aérosols (INRS) – Compétences : métrologie des polluants dans l'air des lieux de travail, chimie inorganique.

M. David VERNEZ – Directeur de l'Institut universitaire romand de santé au travail (IST); Professeur associé à l'Université de Lausanne – Compétences : Hygiène industrielle.

M. Raymond VINCENT – Retraité -) Compétences : chimiste, métrologie des polluants.

M. Adolf VYSKOCIL – Professeur associé à l'université de Montréal – Compétences : toxicologie, IBE, hygiène industrielle.

Les travaux, objets du présent rapport ont été adoptés par le CES suivant :

COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ « VALEURS SANITAIRES DE RÉFÉRENCE » (CES VSR) (2017-2020)

Président

M. Fabrice MICHIELS – Médecin du travail / toxicologue à l'Association Interentreprises pour la Santé au Travail 19 – Compétences : Médecine du travail, toxicologie

Membres

M. Marc BARIL – Professeur associé à l'Université de Montréal – Compétences : Chimiste toxicologue, hygiène industrielle

M. Stéphane BINET – Pharmacien toxicologue à la direction scientifique à l'INRS – Compétences : toxicologie générale et industrielle

Mme Michèle BISSON – Responsable d'étude à l'INERIS – Compétences : Pharmacien toxicologue, toxicologie générale

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

Mme Fatiha EL-GHISSASSI – Scientifique, Section des Monographies du CIRC (IMO) Centre International de Recherche sur le Cancer - Compétences : biochimie spécialiste en cancérogénèse et génotoxicité

Mme Mounia EL-YAMANI – Responsable d'unité à Santé publique France – Compétences : biochimie, toxicologie

M. Claude EMOND – Professeur adjoint de clinique à l'Université de Montréal – Compétences : Toxicologie, modèle PBPK, toxicocinétique, nanotoxicologie, perturbateurs endocriniens

M. Rex FITZGERALD – Expert en toxicologie réglementaire au Centre Suisse de Toxicologie Humaine Appliquée - Compétences : toxicologie de la reproduction, neurotoxicité du développement, évaluation des risques humains

M. Robert GARNIER – Médecin toxicologue, Centre antipoison de Paris - Compétences : Toxicologie médicale, médecine du travail

Mme Perrine HOET – Professeur à l'Université Catholique de Louvain. IREC – Compétences : médecine, toxicologie industrielle et environnementale

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

Mme Cécile KAIRO – Évaluateur de risques sanitaires à Santé publique France - Compétences : Docteur en pharmacie spécialisé en environnement, toxicologie générale et évaluation des risques

Mme Laila LAKHAL – Ingénieur INRA unité Toxalim - Compétences : Toxicologie, métabolisme, perturbateurs endocriniens

M. Frédéric LIRUSSI – Maître de Conférences des Universités– Praticien Hospitalier (MCU-PH) à l'UFR des Sciences de Santé & CHU de Dijon - Compétences : Toxicologie Clinique, Toxicologie analytique, Immunité Innée, Reprotoxicité

Mme Anne MAITRE – Professeur des Universités – Praticien Hospitalier (PU-PH) au Laboratoire de Toxicologie Professionnelle et Environnementale, CHU de Grenoble ; Responsable de l'équipe « Environnement et prédiction de la santé des populations », Laboratoire TIMC, Université Grenoble Alpes – Compétences : médecine, toxicologie, IBE, métrologie des polluants, hygiène industrielle

Mme Florence PILLIERE – Conseiller médical en toxicologie à l'INRS – Compétences : médecine du travail, toxicologie, IBE

Mme Anne PLATEL – Maître de conférences à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille – Laboratoire de Toxicologie Génétique, Institut Pasteur de Lille - Compétences : Toxicologie, Génotoxicité, QSAR

M. Henri SCHROEDER – Enseignant chercheur à la Faculté des Sciences et Technologies de l'Université de Lorraine à Vandoeuvre-les-Nancy – Laboratoire CALBINOTOX, EA 7488 - Pharmacien neurobiologiste - Compétences : Neurotoxicité, polluants environne taux, 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. Jérôme THIREAU – Chargé de recherche au CNRS - Compétences : Docteur es science, physiologie animale, biologie cellulaire, cardiotoxicité

M. Claude VIAU – Professeur associé à l'université de Montréal – Compétences : Toxicologie, IBE, hygiène industrielle, métrologie des polluants

M. Raymond VINCENT - Retraité (anciennement Chargé de mission à la Direction Déléguée aux Applications (INRS)) - Compétences : chimie, métrologie des polluants, évaluation des risques professionnels

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

Mme Aurélie MATHIEU-HUART

Mme Fatoumata SISSOKO

Mme Dominique BRUNET

Contribution scientifique

Mme Pauline GUILLOU

Mme Amandine PAILLAT

Secrétariat administratif

Mme Séverine BOIX-PETRE

SOMMAIRE

Présentation des intervenants	3
Expertise collective : synthèse de l'argumentaire et conclusions	12
Sigles et abréviations	22
Liste des tableaux	25
Liste des figures	25
Préambule	26
Partie A – Rapport d'évaluation des effets sur la santé.....	28
1 Informations générales.....	29
1.1 Identification	29
1.2 Propriétés physico-chimiques	29
1.3 Utilisations professionnelles	30
2 Résumé de la synthèse du SCOEL	31
3 Cinétique et métabolisme	32
3.1 Absorption	32
3.1.1 Inhalation	32
3.1.2 Ingestion.....	33
3.1.3 Contact cutané.....	33
3.2 Distribution	35
3.2.1 Inhalation	35
3.2.2 Ingestion.....	36
3.2.3 Contact cutané.....	36
3.3 Métabolisation	36
3.4 Excrétion	37
3.4.1 Inhalation	37
3.4.2 Ingestion.....	38
3.4.3 Contact cutané.....	38
3.5 Modèle PBPK	38
4 Toxicité générale.....	40
4.1 Toxicité aiguë	40
4.1.1 Toxicité chez l'Homme.....	40
4.1.2 Toxicité chez l'animal.....	40
4.1.2.1 Exposition par inhalation	40
4.1.2.2 Exposition par voie orale	40
4.1.2.3 Exposition par contact cutané	41
4.2 Irritation	41
4.2.1 Toxicité chez l'Homme.....	41

4.2.2	Toxicité chez l'animal.....	42
4.2.2.1	Irritation respiratoire.....	42
4.2.2.2	Irritation cutanée.....	42
4.2.2.3	Irritation oculaire.....	42
4.3	Sensibilisation.....	43
4.4	Toxicité subchronique et chronique.....	44
4.4.2.1	Effets respiratoires.....	48
4.4.2.2	Effets hématologiques/immunologiques.....	50
4.4.2.3	Effets hépatiques.....	52
4.5	Génotoxicité.....	53
4.6	Cancérogénicité.....	53
4.7	Toxicité sur la reproduction et le développement.....	55
4.8	Mécanismes d'action.....	56
4.8.1	Effets hépatiques.....	56
4.8.2	Cancérogénicité.....	57
5	Construction des VLEP et recommandations.....	61
5.1	Construction de la VLCT.....	62
5.2	Construction de la VLEP-8h.....	62
5.3	Mention « peau ».....	62
5.4	Mention « bruit ».....	62
6	Conclusions.....	63
7	Bibliographie.....	64
Partie B – Rapport d'évaluation des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur les lieux de travail..... 67		
1	Présentation et discussion des méthodes de mesure du D5 dans l'air des lieux de travail.....	68
1.1	Recensement des méthodes de mesure.....	68
1.2	Évaluation des méthodes de mesures.....	69
1.2.1	Évaluation détaillée des méthodes classées en catégorie 1A et 1B.....	71
1.2.2	Évaluation détaillée des méthodes classées en catégorie 2.....	71
1.2.3	Explication de la classification des méthodes classées en catégorie 3.....	71
1.2.3.1	Méthode n°1 : Prélèvement actif sur tube renfermant la résine Amberlite XAD-2, extraction par désorption solvant et analyse GC/FID.....	72
1.2.3.2	Méthode n° 2: Prélèvement passif à l'aide d'un badge disque, support adsorbant charbon actif, extraction par désorption solvant et analyse GC/FID.....	72
2	Conclusions et recommandations.....	73
3	Bibliographie.....	74
3.1	Publications.....	74
3.2	Normes et méthodes.....	74

ANNEXES 76

Annexe 1 - Annexe de la partie B - Support technique : présentation détaillée des méthodes de mesure dans l'air des lieux de travail 77

Annexe 2 - Consultation publique 79

Annexe 3 - Suivi des actualisations du rapport 80

Expertise collective : synthèse de l'argumentaire et conclusions

Relatives à « l'expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel »

Portant sur l'évaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour le décaméthylcyclopentasiloxane (D5)

Ce document synthétise les travaux des comités d'experts spécialisés « valeurs sanitaires de référence » (CES VSR), « Caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence » et « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » (CES VLEP) et du groupe de travail « métrologie ».

Présentation de la question posée

L'Anses a été saisie le 3 février 2012 par la direction générale du travail afin de mener les travaux d'expertise nécessaires à la fixation de valeurs limites d'exposition professionnelle pour le décaméthylcyclopentasiloxane (D5).

La France ne dispose à ce jour d'aucune valeur limite d'exposition professionnelle pour le D5.

La direction générale du travail a demandé à l'Anses d'évaluer cette substance et de proposer des valeurs d'exposition en milieu professionnel basées sur des considérations sanitaires.

Contexte scientifique

Le dispositif français d'établissement des VLEP comporte trois phases clairement distinctes :

- une phase d'expertise scientifique indépendante (seule phase confiée à l'agence) ;
- une phase d'établissement d'un projet réglementaire de valeur limite contraignante ou indicative par le ministère chargé du travail ;
- une phase de concertation sociale lors de la présentation du projet réglementaire au sein du Conseil d'Orientation sur les Conditions de Travail (COCT). L'objectif de cette phase étant de discuter de l'effectivité des valeurs limites et de déterminer d'éventuels délais d'application, en fonction de problèmes de faisabilité technico-économique.

L'organisation de la phase d'expertise scientifique nécessaire à la fixation des valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) a été confiée à l'Afsset dans le cadre du plan santé au travail 2005-2009 (PST), puis à l'Anses suite à la fusion de l'Afsset et de l'Afssa en 2010.

Les VLEP telles que recommandées par le CES sont des niveaux de concentration en polluants dans l'atmosphère des lieux de travail à ne pas dépasser sur une période de référence déterminée et en deçà desquels le risque d'altération de la santé est négligeable. Même si des modifications physiologiques réversibles sont parfois tolérées, aucune atteinte organique ou fonctionnelle de caractère irréversible ou prolongée n'est admise à ce niveau d'exposition pour la grande majorité des travailleurs. Ces niveaux de concentration sont déterminés en considérant que la population exposée (les travailleurs) est une population qui ne comprend ni enfants ni personnes âgées.

Ces niveaux de concentrations sont déterminés par les experts du CES à partir des informations disponibles dans des études épidémiologiques, cliniques, de toxicologie animale, etc. L'identification de ces concentrations sécuritaires pour la santé humaine nécessitent généralement d'appliquer des facteurs d'ajustement aux valeurs identifiées directement par les études. Ces facteurs permettent de prendre en compte un certain nombre d'éléments d'incertitude inhérents à la démarche d'extrapolation conduite dans le cadre d'une évaluation des effets sanitaires des substances chimiques sur l'Homme.

Trois types de valeurs sont recommandées par le CES :

- valeur limite d'exposition 8 heures : il s'agit de la limite de la moyenne pondérée en fonction du temps de la concentration atmosphérique d'un agent chimique dans la zone de respiration d'un travailleur au cours d'un poste de 8 heures. Dans l'état actuel des connaissances scientifiques (en toxicologie, médecine, épidémiologie, etc.), la VLEP-8h est censée protégée d'effets sur la santé à moyen et long termes, les travailleurs exposés régulièrement et pendant la durée d'une vie de travail à l'agent chimique considéré ;
- valeur limite d'exposition à court terme (VLCT) : il s'agit de la limite de la moyenne pondérée en fonction du temps de la concentration atmosphérique d'un agent chimique dans la zone de respiration d'un travailleurs sur une période de référence de 15 minutes pendant le pic d'exposition quelle que soit sa durée. Elle vise à protéger les travailleurs des effets néfastes sur la santé (effets toxiques immédiats ou à court terme, tels que des phénomènes d'irritation), dus à des pics d'exposition ;
- valeur plafond : il s'agit de la limite de la concentration atmosphérique d'un agent chimique dans la zone de respiration d'un travailleur, qui ne doit être dépassée à aucun moment de la période de travail. Cette valeur est appliquée aux substances reconnues comme irritant fort ou corrosif ou pouvant causer un effet grave potentiellement irréversible, à très court terme.

Ces trois types de valeurs sont exprimés :

- soit en mg.m^{-3} , c'est-à-dire en milligrammes d'agent chimique par mètre cube d'air et en ppm (parties par million), c'est-à-dire en centimètres cube d'agent chimique par mètre cube d'air, pour les gaz et les vapeurs ;
- soit en mg.m^{-3} uniquement, pour les aérosols liquides et solides ;
- soit en f.cm^{-3} , c'est-à-dire en fibres par cm^3 pour les matériaux fibreux.

La valeur de la VLEP-8h peut être dépassée sur de courtes périodes pendant la journée de travail à condition toutefois :

- que la moyenne pondérée des valeurs sur l'ensemble de la journée de travail ne soit pas dépassée ;
- de ne pas dépasser la valeur de la VLCT si elle existe.

En plus des VLEP, le CES évalue la nécessité d'attribuer ou non une mention « peau », lorsqu'une pénétration cutanée significative a été identifiée (Anses, 2017). Cette mention indique la nécessité de prendre en compte la voie d'exposition cutanée dans l'évaluation de l'exposition et, le cas échéant, de mettre en œuvre des mesures de prévention appropriées (telles que le port de gants de protection). En effet, la pénétration cutanée des substances n'est pas prise en compte pour la détermination des niveaux de valeurs limites atmosphériques et peut donc potentiellement entraîner des effets sanitaires indépendamment du respect de ces dernières.

Le CES évalue également la nécessité d'attribuer ou non une mention « bruit » signalant un risque d'atteinte auditive en cas de co-exposition au bruit et à la substance en dessous des limites d'exposition recommandées afin que les préventeurs mettent en place des mesures appropriées (collective, individuelle et médicale).

Le CES évalue également les méthodes de référence applicables pour la mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail. La qualité de ces méthodes et leur applicabilité à la mesure des expositions aux fins de comparaison à une VLEP ont été évaluées notamment sur leur conformité aux exigences de performance de la NF-EN 482 et de leur niveau de validation.

Organisation de l'expertise

L'Anses a confié au comité d'experts spécialisé (CES) « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » (CES VLEP) l'instruction de cette saisine. L'Agence a également mandaté le CES « Caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence » (CES Substances) pour l'évaluation des effets sur la santé et le groupe de travail « métrologie » pour l'évaluation des méthodes de mesures atmosphériques dans les lieux de travail.

Les travaux d'expertise ont été soumis régulièrement au CES tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques.

Le rapport produit tient compte des observations et éléments complémentaires transmis par les membres du CES.

Ces travaux d'expertise sont ainsi issus d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires. Ils ont été réalisés dans le respect de la norme NF X 50-110 « qualité en expertise ».

Prévention des risques de conflits d'intérêts

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 rendues publiques *via* le site internet de l'Anses (www.anses.fr).

Description de la méthode

Pour l'évaluation des effets sur la santé :

Un rapport de synthèse a été élaboré par l'Anses et soumis aux CES Substances et VLEP qui l'ont commenté et complété.

Le rapport de synthèse est issu d'éléments bibliographiques prenant en compte la littérature scientifique parue sur cette substance jusqu'en 2016. La recherche bibliographique a été effectuée dans les bases de données suivantes : Medline, Toxline, HSDB, ToxNet (CCRIS, GENE-TOX, IRIS), ScienceDirect, Scopus, ECHA, ainsi qu'en consultant les rapports disponibles, notamment celui du SCCS¹ de 2015 (« opinion on decamethylcyclopentasiloxane (cyclopentasiloxane, D5) in cosmetic products »).

Pour l'évaluation des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail :

¹ SCCS : Scientific Committee on Consumer Safety

Un rapport de synthèse a été élaboré par le GT « métrologie » et soumis au CES VLEP qui l'a commenté.

Le rapport de synthèse présente les différents protocoles de mesure du D5 dans l'air des lieux de travail recensés et regroupés en fonction des méthodes mises en œuvre. Ces dernières ont ensuite été évaluées et classées au regard des exigences de performances indiquées notamment dans la norme NF EN 482 : « Atmosphère des lieux de travail – Exigences générales concernant les performances des modes opératoires de mesurage des agents chimiques » et des critères de décision détaillés dans le rapport méthodologie (Anses, 2017).

La liste des principales sources consultées est précisée dans le rapport méthodologie (Anses, 2017).

Le classement de ces méthodes est réalisé selon la manière suivante :

- catégorie 1A : la méthode est reconnue et validée (l'ensemble des critères de performance de la norme NF EN 482 sont satisfaits) ;
- catégorie 1B : la méthode est partiellement validée (les critères essentiels de performance de la norme NF EN 482 sont satisfaits) ;
- catégorie 2 : la méthode est indicative (des critères essentiels de validation ne sont pas suffisamment explicités) ;
- catégorie 3 : la méthode n'est pas recommandée (des critères essentiels de validation sont absents ou inappropriés).

Une étude comparative et détaillée des méthodes classées en catégorie 1A, 1B et 2 est réalisée au regard des différentes données de validation et de la faisabilité technique, de manière à recommander la ou les méthodes les plus appropriées pour la mesure des concentrations aux fins de comparaison aux VLEP.

Le rapport ainsi que la synthèse et les conclusions de l'expertise collective ont été adoptées par le CES « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » le 15 mai 2017.

Ce rapport et les conclusions ont fait l'objet d'une consultation publique du 22/11/2017 au 22/01/2018. Les personnes ou organismes ayant contribué à la consultation publique sont listés en annexe. Les commentaires reçus ont été examinés et discutés par le CES VSR qui a adopté cette version finalisée le 03/05/2018.

Résultat de l'expertise collective concernant les effets sur la santé

Concernant les références bibliographiques du D5, de nombreuses données mentionnées dans ce document sont retrouvées dans l'avis du Comité Scientifique pour la Sécurité des Consommateurs sur le D5 (SCCS, 2015) et sur le site internet de l'Agence Européenne des Produits Chimiques (ECHA) (données d'enregistrement publiques), et font référence à des études non publiées dans la littérature scientifique.

Données de toxicocinétique

Absorption

Par inhalation, l'absorption est faible, d'environ 14% chez l'Homme (ECHA, 2015 ; SCCS, 2015), et de 1 à 2% chez l'animal (Tobin *et al.*, 2008).

Au vu des usages du D5, l'exposition par la voie orale est *a priori* peu probable chez l'Homme. Il a été mis en évidence chez l'animal que l'absorption orale du D5 dépend du véhicule utilisé : entre 10 et 25% selon que le D5 soit seul, dilué dans de l'huile de maïs ou dans un fluide de siméthicone (ECHA, 2015 ; SCCS, 2015).

Enfin, l'absorption cutanée du D5 est faible, de 0,02 à 1,5% selon les études réalisées (chez l'Homme, *in vivo*, ou *in vitro*) (ECHA, 2015 ; SCCS, 2015). Les autorités canadiennes ont retenu la valeur de 0,17% de résorption cutanée, basée sur la publication de Jovanovic *et al.*, 2008 (Santé Canada, 2008). Le SCCS a quant à lui choisi de se baser sur l'étude *in vitro* sur peau humaine, retenant après correction une résorption de 0,06% (SCCS, 2015).

Distribution

Dans une étude par inhalation sur des rats, il a été observé que le D5 est rapidement distribué dans tout l'organisme avec un profil similaire pour les deux sexes. La concentration maximale dans la plupart des tissus est atteinte dans les 3 premières heures suivant l'exposition, l'exception étant le tissu adipeux, où la concentration reste plutôt stable dans les 168 heures suivant l'exposition (Tobin *et al.* 2008).

Dans une étude non publiée une autoradiographie du corps entier a été réalisée sur les rats exposés à du D5 radiomarqué administré dans de l'huile de maïs. Elle a montré que la radioactivité était présente dans l'organisme entier et distribuée dans les organes majeurs, notamment la moelle osseuse, le foie, les reins et le tissu adipeux (ECHA, 2015 ; SCCS, 2015).

Après une exposition de rats par voie cutanée à du D5 radio-marqué, aucune radioactivité n'a été retrouvée dans le sang des animaux, et seules des traces de radioactivité sont retrouvées dans certains tissus (ECHA, 2015 ; SCCS, 2015).

Métabolisation

Suite à une étude par inhalation, deux métabolites majeurs, le méthylsilanetriol et le diméthylsilanediol, et 5 métabolites mineurs ont été identifiés dans les urines des animaux testés, alors que le D5 n'a lui pas été détecté. Dans les fèces, 2 composés ont été observés, le D5 et très probablement, le D5 hydroxylé (Tobin *et al.* 2008).

La métabolisation semble similaire après une exposition par voie orale, avec la totalité de la radioactivité retrouvée dans les urines attribuée à des métabolites polaires, et une majorité de radioactivité dans les fèces attribuée au D5 (ECHA, 2015 ; SCCS, 2015).

La nature des métabolites identifiés, et notamment la présence de méthylsilanetriol indique qu'une déméthylation semble entrer en jeu dans le métabolisme du D5 (Varaprath *et al.* 2003).

Excrétion

Chez l'Homme, les concentrations plasmatiques en D5 atteignent leur maximum immédiatement suivant une exposition par inhalation 1 heure à 10 ppm (52 ng/g de plasma), puis reviennent à un niveau basal dans les 24h. De plus, plus de 75% du D5 sont éliminés dans les 6 heures, indiquant une excrétion rapide du composé (ECHA, 2015 ; SCCS, 2015).

Chez l'animal, suite à une exposition par inhalation, le D5 serait excrété principalement dans l'air expiré. L'excrétion du composé a lieu dans des proportions similaires dans les urines et les fèces. La majorité de la radioactivité est éliminée dans les 24 heures suivant l'exposition. Il n'y a pas de différence significative identifiée entre les mâles et les femelles, ou selon le type d'exposition (unique, répétée...) (Tobin *et al.* 2008 ; ECHA, 2015 ; SCCS, 2015).

Par voie orale, dans une étude chez des rats (ECHA, 2015 ; SCCS, 2015), la majorité de la radioactivité administrée était excrétée dans les fèces, quel que soit le véhicule utilisé ou le sexe de l'animal (>80% de la dose administrée). Les autres voies d'élimination principales sont les urines et l'air expiré qui représentent respectivement plus de 4 et 10% de la dose administrée.

Au regard des très faibles niveaux d'absorption, l'excrétion est difficile à estimer pour la voie cutanée, chez l'Homme comme chez l'animal.

Données de toxicité

Toxicité aiguë

Données chez l'Homme

Des volontaires exposés à 10 ppm de D5 pendant 1 heure n'ont présenté aucun symptôme (ECHA, 2015 ; SCCS, 2015).

Données chez l'animal

Le D5 est très peu toxique suite à une exposition aiguë, quelle que soit la voie d'exposition. En effet, parmi les 8 études disponibles, mis à part une étude par inhalation déterminant une CL₅₀ de 8670 mg.m⁻³ (après une exposition 4 heures de rats F344 à des concentrations de 4620 à 15370 mg.m⁻³), aucune autre étude n'a montré de mortalité chez les animaux, à des concentrations parfois très élevées (ECHA, 2015 ; SCCS, 2015).

Irritation et sensibilisation

Aucune donnée n'est disponible pour évaluer le potentiel sensibilisant respiratoire du D5, chez l'Homme comme chez l'animal.

Données chez l'Homme

Un Human Repeated Insult Patch Test (HRIPT), a permis de mettre en évidence que le D5 n'est pas irritant ou sensibilisant cutané chez l'Homme (ECHA, 2015 ; SCCS, 2015).

Données chez l'animal

Le D5 n'a pas montré de potentiel irritant ou sensibilisant cutané dans les différents tests réalisés. Il serait par contre, avec 2 tests de Draize (sur 4 réalisés) légèrement positifs, un irritant oculaire léger (ECHA, 2015 ; SCCS, 2015).

Toxicité subchronique et chronique

Données chez l'Homme

Il n'existe actuellement pas de données sur les effets à long terme du D5 chez l'Homme.

Données chez l'animal

- Effets hépatiques

Les effets sur le foie sont les effets les plus fréquemment observés dans le panel d'études réalisées sur le D5. En effet, dans toutes les études de toxicité répétée (par voie orale et par inhalation), il peut être observé au minimum une augmentation du poids du foie. Cette augmentation du poids du foie est notamment associée à un doublement des γ -GT chez les femelles dans l'étude subchronique par inhalation chez des rats de Burns-Naas *et al.* (1998b).

- Effets respiratoires

Différents effets sont observés sur la sphère respiratoire.

Une minéralisation vasculaire pulmonaire est observée dès 30 ppm dans une étude 2-génération par inhalation réalisée sur des rats (Siddiqui *et al.*, 2007), sans démontrer de relation dose réponse. Il est probable que ce qui est nommé ici comme minéralisation soit en fait une calcification.

Toujours dans l'étude 2-génération de Siddiqui *et al.* (2007), une augmentation statistiquement significative de l'incidence des histiocytoses alvéolaires minimales chez les femelles F0 et F1 à 160 ppm a été observée.

Enfin, l'inflammation pulmonaire est également un effet constant rapporté dans les études par toxicité répétée par inhalation disponibles sur le D5, avec notamment une accumulation de macrophages alvéolaires. Cet effet est principalement observé à de fortes doses (à partir de 160 ppm), excepté dans l'étude subchronique de Burns-Naas *et al.* (1998b).

Génotoxicité

Le D5 n'a pas montré de potentiel génotoxique dans les différents essais réalisés, *in vitro* (Test d'Ames, aberration chromosomique, essai de mutation génique sur cellules de mammifères) ou *in vivo* (Essai du micronoyau sur érythrocytes, Synthèse d'ADN non programmée sur hépatocytes) (ECHA, 2015 ; SCCS, 2015).

Cancérogénicité

Données chez l'Homme

Aucune donnée n'est disponible concernant la cancérogénicité chez l'Homme.

Données chez l'animal

Concernant la cancérogénicité, des adénocarcinomes de l'endomètre utérin ont été observés dans l'étude de toxicité chronique ayant exposé des rats par inhalation à 0, 10, 40, 160 ppm. Malgré la significativité statistique à la plus haute dose, aucune relation dose-réponse n'apparaît, ce qui ne permet pas de pouvoir affirmer que cet effet est la conséquence de l'exposition au D5. De plus, le mécanisme d'action n'est pas complètement élucidé. Il ne peut pas être exclu que leur apparition soit un effet lié au vieillissement des rats, notamment au regard de l'incidence chez les témoins historiques (Jean *et al.*, 2016).

Toxicité sur la reproduction et le développement

Données chez l'Homme

Aucune donnée n'est disponible chez l'Homme concernant les effets sur le développement ou la reproduction.

Données chez l'animal

Une seule étude 2-génération est disponible pour le D5, réalisée sur des rats, par inhalation à 30, 70 et 160 ppm. Elle ne démontre pas de potentiel toxique pour la reproduction et le développement (Siddiqui *et al.*, 2007).

Construction des VLEP

Plusieurs effets sont observés dans les études animales par exposition répétée réalisées avec le D5 :

Toxicité hépatique : Selon l'US EPA (2002), un doublement des γ -GT tel qu'observé dans l'étude subchronique par inhalation chez des rats de Burns-Naas *et al.* (1998b) est suffisant pour signer la toxicité d'un composé sur le foie. Cependant, le manque de reproductibilité de cette augmentation de γ -GT et le fait que cet effet ne soit pas associé à d'autres modifications de paramètres biochimiques ou histopathologiques dans cette même étude serait en faveur d'un effet adaptatif du foie, et non d'une toxicité.

Minéralisation vasculaire pulmonaire : L'information tenue sur cet effet tel que décrit dans l'étude de Siddiqui *et al.* (2007), ainsi que l'absence de relation dose-réponse ne permettent pas de le retenir comme critère d'évaluation de la toxicité.

Histiocytose alvéolaire : L'histiocytose alvéolaire est une infiltration du tissu pulmonaire par des cellules de la lignée monocyte-macrophage. Chez l'animal, selon Élies (thèse 2009), elle est rapportée dans des études de cancérogénèse dans lesquelles la souris C57BL/6 est le modèle utilisé. Selon Boorman (1990) et Mohr (1992) on retrouve de l'histiocytose chez le rat Fischer dans les études chroniques. De façon générale, l'étiologie de l'histiocytose est non précisée. L'information tenue sur cet effet tel que décrit dans l'étude, dont l'absence de relation dose-réponse, ne permet pas de le retenir comme critère d'évaluation de la toxicité.

Inflammation pulmonaire : Malgré la prépondérance de cet effet, les relations dose-réponse sont difficiles à établir dans les études disponibles. Les effets inflammatoires sont en effet principalement observés à de fortes doses, pour lesquelles les animaux ne seraient plus exposés

seulement à des vapeurs, mais également à des aérosols. Il est alors possible que cette inflammation soit la réaction physiologique de l'organisme à l'entrée d'un corps étranger et ne soit donc pas spécifique au D5. Une seule étude, celle de Burns-Naas *et al.* (1998b), rapporte une augmentation de ce phénomène inflammatoire à des concentrations auxquelles le D5 est encore sous forme vapeur et ce, sans en avoir fait d'analyse pour évaluer la significativité statistique des résultats, ce qui ne permet pas de retenir cet effet comme critère d'évaluation de la toxicité.

VLCT-15min

De l'analyse de l'ensemble des études disponibles sur le D5, il ressort que tous les effets évalués sont difficilement exploitables. Il apparaît que le D5 est une substance peu toxique. Les effets sont principalement observés à partir de la concentration limite phase vapeur/aérosols, c'est-à-dire à partir de 160 ppm (selon ce qui est indiqué par les auteurs dans les différentes études sur la substance). Au regard de la nature de ces effets (inflammation pulmonaire notamment), ceux-ci semblent liés à la présence des particules liquides.

En conséquence, le CES a fait le choix de baser la VLCT-15 min du D5 sur les concentrations à partir desquelles des particules ont été observées dans les études réalisées, soit **2500 mg.m⁻³**. Compte tenu du caractère physico-chimique du choix de ce point de départ, aucun facteur d'ajustement n'est nécessaire.

Le CES recommande une VLCT-15min de 2500 mg.m⁻³.

VLEP-8h

Compte tenu de l'absence d'effet systémique pertinent par inhalation et de la nature du point de départ retenu pour la VLCT-15 min (effet irritant associé au changement de phase vapeur/aérosol), une VLEP-8h n'est pas jugée nécessaire pour ce composé.

Mention « peau »

L'absorption cutanée du D5 apparaissant très faible (allant de 0,02 à 1,5% selon les études) et en l'absence de données quantitatives supplémentaires, l'attribution de la mention « peau » n'apparaît pas nécessaire pour le D5.

Mention « bruit »

Aucune étude disponible ne suggère d'effet ototoxique du D5. En conséquence, la mention « bruit » n'est pas attribuée.

Résultat de l'expertise collective concernant les méthodes de mesure atmosphériques dans les lieux de travail

Évaluation des méthodes de mesure du D5 dans l'air des lieux de travail.

Deux méthodes de mesure du D5 dans l'air des lieux de travail ont été recensées et évaluées (Cf. Tableau 1).

Tableau 1 : Méthodes de mesure du D5 dans l'air des lieux de travail

Méthode	Protocole	Catégorie
---------	-----------	-----------

N°	Descriptif	Air des lieux de travail	réglementaire VLCT-15min et suivi des expositions court terme
1	Prélèvement actif sur tube contenant une résine Amberlite XAD-2 Désorption solvant, analyse par chromatographie gazeuse avec détection par ionisation de flamme	NF ISO 16200-1 (2001) NF X43-267 (2014) Métropol M19 (2007)	3
2	Prélèvement passif sur badge disque SKC N° 575-001, charbon actif, désorption solvant, analyse par chromatographie gazeuse avec détection par ionisation de flamme	ISO 16200-2 (2000)	3

Des données complémentaires de validation relatives à la méthode 2 ont été recensées dans le rapport de validation de l'échantillonneur SKC publié sur le site du fabricant et évaluées (SKC 2014).

Les données relatives au domaine de validation et limites de quantification des deux méthodes au regard de la VLCT-15min pour la phase gazeuse sont présentées dans la figure suivante :

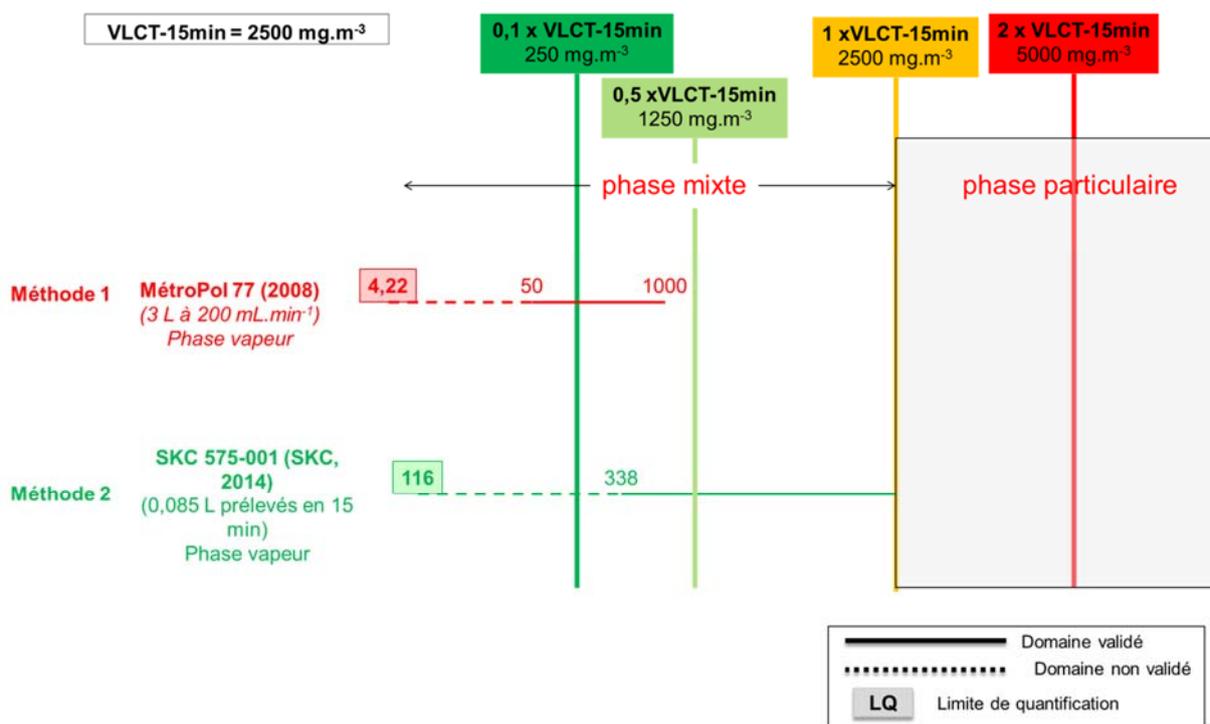


Figure 1 : Domaine de validité et limite de quantification des deux méthodes comparés au domaine 0,1 à 2 fois la VLCT-15min proposée par le CES

L'exposition à la phase particulaire est prépondérante du fait de la faible volatilité à température ambiante du D5, des diverses utilisations dans des formulations d'huiles, de détergents, d'anti-moussant ou d'imperméabilisant et de la mise en œuvre de certains procédés telle la nébulisation.

De plus, la VLCT-15min correspond à la pression de vapeur saturante du D5 à 20°C sous 1013 hPa soit 2500 mg.m⁻³. A partir de cette concentration, l'atmosphère se charge de particules issues de la condensation du D5.

Dans ce contexte, et compte tenu des propriétés physico-chimiques du D5, le dispositif de prélèvement doit être impérativement adapté à la collecte conjointe des vapeurs et des particules (fraction inhalable) de D5.

Les deux méthodes recensées ne s'adressent qu'à la forme gazeuse du polluant et ne permettent pas d'évaluer l'éventuelle présence du D5 en phase mixte.

Par ailleurs, les données sur l'incertitude élargie de la méthode 1 ne sont pas disponibles. Aucune publication ou rapport complémentaire n'a été trouvé pour renseigner la méthode 1 au regard de ces critères manquants.

Les deux méthodes sont donc classées en catégorie 3 pour le contrôle de la VLCT-15min recommandée et le suivi des expositions court-terme.

Conclusions et recommandations

Les deux méthodes recensées et évaluées sont classées en catégorie 3 car elles ne permettent pas d'évaluer l'exposition au D5 présent sous forme de phase mixte et ne répondent pas aux exigences de la norme NF EN 482 pour le suivi de la VLCT-15min.

Conclusions de l'expertise collective

Sur la base des données actuellement disponibles pour le D5, le CES recommande de fixer une VLCT-15min de 2500 mg.m⁻³ mais pas de VLEP-8h.

Le CES ne recommande pas de mention « peau ».

Le CES ne recommande pas de mention « bruit ».

Concernant les méthodes de mesures du D5 dans l'air des lieux de travail, aucune des méthodes évaluées ne peut être recommandée pour le suivi de la VLCT-15 min. Le CES conseille la mise au point et la validation d'une méthode de mesure permettant de prélever conjointement la fraction inhalable et les vapeurs de la substance aux fins de comparaison à la VLCT-15min proposée par le CES².

²Il est à noter qu'une méthode de mesure du D5 en phase mixte est actuellement en cours de développement et de validation par l'INRS (Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles).

Rapport d'expertise collective

Sigles et abréviations

ACGIH : American Conference of Governmental Industrial Hygienists

AGS : Ausschuss für Gefahrstoffe

Anses : Agence nationale de sécurité sanitaire, alimentation, environnement, travail

ATSDR : Agency for Toxic Substances and Disease Registry

BIA : Berufsgenossenschaftliches Institut für Arbeitsschutz

BMD : Benchmark Dose

BMDL : Limite inférieure de l'intervalle de confiance de la benchmark dose

BMR : Benchmark Response

BPL : Bonnes Pratiques de Laboratoire

CAS : Chemical Abstracts Service

CES : Comité d'Experts Spécialisés

CL₅₀ : concentration létale 50

COCT : Conseil d'Orientation sur les Conditions de Travail

CLHP-SM : chromatographie liquide haute performance avec détection par spectrométrie de masse

DFG : Deutsche Forschungsgemeinschaft

ECHA : European Chemicals Agency (Agence européenne des produits chimiques)

EINECS : European INventory of Existing Commercial chemical Substances

EROD : 7-éthoxyrésorufine O-dééthylase microsomale

ERS : Evaluation de Risques Sanitaires

FA : facteur d'ajustement³

GD : Gestation Day (jour de gestation)

GT : Groupe de Travail

HEC : Human Equivalent Concentration (Concentration équivalente humaine)

HRIPT : Human Repeated Insult Patch Test

IFA : Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung

INRS : Institut National de Recherche et de Sécurité

IRSST : Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail

ISO : International Standard Organization

LH : Luteinizing Hormone (Hormone Lutéinisante)

LOAEL : Lowest Observed Adverse Effect Level (dose minimale entraînant un effet néfaste observé)

LOD : Limit Of Detection (limite de détection)

LOQ : Limit Of Quantification (limite de quantification)

LSC : Liquid Scintillation Counting

MDHS : Methods for the Determination of Hazardous Substances (méthodes définies par le HSE)

MRL : Minimal Risk Level

NIOSH : National Institute for Occupational Safety and Health

NMAM : NIOSH manual of analytical methods

³ Le terme « facteurs d'ajustement » peut également être retrouvé sous le terme facteurs de sécurité ou facteurs d'incertitude, ou facteur d'évaluation selon le domaine d'expertise. Ces différents termes peuvent être employés indifféremment dans d'autres documents de l'Anses. Ils recouvrent à la fois l'incertitude et la variabilité inhérente à l'extrapolation des données lors de l'élaboration de valeur de référence.

NOAEL : No Observed Adverse Effect Level (dose maximale sans effet néfaste observé)
NTP : National Toxicology Program
OEHHA : Office of Environmental Health Hazard Assessment (Californie - États-Unis)
OSHA : Occupational Safety and Health Administration
Pa : pascal (unité)
PM : poids moléculaire
ppm : parties par millions
OCDE : Organisation de Coopération et de Développement Économiques
PROD : 7-pentoxyrésorufine O-dépentylase microsomale
PST : Plan Santé au Travail
RfC : Reference Concentration
SCCS : Scientific Committee on Consumer Safety (Comité Scientifique pour la Sécurité des Consommateurs)
SD : Standard Deviation
SCOEL : Scientific Committee for Occupational Exposure Limits (comité scientifique en matière de limites d'exposition professionnelle à des agents chimiques)
TEAH : Hydroxyde de Tetraéthylamonium
UE : Union Européenne
US EPA : United-States Environmental Protection Agency
UV-VIS : detection ultra-violet/visible
VLCT : valeur limite court terme
VLEP : valeur limite d'exposition professionnelle
VME : valeur moyenne d'exposition

Liste des tableaux

Tableau 1 : Méthodes de mesure du D5 dans l'air des lieux de travail.....	19
Tableau 2 : Données respiratoires du D5.....	32
Tableau 3 : Pourcentages moyens de la charge corporelle de D5 dans les échantillons chez les mâles et les femelles à 168 heures après exposition au D5 (ECHA, 2015 ; SCCS, 2015).....	37
Tableau 4 : Etudes de toxicité aiguë par inhalation.....	40
Tableau 5 : Etudes de toxicité aiguë par voie orale	40
Tableau 6 : Etudes de toxicité aiguë par contact cutané.....	41
Tableau 7 : Etudes d'irritation cutanée	42
Tableau 8 : Etudes d'irritation oculaire	42
Tableau 9 : Etudes de sensibilisation cutanée	43
Tableau 10 : Résumé des études de toxicité par exposition répétée	44
Tableau 11 : Observations histopathologiques dans l'étude de Siddiqui et al (2007)	49
Tableau 12 : Résumé des études de génotoxicité <i>in vitro</i>	53
Tableau 13 : Résumé des études de génotoxicité <i>in vivo</i>	53
Tableau 14 : Incidence des adénocarcinomes de l'endomètre utérin.....	54
Tableau 15 : Comparaison de l'incidence d'adénocarcinomes utérin dans l'étude de cancérogénicité avec les incidences retrouvées chez les témoins historiques	54
Tableau 16 : Résumé des études sur la reproduction.....	55
Tableau 17 : Activités des enzymes PROD et EROD	56
Tableau 18 : Effets d'une exposition au D5 sur le niveau de prolactine sérique chez des rates prétraitées à la réserpine	58
Tableau 19 : Effet du sulpiride sur le niveau de prolactine sérique diminué par du D5 chez des rates prétraitées à la réserpine	58
Tableau 20 : Résumé des effets du D5 sur les niveaux de prolactine circulante de rates	59
Tableau 21 : Niveaux de prolactine circulante avant et après exposition de rates par inhalation à 160 ppm de D5.....	59
Tableau 22 : Tableau récapitulatif des méthodes de mesurage dans l'air des lieux de travail.....	69

Liste des figures

Figure 1 : Domaine de validité et limite de quantification des deux méthodes comparés au domaine 0,1 à 2 fois la VLCT-15min proposée par le CES.....	20
Figure 2 : Schéma métabolique du D5 envisagé chez les rats Fischer 344	36
Figure 3 : Modèle PBPK harmonisé décrivant les concentrations tissulaires du D5, la production et la distribution d'une réserve tissulaire, un sous modèle spécifique aux métabolites, et l'absorption cutanée chez l'Homme (ECHA, 2015 ; SCCS, 2015).....	39
Figure 4 : Principe général (Anses, 2016).....	68

Préambule

Le dispositif français d'établissement des VLEP comporte trois phases clairement distinctes :

- une phase d'expertise scientifique indépendante (seule phase confiée à l'agence) ;
- une phase d'établissement d'un projet réglementaire de valeur limite contraignante ou indicative par le ministère chargé du travail ;
- une phase de concertation sociale lors de la présentation du projet réglementaire au sein du Conseil d'Orientation sur les Conditions de Travail (COCT). L'objectif de cette phase étant de discuter de l'effectivité des valeurs limites et de déterminer d'éventuels délais d'application, fonction de problèmes de faisabilité technico-économique.

L'organisation de la phase d'expertise scientifique nécessaire à la fixation des valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) a été confiée à l'Afsset dans le cadre du plan santé au travail 2005-2009 (PST), puis à l'Anses suite à la fusion de l'Afsset et de l'Afssa en 2010.

Les VLEP telles que recommandées par le CES sont des niveaux de concentration en polluants dans l'atmosphère des lieux de travail à ne pas dépasser sur une période de référence déterminée et en deçà desquels le risque d'altération de la santé est négligeable. Même si des modifications physiologiques réversibles sont parfois tolérées, aucune atteinte organique ou fonctionnelle de caractère irréversible ou prolongée n'est admise à ce niveau d'exposition pour la grande majorité des travailleurs. Ces niveaux de concentration sont déterminés en considérant que la population exposée (les travailleurs) est une population qui ne comprend ni enfants ni personnes âgées.

Ces niveaux de concentrations sont déterminés par les experts du CES à partir des informations disponibles dans des études épidémiologiques, cliniques ou de toxicologie animale. L'identification de ces concentrations sécuritaires pour la santé humaine nécessitent généralement d'appliquer des facteurs d'ajustement aux valeurs identifiées directement par les études. Ces facteurs permettent de prendre en compte un certain nombre d'éléments d'incertitude inhérents à la démarche d'extrapolation conduite dans le cadre d'une évaluation des effets sanitaires des substances chimiques sur l'Homme.

Trois types de valeurs sont recommandées par le CES :

- Valeur limite d'exposition 8 heures : il s'agit de la limite de la moyenne pondérée en fonction du temps de la concentration atmosphérique d'un agent chimique dans la zone de respiration d'un travailleur au cours d'un poste de travail 8 heures. Dans l'état actuel des connaissances scientifiques (en toxicologie, médecine, épidémiologie, etc.), la VLEP-8h est censée protégée d'effets sur la santé à moyen et long termes, les travailleurs exposés régulièrement et pendant la durée d'une vie de travail à l'agent chimique considéré.
- Valeur limite d'exposition à court terme (VLCT) : il s'agit de la limite de la moyenne pondérée en fonction du temps de la concentration atmosphérique d'un agent chimique dans la zone de respiration d'un travailleur sur une période de référence de 15 minutes pendant le pic d'exposition quelle que soit sa durée. Elle vise à protéger les travailleurs des effets néfastes sur la santé (effets toxiques immédiats ou à court terme, tels que des phénomènes d'irritation) dus à des pics d'exposition.
- Valeur plafond : il s'agit de la limite de la concentration atmosphérique d'un agent chimique dans la zone de respiration d'un travailleur, qui ne doit être dépassée à aucun moment de la période de travail. Cette valeur est appliquée aux substances reconnues comme irritant fort ou corrosif ou pouvant causer un effet grave potentiellement irréversible, à très court terme

Ces trois types de valeurs sont exprimés :

- soit en mg.m^{-3} , c'est-à-dire en milligrammes d'agent chimique par mètre cube d'air et en ppm (parties par million), c'est-à-dire en centimètres cube d'agent chimique par mètre cube d'air, pour les gaz et les vapeurs ;
- soit en mg.m^{-3} uniquement, pour les aérosols liquides et solides ;
- soit en f.cm^{-3} , c'est-à-dire en fibres par cm^3 pour les matériaux fibreux.

La valeur de la VLEP-8h peut être dépassée sur de courtes périodes pendant la journée de travail à condition toutefois :

- que la moyenne pondérée des valeurs sur l'ensemble de la journée de travail ne soit pas dépassée ;
- de ne pas dépasser la valeur de la VLCT si elle existe.

En plus des VLEP, le CES évalue la nécessité d'attribuer ou non une mention « peau », lorsqu'une pénétration cutanée significative a été identifiée (Anses, 2017). Cette mention indique la nécessité de prendre en compte la voie d'exposition cutanée dans l'évaluation de l'exposition et, le cas échéant, de mettre en œuvre des mesures de prévention appropriées (telles que le port de gants de protection). En effet, la pénétration cutanée des substances n'est pas prise en compte pour la détermination des niveaux de valeurs limites atmosphériques et peut donc potentiellement entraîner des effets sanitaires indépendamment du respect de ces dernières.

Le CES évalue également la nécessité d'attribuer ou non une mention « bruit » signalant un risque d'atteinte auditive en cas de co-exposition au bruit et à la substance en dessous des limites d'exposition recommandées afin que les préventeurs mettent en place des mesures appropriées (collective, individuelle et médicale) (Anses, 2017).

Le CES évalue également les méthodes de référence applicables pour la mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail. La qualité de ces méthodes et leur applicabilité à la mesure des expositions aux fins de comparaison à une VLEP ont été évaluées notamment sur leur conformité aux exigences de performance de la NF-EN 482⁴ et de leur niveau de validation. Suite à cette évaluation, les méthodes peuvent être classées en différentes catégories :

- catégorie 1A : méthode permettant la mesure d'une VLEP contraignante. La méthode est reconnue et validée (l'ensemble des critères de performance de la NF-EN 482 sont satisfaits) ;
- catégorie 1B : méthode permettant la mesure d'une VLEP contraignante sous conditions de préciser quelques points de la méthode (une grande majorité des critères de performance de la NF-EN 482 sont satisfaits) ;
- catégorie 2 : méthode permettant la mesure d'une VLEP indicative. Il manque des données pour que la méthode puisse être validée ;
- catégorie 3 : la méthode n'est pas recommandée et ne doit pas être utilisée à des fins de comparaison aux VLEP.

⁴ NF EN 482 : 2012 : Exposition sur les lieux de travail – Exigences générales concernant les performances des procédures de mesure des agents chimiques.

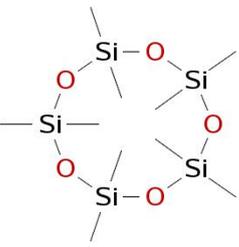
Partie A – Rapport d'évaluation des effets sur la santé

1 Informations générales

Concernant les références bibliographiques du D5, de nombreuses données mentionnées dans ce document sont retrouvées dans l'avis du Comité Scientifique pour la Sécurité des Consommateurs sur le D5 (SCCS, 2015) et sur le site internet de l'Agence Européenne des Produits Chimiques (ECHA) (données d'enregistrement publiques), et font référence à des études non publiées dans la littérature scientifique.

1.1 Identification

Le terme siloxane est l'acronyme de SILicium, OXYgène et alcANE. Les siloxanes cycliques ou aliphatiques sont une classe de composés dont la formule est $[R_2SiO]_n$. Le décaméthylcyclopentasiloxane est également appelé D5, cette abréviation sera utilisée tout au long de ce rapport. Le D5 est un siloxane cyclique de formule $[(CH_3)_2SiO]_5$ qui se présente, à la température ambiante sous la forme d'un liquide huileux incolore, inodore, quasiment insoluble dans l'eau et fortement lipophile.

Nom	Décaméthylcyclopentasiloxane
Numéro CAS	541-02-6
Numéro EINECS	208-764-9
Synonymes	Cyclopentasiloxane (INCI), D5, Pentacyclométhicone
Formule	$[(CH_3)_2SiO]_5$ 

1.2 Propriétés physico-chimiques

Forme physique	Liquide huileux, clair à incolore, sans odeur
Masse molaire (g.mol ⁻¹)*	370,77
Facteur de conversion à 20°C/1013 hPa**	1 ppm = 15,41 mg.m ⁻³
T° fusion***	- 44,2 °C
T° ébullition***	211 °C
Point d'éclair****	70°C (méthode DIN 51755), 77°C et 82,7°C (coupelle fermée), et 85°C (coupelle ouverte)

Solubilité	17-20 µg/L, soluble dans les solvants aliphatiques, aromatiques, et halogénés
Coefficient de partage logK _{o/w} *	5,06 à 24 °C
Densité*	0,954
Pression de vapeur (Pa)*	26,6 à 20 °C
Densité de la phase vapeur (par rapport à l'air) *	> 1

* Fiche toxicologique, INRS

** GESTIS Substance Database

*** SCCS, 2015. Opinion on decamethylcyclopentasiloxane

**** Environment Agency. April 2009. Environmental Risk Assessment Report :
Decamethylcyclopentasiloxane

1.3 Utilisations professionnelles

Nombreuses utilisations du D5 dont (INRS, 2008 ; ECHA, 2016) :

- Monomère pour la production de polymères siliconés sous les formes d'huiles, de graisses, de caoutchoucs, de résines et plus généralement des substances siliconées. Le D5 est minoritaire, l'octaméthylcyclotétrasiloxane (D4) représentant plus de 75 % des cyclosiloxanes utilisés pour ces synthèses.

Du fait de ses propriétés : fluidité, non odorant, sans goût, non-graissant, antistatique, peu volatil et facile à nébuliser, le D5 est utilisé par diverses activités et dans de nombreux produits :

- l'électronique, (agent d'enduction, isolant, gainage des câbles)
- le textile (imperméabilisant),
- la pharmacie, les implants siliconés, puériculture,
- l'industrie papetière (anti-moussant),
- les biocides,
- l'alimentation (anti-moussant dans certains sodas et huiles de friture),
- les cosmétiques (shampoings, vernis, déodorants, mousses de rasage, huiles et gels de bain, de douche),
- les produits ménagers (détergeant, produit lustrant),
- et surtout depuis quelques années le D5 est substitué au perchloroéthylène pour le nettoyage à sec des textiles.

Du fait de sa faible volatilité et de son emploi dans de nombreux produits pouvant générer ou être générés sous la forme d'aérosols, il est possible d'être exposé en milieu professionnel au D5 sous sa forme gazeuse et particulaire.

2 Résumé de la synthèse du SCOEL

Aucun document produit par le SCOEL sur le D5 n'est disponible lors de la rédaction de ce rapport.

3 Cinétique et métabolisme

3.1 Absorption

3.1.1 Inhalation

Le D5 est un composé modérément volatil. L'exposition par inhalation est donc une voie d'exposition probable.

Une étude non publiée a été réalisée chez des volontaires. Cinq sujets (3 hommes et 2 femmes) non-fumeurs, en bonne santé, et avec une fonction pulmonaire normale ont été exposés à 10 ppm de vapeurs de D5 pendant une heure. La période d'exposition a été divisée en 3 périodes de repos de 10, 20 et 10 minutes, séparées par deux périodes d'exercice de 10 minutes chacune (utilisation d'un vélo elliptique avec pour objectif de tripler le volume respiratoire). Ce protocole a été réalisé à deux reprises chez chaque volontaire, à une semaine d'intervalle, avec soit une exposition au D5, soit une exposition à l'air. L'exposition au D5 a été déterminée de façon aléatoire, de sorte que les volontaires ne savaient pas s'ils étaient exposés au D5 ou non. Les niveaux de D5 dans l'air inhalé et exhalé ont été suivis continuellement durant l'exposition (ECHA, 2015 ; SCCS, 2015).

Il est mis en évidence dans cette étude que la fraction absorbée est plus importante lors des phases de repos que lors des phases d'exercice, (voir tableau 1).

Tableau 2 : Données respiratoires du D5

<i>Paramètre</i>	<i>Exposition au D5</i>
Concentration inhalée (µg/l)	150 +/- 3
Masse de D5 inhalée (mg)	162 +/- 29
Masse de D5 absorbée (mg)	24,8 +/- 2,9
Fraction absorbée	
Repos	0,17 +/- 0,03
Exercice	0,10 +/- 0,03
Général	0,14 +/- 0,03

La toxicocinétique du D5 a été étudiée chez des rats Fischer 344, mâles et femelles, après une exposition par inhalation unique ou répétée, nez seul.

Dans l'étude par exposition unique, les rats ont été exposés à 7 ou 160 ppm de vapeurs de ¹⁴C-D5 pendant 6 heures. Dans l'étude par exposition répétée, les rats ont été exposés à 160 ppm de D5 non radiomarké pendant 14 jours et à 160 ppm de ¹⁴C-D5 le 15^{ème} jour. Des sous-groupes ont été mis en place pour évaluer la charge corporelle, la distribution, l'élimination et la déposition. Dans chacun des sous-groupes, un minimum de 3 à 5 animaux par sexe par sous-groupe ou par temps de sacrifice a été utilisé.

Il apparaît que la résorption⁵ de D5 après exposition unique ou répétée est faible, de l'ordre de **1 à 2%** (Tobin *et al.*, 2008).

3.1.2 Ingestion

Au vu des usages du D5, l'exposition par la voie orale est *a priori* peu probable chez l'Homme.

La distribution du ¹⁴C-D5 a été évaluée chez les rats mâles et les femelles Fischer 344 à la suite d'une administration orale unique de 1000 mg/kg de ¹⁴C-D5 dans l'huile de maïs. Des femelles supplémentaires ont été exposées à du ¹⁴C-D5 seul ou dilué dans de la siméticone (silicone de faible volatilité utilisé en pharmaceutique) pour évaluer un effet potentiel du véhicule sur l'absorption et la distribution. Les animaux (4 par sexe/huile de maïs et 4 femelles/véhicule) ont été placés dans des cages à métabolisme pour la collecte des urines, fèces et des composés volatils expirés. Cent soixante-huit heures après l'administration, les animaux ont été euthanasiés et une sélection de tissus (foie, poumons, graisse péri-rénale, tractus gastro-intestinal, reins, surrénales, rate et organes reproducteurs) ainsi que la carcasse ont été collectés. Tous les échantillons ont été analysés pour évaluer le niveau de radioactivité. En plus de la radioactivité, les urines et les fèces ont été analysés pour évaluer la concentration du composé parent. Un groupe séparé d'animaux cathétérisés (6/sexe et 6 femelles/véhicule) a été utilisé pour déterminer la radioactivité et la concentration en D5 dans le sang 15 minutes, 1, 6, 12, 24, 48, 72, 96, 120, 144 et 168 heures après administration. Une autoradiographie corps entier a été réalisée pour évaluer la distribution de la radioactivité chez les mâles et les femelles après l'administration du D5 dans l'huile de maïs. Les animaux de ce groupe ont été sacrifiés 3, 12, 24, 49, 96 et 168 heures après l'administration.

L'absorption orale du ¹⁴C-D5 administré dans l'huile de maïs était respectivement de 21,82 et 19,62% chez les mâles et les femelles. Le calcul est basé sur la radioactivité retrouvée dans les urines, les composés volatils expirés, le CO₂ expiré, les tissus et la carcasse. De plus, cette étude indique que l'absorption orale du D5 serait influencée par le véhicule utilisé. En effet, dilué dans de la siméticone, l'absorption du D5 était d'environ 25%, alors que l'absorption du D5 seul était d'environ 10% (ECHA, 2015 ; SCCS, 2015).

3.1.3 Contact cutané

Le D5 étant utilisé en tant que matière première cosmétique, la voie cutanée est une voie d'exposition probable chez l'Homme.

Des volontaires sains (3 hommes, 3 femmes) ont été exposés à 1,4 g (hommes) et 1 g (femmes) de ¹³C-D5 au niveau axillaire. La dose administrée a été divisée entre les deux axillaires et appliquée en une fois. La surface d'application variait selon les volontaires (entre 4241 et 13430 mm²). Des échantillons sanguins ont été prélevés avant l'exposition et 0,5, 1, 2, 4 et 6 heures après l'exposition. Les échantillons d'air expiré ont été collectés avant l'exposition et 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120, 240, et 360 minutes et 24 heures après l'application.

Les concentrations plasmatiques de D5 sont restées inférieures à 2 ng/g de plasma chez les 2 sexes : 1,22 ng/g en moyenne 1 heure après l'exposition, et 0,61 ng/g en moyenne 6 heures après l'exposition (ECHA, 2015 ; SCCS, 2015).

Des études animales ont été réalisées avec du D5 seul ou formulé dans un produit cosmétique (anti transpirant).

⁵ Résorption : « charge corporelle résultant d'une exposition unique exprimée en pourcentage de la dose théorique reçue par chaque animal »

Dans une première étude, l'absorption percutanée du ^{14}C -D5 seul a été évaluée chez des rats Fischer 344 par application topique sur $10,9 \text{ mg/cm}^2$ de peau. Quatre femelles par groupe ont été exposées pendant 6 ou 24 heures au D5. Dans le but de différencier le ^{14}C -D5 en provenance de l'air expiré de celui qui s'évapore de la peau, un groupe additionnel de 4 rates euthanasiées avant l'exposition de 24 heures a été inclus dans l'étude. Un groupe additionnel de 4 femelles exposé 24 heures a également été ajouté pour évaluer la distribution du D5 résiduel après un lavage à l'eau et au savon (« wash group »). Enfin, 2 femelles non exposées ont été euthanasiées à 24 heures (groupe contrôle). Durant l'exposition, les rats ont été placés dans des cages à métabolisme pour permettre le recueil des urines, des fèces, de l'air expiré et des volatils expirés associés au D5. Concernant le « wash group », après exposition, les zones de peau exposées ont été lavées, les filtres à charbon (charcoal basket) remplacés, et les animaux ont été remis dans les cages à métabolisme pour continuer le recueil des excréta et des composés volatils pendant 168 heures. Toutes les rates ont été exposées de façon semi-occlusive. A la fin de l'exposition ou 168 heures après l'exposition, les rates ont été euthanasiées par asphyxie, les filtres à charbon extraits, la peau exposée lavée, excisée, et solubilisée dans une solution d'hydroxyde de tétraéthylammonium (TEAH) à 35%. La carcasse restante a également été solubilisée dans la même solution. La radioactivité de chaque échantillon a été mesurée par LSC (*Liquid Scintillation Counting*, comptage en scintillation liquide). La radioactivité totale dans les filtres à charbon a été comparée au D5 inchangé déterminé par GC-MS (chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse). Le pourcentage de D5 absorbé a été déterminé comme la somme de la radioactivité dans la carcasse, les urines, les fèces, les sites de dépôt et le rinçage de la cage. L'absorption du ^{14}C -D5 après 168 heures a été déterminée à 0,09 %. Il est à noter qu'une grande partie du D5 présent dans le compartiment peau remontait à la surface et s'évaporait tout au long de l'étude (Jovanovic *et al.* 2008).

Dans une deuxième étude, le ^{14}C -D5 a été appliqué sur la surface dorsale ($2,54 \text{ cm}^2$) de rats mâles et femelles Sprague-Dawley rasés (6 mâles et 5 femelles). Le site d'exposition avait été couvert d'un emballage plastique non occlusif. A la fin des 24 heures d'exposition, les animaux ont été déplacés et le site d'exposition a été lavé. Le bandage des animaux a été changé, et ils ont été replacés dans les cages à métabolisme pour la collecte des excréta. Après 96 heures en cage de métabolisme, les animaux ont été sacrifiés et le site d'exposition découpé pour analyse. La majorité (environ 85%) du ^{14}C -D5 s'est évaporée de la surface de la peau. Le site d'exposition, lavé, contenait 0,35% de la dose appliquée. La radioactivité totale dans les excréta, la carcasse, et le site d'exposition (considérée comme la quantité absorbée) était de 0,80% (ECHA, 2015 ; SCCS, 2015).

In vitro, les résultats obtenus diffèrent sensiblement selon l'étude retenue.

Dans une première étude, de la peau fraîche excisée de 381-629 μm de jeunes rats adultes Sprague-Dawley a été montée sur une cellule de diffusion de Franz. Le liquide récepteur consistait en 6% de polyoxyéthylène-20oleyl éther et 1% de pénicilline/streptomycine dans une solution saline. Un screening initial pour vérifier l'intégrité de la peau a été réalisé en appliquant 970 μl de $^3\text{H}_2\text{O}$ (0,77 μCi) sur la surface de la peau pendant 20 minutes. Après l'application de $^3\text{H}_2\text{O}$, la radioactivité non absorbée a été enlevée de la peau. Le fluide récepteur a été échantillonné et analysé pour le tritium au bout de 60 minutes. Concernant l'expérimentation, $6,4 \text{ mg/cm}^2$ de ^{14}C -D5 ont été appliqués à chaque échantillon de peau. Le nettoyage a été réalisé en utilisant une compresse humidifiée avec une solution à 1% de savon 3 fois de suite, suivi par 3 nettoyages avec une compresse humidifiée par une solution d'éthanol à 70%. La peau a été solubilisée dans du TEAH à 40%. Des mesures de ^{14}C présent dans les compresses de lavages de la peau exposée (fraction non absorbée), dans la peau et dans le liquide récepteur ont été réalisées après une exposition de 24h. L'absorption cumulée a été calculée à partir de la quantité de radioactivité dans le fluide récepteur dans la période de 24 heures. Le pourcentage de radioactivité trouvé dans la peau était de 0,67% et 1,19% chez les mâles et les femelles respectivement. La totalité ayant pénétrée (pourcentage de radioactivité dans la peau et le fluide récepteur) était de 1,08% et 1,54% chez les mâles et les femelles respectivement (ECHA, 2015 ; SCCS, 2015).

Dans une seconde étude, l'absorption de ^{14}C -D5 appliqué de façon semi occlusive sur de la peau humaine décongelée a été évaluée. L'épiderme humain a été préparé à partir de peau abdominale intacte. Des disques de peau dermatomée (300-500 μm) de 6 donneurs ont été montés en répliques sur des cellules de diffusion à flux continu. Le liquide récepteur consistait en une solution saline avec 0,6% d'HEPES, 0,005% de généticine et 4% de BSA. L'intégrité de la barrière cutanée a été évaluée avant le dosage en appliquant pendant 20 minutes du $^3\text{H}_2\text{O}$ sur la surface de la peau. Les échantillons de peau ont été évalués sur deux journées différentes. Dans la première expérimentation, les échantillons de peau de 3 donneurs ont été exposés à du D5 seul, et les 3 autres ont été exposés à un anti transpirant générique contenant du D5. Dans la deuxième expérimentation, une deuxième série d'échantillons de peau des mêmes 6 donneurs ont été exposés au composé auquel ils n'avaient pas été exposés à la première expérimentation (D5 ou anti transpirant). Immédiatement après l'exposition, des « filtres à charbon » ont été placés au-dessus des échantillons de peau dans l'objectif de piéger tout matériel évaporé. Au bout de 24 heures, les « filtres à charbon » ont été enlevés, la peau lavée et solubilisée, et le fluide récepteur récupéré. La radioactivité de chaque échantillon a été mesurée par LSC. Le pourcentage de dose pénétrée a été déterminé comme le taux de radioactivité dans le fluide récepteur et le taux présent dans les couches du stratum corneum prélevé avec du ruban adhésif (« tape stripping »). A la fin de l'étude, seulement 0,04% de la dose appliquée de D5 seul a pénétré (total retrouvé dans la peau et le liquide récepteur), et 0,022% du D5 formulé en tant qu'anti transpirant. Ces résultats apparaissent conformes à ceux retrouvés dans les études *in vivo* (Jovanovic *et al.* 2008).

La résorption cutanée apparaît donc très faible pour cette substance. Les autorités Canadiennes ont retenu la valeur de 0,17% de résorption cutanée, basée sur la publication de Jovanovic *et al.* (Santé Canada, 2008). Le SCCS a quant à lui choisi de se baser sur l'étude *in vitro* sur peau humaine, retenant après correction une résorption de 0,06% (SCCS, 2015).

3.2 Distribution

3.2.1 Inhalation

Tobin *et al.* (2008), dans une étude sur des rats Fischer décrite précédemment à la section 3.1.1, ont également étudié la distribution du D5 suite à une exposition unique ou répétée. Le D5 était rapidement distribué dans tout l'organisme avec un profil similaire pour les deux sexes. La concentration maximale dans la plupart des tissus était observée dans les 3 premières heures suivant l'exposition. L'exception était le tissu adipeux. La concentration restait plutôt stable dans ce tissu dans les 168 heures suivant l'exposition, contrairement aux autres où la concentration en D5 avait tendance à diminuer rapidement.

Dans les 3 premières heures suivant l'exposition unique à 7 ppm de D5, les concentrations de ^{14}C les plus élevées étaient observées dans le petit et le gros intestin, l'estomac, la glande thyroïde (uniquement chez les mâles), les poumons et les glandes surrénales. A la suite d'une exposition, unique ou répétée à 160 ppm, les concentrations maximales de D5 étaient dans le petit et le gros intestin, les glandes surrénales et les poumons.

Généralement, après une exposition unique, les niveaux de radioactivité à T0 dans les tissus étaient plus élevés chez les mâles que chez les femelles. Cette tendance s'inversait suite à une exposition répétée, les femelles présentant majoritairement des niveaux de radioactivité plus élevés que les mâles.

3.2.2 Ingestion

Dans une étude non publiée décrite précédemment (cf. 3.1.2, ECHA, 2015 ; SCCS, 2015) une radiographie du corps entier a été réalisée sur les rats exposés à du D5 administré dans de l'huile de maïs. Elle a montré que la radioactivité était présente dans l'organisme entier et distribuée dans les organes majeurs, notamment la moelle osseuse, le foie, les reins et le tissu adipeux.

3.2.3 Contact cutané

Dans une étude non publiée décrite précédemment (cf. 3.1.3, ECHA, 2015 ; SCCS, 2015), aucune radioactivité n'a été retrouvée dans le sang des rats après contact cutané avec du D5 radioactif à aucun moment de l'étude ; Seules des traces de ^{14}C ont été retrouvées dans certains tissus (surrénales, cerveau, tissu adipeux, reins, foie, poumons et rate), le foie et le tissu adipeux ayant les taux les plus importants.

3.3 Métabolisation

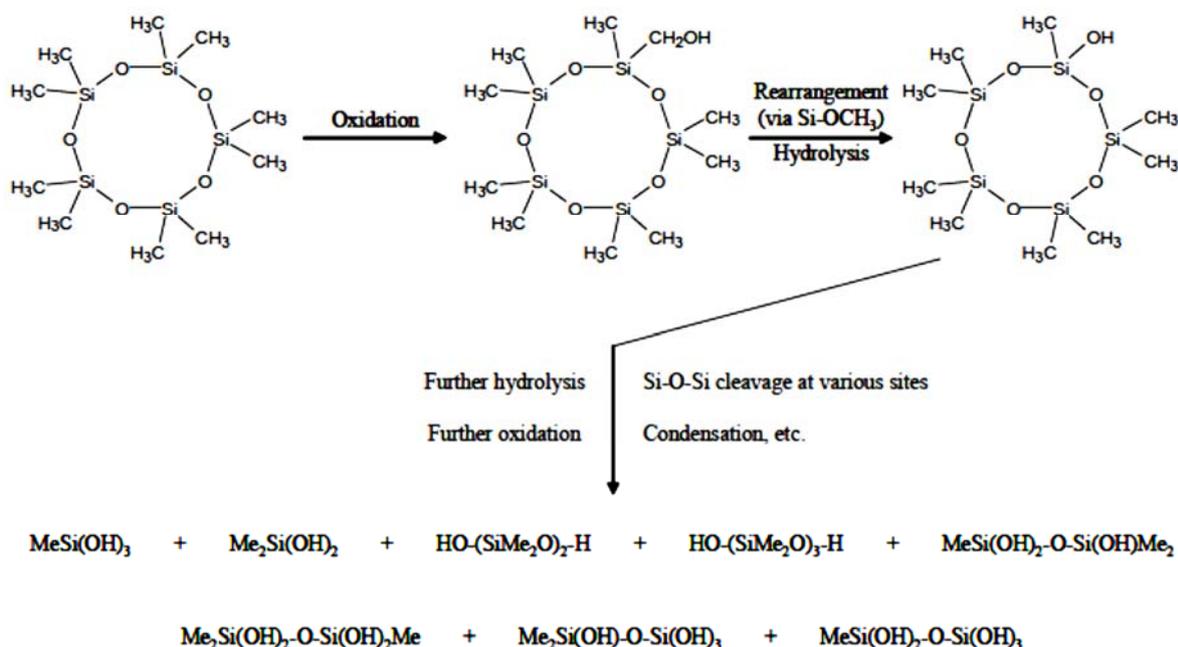
Tobin *et al.* (2008, cf. 3.1.1) ont également étudié la métabolisation suite à une exposition par inhalation. La comparaison de la radioactivité totale et de la concentration du parent D5 montrait que la majorité des tissus contient le composé parent et ses métabolites. Le pourcentage attribué aux métabolites était égal ou supérieur à 50% dans le plasma, le foie, les poumons et les fèces à la suite d'une exposition unique. Environ 30% de la radioactivité dans le tissu adipeux était associée à la présence de métabolites du D5. Après une exposition unique, les données étaient semblables chez les mâles et les femelles. Les auteurs ont cependant identifié des différences de genre dans la répartition de la radioactivité entre le D5 et ses métabolites dans le plasma et le foie après une exposition répétée. Les mâles avaient un plus grand pourcentage de radioactivité associé aux métabolites par rapport aux femelles. McKim *et al.* (1999) ont démontré l'induction de l'enzyme P450 CYP2B1/2 à la suite d'une exposition de rattes Fischer-344 à 160 ppm de D5 (6 h/j, 7 j/semaine, pendant 28 jours). La diminution chez les femelles du pourcentage de radioactivité attribuée aux métabolites entre l'exposition unique et répétée (71% vs 48% dans le plasma et 84% vs 70% dans le foie), contrairement à ce qui est observé chez les mâles, pourrait donc suggérer une inhibition ou une saturation de l'enzyme à la suite d'une exposition répétée. Cependant, la diminution de la part de la radioactivité attribuée aux métabolites dans les poumons suite à une exposition répétée est similaire dans les deux sexes.

D'un point de vue qualitatif, Tobin *et al.* (2008, cf. 3.1.1) ont identifié 2 métabolites majeurs, le méthylsilanetriol et le diméthylsilanediol, et 5 métabolites mineurs dans les urines, alors que le D5 n'a lui pas été détecté. Dans les fèces, 2 composés ont été observés, le D5, et très probablement le D5 hydroxylé.

La métabolisation semble similaire après une exposition par voie orale, avec la totalité de la radioactivité retrouvée dans les urines attribuée à des métabolites polaires, et une majorité de radioactivité dans les fèces attribuée au D5 (cf. 3.1.2, ECHA, 2015 ; SCCS, 2015).

La nature des métabolites identifiés, et notamment la présence de méthylsilanetriol indique qu'une déméthylation semble entrer en jeu dans le métabolisme du D5 (Varaprath *et al.* 2003). Varaprath *et al.* (2003) ont proposé un schéma métabolique du D5 (figure 1).

Figure 2 : Schéma métabolique du D5 envisagé chez les rats Fischer 344



3.4 Excrétion

3.4.1 Inhalation

Plusieurs études ont été réalisées, fournissant des informations sur l'élimination du D5 après inhalation.

Chez l'Homme, dans l'étude décrite précédemment (cf. 3.1.1), les concentrations plasmatiques en D5 atteignaient leur maximum immédiatement suivant l'exposition (52 ng/g de plasma), puis revenaient à un niveau basal dans les 24h. De plus, plus de 75% du D5 était éliminé dans les 6 heures, indiquant une élimination rapide du composé (ECHA, 2015 ; SCCS, 2015).

Dans une étude non publiée, des rats Fischer 344 ont reçu une exposition unique de 7 ou 160 ppm 6 heures à des vapeurs de D5 (nez seul) (ECHA, 2015 ; SCCS, 2015). Il a été mis en évidence que la radioactivité était excrétée principalement dans les fèces et les urines, sans différence de genre. L'élimination du produit inchangé dans l'air expiré arrivait ensuite avec approximativement 10% de la charge corporelle chez les mâles, et 3% chez les femelles, puis le CO₂ expiré (5% chez les mâles, 3,5% chez les femelles) (voir tableau ci-dessous).

Tableau 3 : Pourcentages moyens de la charge corporelle de D5 dans les échantillons chez les mâles et les femelles à 168 heures après exposition au D5 (ECHA, 2015 ; SCCS, 2015)

Concentration d'exposition/genre	Tissus*	Rinçage du tube**	Urines	fèces	Rinçage de la cage**	Composés volatils expirés	CO ₂ Expiré
7 ppm/mâles	8,58	1,88	33,4	21,4	2,95	9,18	5,11
7 ppm/femelles	10,4	3,43	28,2	21,4	1,91	2,97	3,64
160 ppm/mâles	9,35	3,30	29,4	50,3	1,09	11,3	4,93
160 ppm/femelles	9,16	5,16	21,6	33,6	3,60	2,66	3,61

*Le total n'inclut pas la graisse, le plasma ou le sang total.

**Le rinçage du tube et de la cage à l'éthanol ont pour objectif la récupération des résidus de fèces et d'urine.

Cependant, dans l'étude de Tobin *et al.* (2008), après une exposition unique ou répétée, nez seul, la radioactivité était excrétée principalement dans l'air expiré (> 50%). Les pourcentages de radioactivité retrouvés dans les urines et les fèces étaient similaires, s'élevant à environ 15%. Le reste de la radioactivité était retrouvé dans le CO₂ expiré et la carcasse. La majorité de la radioactivité était éliminée dans les 24 heures suivant l'exposition. Il n'y avait pas de différence significative identifiée entre les mâles et les femelles, ou selon le type d'exposition (unique, répétée...)

Cette différence majeure entre ces 2 études dans le bilan de masse du D5 s'expliquerait par un temps de latence entre l'enlèvement des animaux de la chambre d'exposition et l'euthanasie lors du calcul de la charge corporelle dans la première étude (ECHA, 2015 ; SCCS, 2015), amenant à une perte d'information concernant la prise en compte des composés volatils expirés.

Cependant, il est à noter que Tobin *et al.* (2008) ont identifié un dépôt de D5 sur le pelage des animaux, malgré l'exposition nez seul. Selon les auteurs, ce phénomène s'expliquerait par la volatilité du D5, sa faible tension superficielle, ainsi que le faible poids des animaux. Cette présence de D5 sur le pelage des animaux conduit à son évaporation, ce qui surestime la concentration éliminée par l'air expiré. Cependant, en se basant sur l'analyse des modèles PBPK existant (voir partie 3.5), Tobin *et al.* ont estimé que même en prenant en compte ce biais, cette voie d'élimination resterait majoritaire.

3.4.2 Ingestion

Dans l'étude chez des rats Fischer 344 décrite précédemment (ECHA, 2015 ; SCCS, 2015, cf. 3.1.2), la majorité de la radioactivité administrée n'était pas retrouvée dans les tissus, mais excrétée dans les fèces, quel que soit le véhicule utilisé ou le sexe de l'animal (>80% de la dose administrée). Les autres voies d'élimination principales étaient les urines et l'air expiré qui représentaient respectivement plus de 4 et 10% de la dose administrée.

3.4.3 Contact cutané

Au regard des très faibles niveaux d'absorption, l'excrétion est difficile à estimer pour la voie cutanée.

Dans l'étude chez des volontaires humains (ECHA, 2015 ; SCCS, 2015, cf. 3.1.3), les concentrations plasmatiques de D5 diminuaient jusqu'à un niveau inférieur à la limite de détection dans les 24 heures suivant l'application cutanée.

Dans l'étude chez des rats décrite précédemment (ECHA, 2015 ; SCCS, 2015, cf. 3.1.3), moins de 1% de la radioactivité était retrouvée dans les urines et la carcasse. Des traces de radioactivité étaient également identifiées dans les fèces et le CO₂ expiré.

3.5 Modèle PBPK

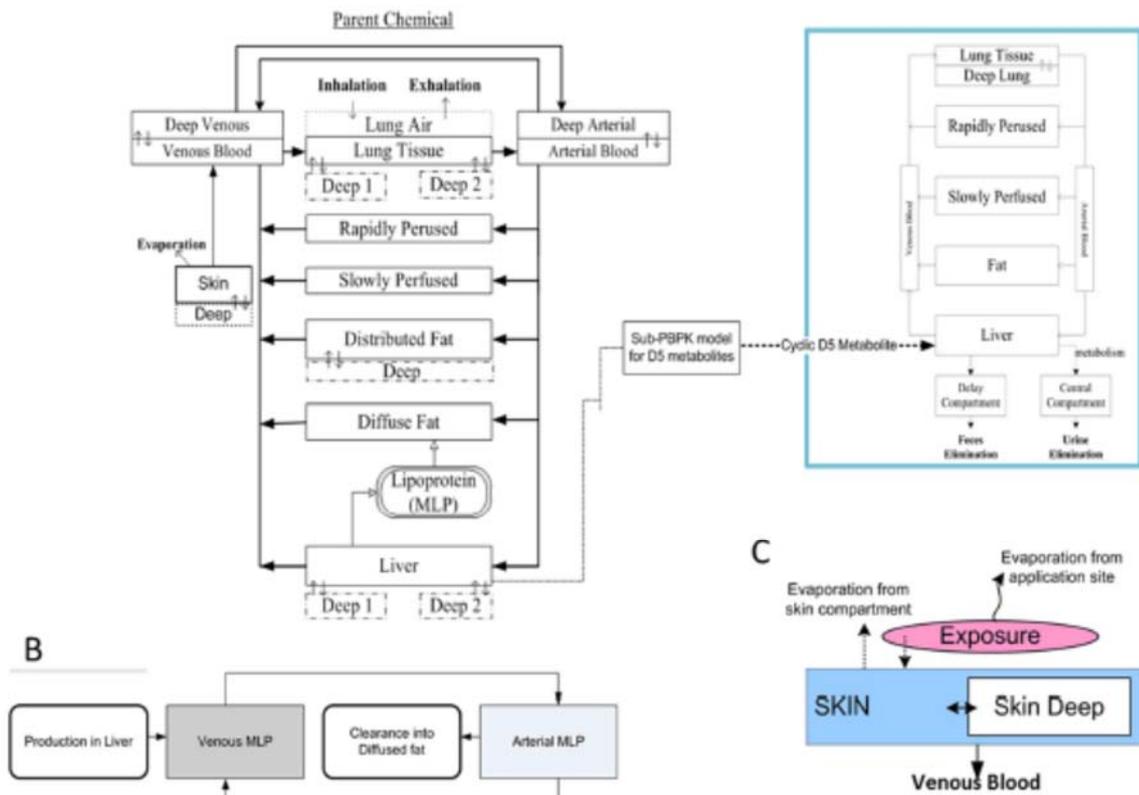
En association avec le développement des données de cinétique, différents modèles PBPK ont été publiés afin de décrire le processus physico-chimique et biologique régulant la cinétique du D5, chez différentes espèces et pour différentes voies d'exposition.

Dans l'objectif d'évaluer l'exposition combinée à différentes voies d'exposition simultanément, un modèle harmonisé a été développé dans une étude non publiée (ECHA, 2015 ; SCCS, 2015). Ce

modèle incorpore les données des modèles disponibles pour les rats et les humains, ainsi que les différentes voies d'exposition.

Ce modèle harmonisé consiste en 6 compartiments tissulaires incluant le sang, les poumons, le foie, les tissus à perfusion lente et les tissus à perfusion rapide (figure 2)

Figure 3 : Modèle PBPK harmonisé décrivant les concentrations tissulaires du D5, la production et la distribution d'une réserve tissulaire, un sous modèle spécifique aux métabolites, et l'absorption cutanée chez l'Homme (ECHA, 2015 ; SCCS, 2015)



4 Toxicité générale

4.1 Toxicité aiguë

4.1.1 Toxicité chez l'Homme

Dans l'étude par inhalation sur volontaires décrite précédemment (cf. 3.1.1), les effets sanitaires du D5 ont également été évalués (ECHA, 2015 ; SCCS, 2015). Les sujets se sont vus remettre un questionnaire pour décrire leurs symptômes. La réponse immunologique et les paramètres sanguins (hémogramme, albumine, ALAT, ASAT, bilirubine totale, créatinine, protéines totales, azote uréique sanguin) ont également été évalués, immédiatement après, et 1, 6 et 24 heures après l'exposition. La fonction pulmonaire a été testée par des tests respiratoires réalisés avant et après l'exposition. Aucune différence n'est observée chez les volontaires exposés au D5 ou à l'air.

4.1.2 Toxicité chez l'animal

4.1.2.1 Exposition par inhalation

Deux études sont disponibles pour la toxicité aiguë par inhalation et sont résumées dans le tableau ci-dessous :

Tableau 4 : Etudes de toxicité aiguë par inhalation

Référence	Lignes directrices	BPL	Exposition	Dose	Espèce, sexe	Résultats
ECHA, 2015 ; SCCS, 2015	OECD 403	Oui	Nez seul, 4 heures	4620, 6730, 9820, 15370 <i>mg.m⁻³</i>	Rats F344 (5/sexe/groupe)	LC ₅₀ = 8670 <i>mg.m⁻³</i>
	OECD 403	Oui	Corps entier, 4 heures	545 ppm	Rats Wistar (5/sexe/groupe)	LC ₅₀ > 545 ppm Aucun signe de toxicité

Il est à noter que dans ces études, la concentration est telle que les animaux ne sont plus exposés seulement à des vapeurs, mais également à des aérosols.

4.1.2.2 Exposition par voie orale

Quatre études sont disponibles pour la toxicité aiguë par voie orale et sont résumées dans le tableau ci-dessous :

Tableau 5 : Etudes de toxicité aiguë par voie orale

Référence	Lignes	BPL	Dose (<i>mg/kg</i>)	Méthode	Espèce, sexe	Résultats
-----------	--------	-----	--------------------------	---------	--------------	-----------

	<i>directrices</i>		<i>bw</i>)			
ECHA, 2015 ; SCCS, 2015	Comparable à OECD 401	Oui	5000	Gavage	Rats Sprague-Dawley (5/sexe/groupe)	Aucun signe de toxicité, aucun décès
	OECD 401	Non	4800	Gavage	Rats Wistar (5/sexe/groupe)	Aucun signe de toxicité, aucun décès
	Comparable à OECD 401	Non	20000	Gavage	Rats Sprague-Dawley (5/sexe/groupe)	Diminution de l'activité motrice 4h après administration chez 1 mâle et 3 femelles. Salivation excessive dans l'heure suivant l'administration chez 2 mâles et 3 femelles
Carpenter <i>et al.</i> , 1974	Comparable à OECD 401	Non	61440	Gavage	Rats Wistar (5 mâles)	DL ₅₀ > 61440 mg/kg bw

Les doses utilisées dans les deux dernières études présentées dans le tableau ci-dessus apparaissent bien trop élevées pour être utiles aux fins d'évaluation de la toxicité, et remettent en question la pertinence même de ces études.

4.1.2.3 Exposition par contact cutané

Deux études sont disponibles pour la toxicité aiguë par contact cutané et sont résumées dans le tableau ci-dessous :

Tableau 6 : Etudes de toxicité aiguë par contact cutané

<i>Référence</i>	<i>Lignes directrices</i>	<i>BPL</i>	<i>Méthode</i>	<i>Dose (mg/kg bw)</i>	<i>Espèce, sexe</i>	<i>Résultats</i>
ECHA, 2015 ; SCCS, 2015	Comparable à OECD 402	Non	Dose unique	2000 (25% de la surface corporelle)	Lapin New-Zealand, (3/sexe/groupe)	LD ₅₀ > 2000 mg/kg bw. Pas de toxicité systémique, pas de mortalité
Carpenter <i>et al.</i> , 1974	Comparable à OECD 402	Non	Dose unique	15360	Lapin New-Zealand, 4 mâles	LD ₅₀ > 15360 mg/kg bw

4.2 Irritation

4.2.1 Toxicité chez l'Homme

Un Human Repeated Insult Patch Test (HRIPT) a été réalisé pour évaluer l'irritation et la sensibilisation du D5. Vingt-huit hommes et 22 femmes ont été traités avec 9 applications cutanées de 0,05 ml de D5 pur, à raison de trois fois par semaine. La substance testée a été appliquée sous un patch occlusif pendant 24 heures. Après le retrait du patch, l'apparition d'érythème, d'escarre et d'œdème cutanés a été recherchée. Douze jours après la dernière

application, 0,05 ml de D5 a été appliqué sur un nouveau site, et recouvert pendant 24 heures avec un patch occlusif, à la suite de quoi l'apparition d'érythème, d'escarre et d'œdème cutanés a de nouveau été recherchée, immédiatement et 24 et 48 heures après le retrait du patch. Aucune irritation cutanée n'est observée dans cette étude (ECHA, 2015 ; SCCS, 2015).

4.2.2 Toxicité chez l'animal

4.2.2.1 Irritation respiratoire

Aucune donnée n'est disponible concernant l'irritation respiratoire pour le D5.

4.2.2.2 Irritation cutanée

Quatre études sont disponibles pour l'évaluation de l'irritation cutanée et sont résumées ci-dessous :

Tableau 7 : Etudes d'irritation cutanée

Référence	Lignes directrices	BPL	Méthode	Concentration	Espèce, sexe	Résultats
ECHA, 2015 ; SCCS, 2015	OCDE 404	Oui	Irritation cutanée aigue/corrosion : exposition 24h	Non dilué (0,5 ml) surface : 6,45 cm ²	Lapin New-Zealand (3/sexe/groupe)	Pas d'irritation cutanée. Evaluée 24 et 72h après l'exposition
	OCDE 404	Oui	Irritation cutanée aigue/corrosion : exposition 4 et 24h	Non dilué (0,4 ml) Surface : 14,8 cm ²	Lapin New-Zealand (n=3)	Pas d'irritation cutanée
	Federal Regulation Title 16, Section 1500.41	Oui	Irritation cutanée aigue/corrosion : exposition 4 et 24h	Non dilué	Lapin, souche non précisée (n=6)	Pas d'irritation cutanée

De plus, le potentiel irritant du D5 a également été testé suite à une exposition répétée. Vingt-quatre lapins New-Zealand albinos (13 mâles, 11 femelles) ont reçu 1000 mg/kg bw de solution saline ou de D5 pendant 21 jours, sur une surface de peau de 40 cm². Une abrasion de la peau sur le site d'exposition a été réalisée sur 12 des 24 animaux testés. Le D5 n'a pas révélé de potentiel irritant (ECHA, 2015 ; SCCS, 2015).

4.2.2.3 Irritation oculaire

Quatre études sont disponibles pour l'évaluation de l'irritation oculaire et sont résumées dans le tableau ci-dessous :

Tableau 8 : Etudes d'irritation oculaire

Référence	Lignes	BPL	Méthode	Concentration	Espèce, sexe	Résultats
-----------	--------	-----	---------	---------------	--------------	-----------

	<i>directrices</i>					
ECHA, 2015 ; SCCS, 2015	Comparable à OCDE 405	Oui	Draize test	Application unique de D5 non dilué dans le sac conjonctival	Lapin New-Zealand (3/sexe/groupe)	Pas d'irritation
	Comparable à OCDE 405	Non	Draize test	D5 non dilué. Groupe 1 : non rincé, groupe 2 : rincé 4 sec ap. application	Lapin New-Zealand (3 femelles/groupe)	Légèrement irritant
	OCDE 405	Non	Draize test	D5 non dilué appliqué 24h	Lapins (n=3)	Légèrement irritant
	Comparable à OCDE 405	Non	Draize test	D5 non dilué. Traitement unique ou répété, 2 fois/j, 4 jours	Lapins (n=5)	Pas d'irritation

Concernant la première étude décrite dans ce tableau, il est à noter qu'il n'y a pas eu d'observation réalisée dans l'heure suivant l'application, contrairement aux recommandations de l'OCDE (OCDE, 2012).

4.3 Sensibilisation

4.3.1 Toxicité chez l'Homme

Dans le HRIPT décrit précédemment (ECHA, 2015 ; SCCS, 2015, cf. 4.2.1), aucune sensibilisation cutanée n'a été mise en évidence.

4.3.2 Toxicité chez l'animal

Aucune donnée n'est disponible concernant la sensibilisation respiratoire.

Quatre études sont disponibles pour l'évaluation de la sensibilisation cutanée et sont résumées dans le tableau ci-dessous :

Tableau 9 : Etudes de sensibilisation cutanée

<i>Référence</i>	<i>Lignes directrices</i>	<i>BPL</i>	<i>Méthode</i>	<i>Concentration</i>	<i>Espèce, sexe</i>	<i>Résultats</i>
ECHA, 2015 ; SCCS, 2015	Comparable à OECD 426	Oui	LLNA	10, 50 et 100% (dilution dans l'acétone/huile d'olive)	Souris (5/groupe)	Non sensibilisant
	Test de Buehler	Oui	Test de Buehler	Données non disponibles	Cochon d'Inde	Non sensibilisant

					Hartley (7 mâles, 8 femelles)	
	Magnusson-Kligman	Oui	Magnusson-Kligman	Intracutané (1%) ; Epicutané (non dilué) Challenge : non dilué ou 10% (huile de paraffine)	Cochon d'Inde (n=20)	Non sensibilisant
	Magnusson-Kligman	Oui	Magnusson-Kligman	100% (0,1ml) (Eau USP)	Cochon d'Inde Hartley (5/sexe)	Non sensibilisant

4.4 Toxicité subchronique et chronique

4.4.1 Toxicité chez l'Homme

Aucune donnée n'est disponible pour la toxicité chronique chez l'Homme.

4.4.2 Toxicité chez l'animal

En introduction de cette partie, les études de toxicité par exposition répétée chez l'animal sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 10 : Résumé des études de toxicité par exposition répétée

Référence	Lignes directrices BPL	Protocole	Résultats
Inhalation			
28 jours			
Burns-Naas <i>et al.</i> , 1998a	OCDE 412 Oui	10, 25, 75, 160 ppm, vapeurs corps entier Rats Fischer 344 15/sexe/groupe	Augmentation du poids des poumons chez les mâles à 160 ppm. Augmentation de l'accumulation de macrophages alvéolaires dans les poumons. Augmentation des cellules à mucus dans la cavité nasale. Augmentation du poids absolu et relatif du foie chez les femelles à 160 ppm et du poids relatif chez les mâles. Diminution de la phosphatase alcaline (12%) chez les femelles à 160 ppm. Aucune lésion histopathologique n'a été observée dans cet organe. Chez les femelles, diminution du nombre d'hématies, de l'hémoglobine et de l'hématocrite à 160 ppm. Aucun de ces effets n'est retrouvé après arrêt du traitement.
ECHA, 2015 ;	OCDE 412	0, 28, 42, 97, 151/197 ppm, vapeurs, sauf plus haute dose	Augmentation du poids absolu et relatif du foie chez les femelles, associé à des hypertrophies

SCCS, 2015	Oui	(40% aérosols) nez seul Rats Fischer 344 10/sexe/groupe	<p>hépatocellulaires à la plus haute dose.</p> <p>Augmentation du poids absolu et relatif des poumons chez les mâles et les femelles à la plus haute dose. Augmentation de la prolifération des cellules à mucus et accumulation des macrophages focaux et inflammation interstitielle des poumons chez les mâles et les femelles. Tous ces effets sont observés à la plus haute dose.</p> <p>Augmentation de la créatinine chez les mâles à la plus haute dose. Augmentation des triglycérides dans les 2 sexes aux 2 plus hautes doses. Diminution de l'activité de la phosphatase alcaline chez les femelles aux 2 plus fortes doses. Diminution du calcium chez les femelles des 3 plus fortes doses.</p> <p>Augmentation de la concentration en globuline et diminution du ratio albumine/globuline chez les femelles de la plus forte dose.</p> <p>Modifications hématologiques : augmentation des leucocytes totaux et des lymphocytes chez les mâles aux 2 plus hautes doses. Diminution du volume globulaire moyen (VGM) chez les mâles et les femelles et augmentation de la concentration corpusculaire moyenne de l'hémoglobine (CCMH) chez les femelles à la plus haute dose.</p>
ECHA, 2015 ; SCCS, 2015	/ Non	0, 160 ppm, vapeurs corps entier Groupes sacrifiés aux 6 ^{ème} et 13 ^{ème} et 27 ^{ème} jours Rats Fischer 344 10♀/groupe	<p>Augmentation réversible du poids du foie, associée à une hyperplasie hépatocellulaire et une hypertrophie centrolobulaire transitoire.</p> <p>Augmentation de l'hyperplasie cellulaire thyroïdienne sans augmentation du poids de la thyroïde.</p>
ECHA, 2015 ; SCCS, 2015	OCDE 412 Oui	0, 5, 28, 129 ppm corps entier Etude observationnelle 14 jours après arrêt de l'exposition à la plus forte dose Rats Wistar 10/sexe/groupe (+ 5 /sexe pour l'étude observationnelle)	<p>Augmentation du poids relatif du foie chez les mâles et les femelles à 129 ppm.</p> <p>Diminution des hématies à 129 ppm et augmentation des leucocytes et des neutrophiles à 28 et 129 ppm chez les mâles. Augmentation du volume corpusculaire moyen à 129 ppm, et diminution de la concentration moyenne de l'hémoglobine corpusculaire à 28 et 129 ppm chez les mâles.</p> <p>Légers infiltrats leucocytaires périvasculaires ou péribronchiolaires dans les poumons de 7 mâles et 6 femelles à la plus haute dose. Tous ces effets sont réversibles après arrêt du traitement.</p> <p>Augmentation de la densité urinaire chez les mâles à 129 ppm après la période de récupération.</p> <p>Diminution de l'ALP chez les mâles à 129 ppm</p>

			après la période de récupération. Augmentation de la créatinine plasmatique chez les femelles à 129 ppm après la période de récupération.
90 jours			
ECHA, 2015 ; SCCS, 2015	OCDE 413 Oui	0, 20, 59, 119 ppm, vapeurs corps entier Etude observationnelle 28 jours après arrêt de l'exposition à la plus forte dose Rats Sprague Dawley 10/sexe/groupe (+10 /sexe pour l'étude observationnelle)	Augmentation du poids relatif du foie chez les femelles à 119 ppm, non retrouvé après arrêt du traitement.
Burns-Naas <i>et al.</i> , 1998b	OCDE 413 Oui	0, 26, 46, 86, 224 ppm, vapeurs, sauf plus haute dose (40% aérosols) nez seul Etude observationnelle 1 mois après arrêt de l'exposition à la plus forte dose Rats Fischer 344 20/sexe/groupe (+10 /sexe pour l'étude observationnelle)	Augmentation du poids absolu et relatif (au cerveau) des poumons chez les mâles et les femelles à la plus haute dose. Après arrêt du traitement, augmentation uniquement visible chez les femelles. Augmentation de l'accumulation de macrophages alvéolaires chez les mâles et les femelles aux deux plus fortes doses. Augmentation de l'incidence et de la sévérité de l'inflammation interstitielle dans les deux sexes à 224 ppm. Effets toujours présents après l'arrêt de l'exposition. Augmentation dose dépendante du poids absolu et relatif du foie chez les femelles, non visible après arrêt de l'exposition. Augmentation de l'activité de la γ glutamyltransférase à la plus haute dose chez les mâles et dose dépendante chez les femelles (toujours observé après récupération chez ces dernières). Diminution du cholestérol également visible chez les mâles, mais pas chez les femelles. Diminution de l'urée sérique chez les femelles aux deux plus fortes doses. Aucune lésion histopathologique n'a été observée dans cet organe. Augmentation de l'incidence des hyperplasies de la glande interstitielle de l'ovaire. Mucification vaginale et atrophie vaginale à la plus haute dose.
Chronique			
Jean <i>et al.</i> , 2016	EPA OPPTS 870.4300 Oui	Couplée chronique/cancéro, 0, 10, 40, 160 ppm, vapeurs corps entier Sous-groupes d'exposition : A : 6 mois B : 12 mois C : 12 mois + 12 mois	Augmentation du poids du foie chez les femelles exposées 6 et 12 mois à 10 et 160 ppm, et chez les mâles exposés 24 mois à 160 ppm. Chez les femelles, diminution de la concentration en urée à 3 et 12 mois, augmentation du cholestérol à 3, 6, et 12 mois, des triglycérides à 12 mois, des protéines totales à 3 et 6 mois et de la γ -glutamyl transférase à 3 et 12 mois. Chez les mâles à 12 mois, diminution des ASAT, et

		d'observation D : 24 mois Rats Fischer 344 92/sexe/groupe	augmentation de l'albumine. Augmentation des adénocarcinomes de l'endomètre utérin chez les femelles à la plus haute dose après 2 ans d'exposition. Augmentation de l'hémoglobine et de l'hématocrite à la plus forte dose chez les femelles et augmentation du volume corpusculaire moyen chez les mâles à la plus forte dose. Augmentation de l'incidence de foyers pulmonaires (+13%) chez les femelles du sous-groupe D à 160 ppm. Augmentation des inclusions hyaline dans l'épithélium de la cavité nasale dans les deux sexes du sous-groupe A et D à 160 ppm et uniquement les femelles du sous-groupe B. Toujours observables après la période de récupération (sous-groupe C) chez les deux sexes à la plus haute dose.
Orale			
14 jours			
ECHA, 2015 ; SCCS, 2015	OCDE 407 Oui	0, 25, 100, 400 et 1600 mg/kg Gavage Rats Sprague-Dawley 8/sexe/groupe	Augmentation statistiquement significative du poids absolu et relatif du foie chez les femelles à partir 100 mg/kg
28 jours			
ECHA, 2015 ; SCCS, 2015	OCDE 407 Oui	0, 1500 mg/kg Gavage Rats Sprague Dawley 6/sexe	Augmentation du poids absolu du foie chez les femelles à 1500 mg/kg
90 jours			
ECHA, 2015 ; SCCS, 2015	OCDE 408 Oui	100, 330, 1000 mg/kg Gavage Rats Wistar 10/sexe/groupe	Augmentation du poids absolu du foie à toutes les doses chez les femelles. Augmentation du poids relatif du foie chez les mâles et les femelles à toutes les doses. Modification cytoplasmique des hépatocytes chez plusieurs animaux à 1000 mg/kg. Présence de nodules dans le parenchyme pulmonaire : chez une femelle à 100 mg/kg, 8 mâles et 6 femelles à 330 mg/kg, et 6 mâles et 6 femelles à 1000 mg/kg. Pneumonie granulomateuse chez 9 mâles et 7 femelles à 330 mg/kg, et 8 mâles et 7 femelles à 1000 mg/kg. Hypertrophie des cellules à mucus chez les femelles à partir de 100 mg/kg. Diminution hémoglobine à 1000 mg/kg chez les mâles et les femelles.
Cutanée			

ECHA, 2015 ; SCCS, 2015	Equivalent à OCDE 410 Non	21 jours, occlusif 0, 1000 mg/kg, 7 jours/semaine (surface : 10x10 cm) Lapins Néo-Zélandais 6/sexe	Aucune observation
ECHA, 2015 ; SCCS, 2015	OCDE 410 Oui	21 jours 0, 96, 288, 960 mg/kg 5 jours/semaine Lapins Néo-Zélandais ♀♂	Aucune observation
ECHA, 2015 ; SCCS, 2015	Equivalent à OCDE 410 Oui	28 jours, occlusif 0, 200, 800, 1600 mg/kg, 6 heures/jour, 7 jours/semaine (surface : 10% de la surface corporelle) Etude observationnelle 14 jours après arrêt de l'exposition Rats Sprague-Dawley 10 sexe/groupe + 5/sexe (0 et 1600 mg/kg)	Aucune observation

4.4.2.1 Effets respiratoires

Des effets respiratoires sont observés dans la majorité des études par inhalation du D5.

Dans une première étude publiée de 28 jours par inhalation corps entier chez le rat Fischer 344 (Burns-Naas *et al.*, 1998a), les animaux ont été exposés 6 heures par jour, 7 jours par semaine à des vapeurs de D5 aux concentrations de 0, 10, 25, 75, et 160 ppm. Quinze animaux par sexe et par groupe ont été utilisés. Dix ont été euthanasiés le lendemain de la dernière administration, et 5 ont été utilisés pour tester la réversibilité des effets suite à une période de récupération de 14 jours.

Il a été observé une augmentation statistiquement significative du poids des poumons chez les mâles à 160 ppm (+15%). Cette augmentation était réversible après la période de récupération. Aucune lésion macroscopique liée au traitement au D5 n'a été observée, à la fin de l'exposition comme après la période de récupération. Au niveau de la sphère respiratoire, ont été retrouvées une augmentation de l'incidence de la prolifération des cellules à mucus dans le niveau 1 de la cavité nasale chez les deux sexes à 25, 75, 160 ppm, une augmentation de l'incidence de l'inflammation submucosale chez les mâles à 75 ppm et les femelles à 160 ppm. Après la période de récupération, l'inflammation était totalement réversible, alors que la prolifération de cellules à mucus ne l'était totalement que chez les mâles (effet présent chez 3 femelles sur 5). En plus de ces effets sur la cavité nasale, il a été observé une augmentation de l'accumulation des macrophages alvéolaires, plus prononcée chez les mâles que chez les femelles, et une légère augmentation de l'inflammation interstitielle à 160 ppm. Seule l'accumulation de macrophages chez les mâles n'était pas réversible. Les auteurs n'ont pas réalisé de tests statistiques sur ces données pour évaluer leur significativité.

Une étude subchronique par inhalation nez seul sur des rats Fischer 344 est également publiée (Burns-Naas *et al.*, 1998b). Les animaux ont été exposés, 6 heures par jour, 5 jours par semaine, à des doses de 0, 26, 46, 86, et 224 ppm. Le D5 était sous forme de vapeurs à toutes les doses, sauf la plus élevée, où il s'agissait d'un mélange vapeur/aérosol (40% d'aérosol). Vingt animaux

par sexe et par groupe ont été utilisés, et 10 animaux par sexe supplémentaires ont été utilisés dans le groupe contrôle et le groupe exposé à 224 ppm pour évaluer la réversibilité des effets après une période de récupération d'un mois.

Il a été observé une augmentation statistiquement significative du poids absolu et relatif des poumons chez les mâles (12 et 13%) et les femelles (16 et 19%) à 224 ppm. Cet effet était toujours observé chez les femelles après la période de récupération (7-8%). Comme dans l'étude précédente, aucune autre étude statistique des effets observés n'a été réalisée. Des lésions macroscopiques ont été observées dans les poumons sous la forme de multiples foyers blanc-gris. Il a été observé une augmentation de l'incidence de l'accumulation de macrophages alvéolaires chez les mâles et les femelles à 86 et 224 ppm. Il a également été observé une augmentation de la sévérité de ces lésions dans les deux sexes à 224 ppm. Une augmentation de l'incidence et de la sévérité de l'inflammation interstitielle a été observée dans les deux sexes à 224 ppm. Ces deux effets n'étaient pas réversibles après la période de récupération d'un mois.

Dans une étude 2 générations (Siddiqui *et al.* décrite dans le chapitre concerné, cf. 4.7.2), concernant les données histopathologiques, une augmentation statistiquement significative de l'incidence d'une histiocytose alvéolaire minime chez les femelles F0 et F1 à la plus haute dose a été observée, ainsi qu'une augmentation non significative chez les mâles de la génération F1. Une augmentation de la minéralisation vasculaire pulmonaire a également été observée chez tous les animaux des générations F0 et F1 (voir tableau ci-dessous)

Tableau 11 : Observations histopathologiques dans l'étude de Siddiqui et al (2007)

	Groupe d'exposition (ppm)			
	Contrôle	30	70	160
Histiocytose alvéolaire minime				
F ₀ mâles	5/30	5/29	7/30	6/28
F ₀ femelles	0/30	5/29	4/29	10/29*
F ₁ mâles	2/30	4/30	6/30	7/30
F ₁ femelles	3/30	10/30	8/30	13/30*
Minéralisation vasculaire pulmonaire				
F ₀ mâles	13/30	17/29	23/30*	4/28
F ₀ femelles	7/30	20/29*	22/29*	10/29
F ₁ mâles	6/30	28/30*	27/30*	16/30*
F ₁ femelles	13/30	22/30	24/30*	4/30

* $p < 0,05$, en comparaison des valeurs contrôles, au test de Kolmogorov-Smirnov

Cependant, pour ces deux derniers effets, aucune relation dose réponse n'a été mise en évidence, aussi bien pour l'incidence que pour la sévérité.

D'autres études rapportent des effets sur les voies respiratoires, mais ne sont pas publiées.

Une étude subaiguë par inhalation nez seul est disponible (ECHA, 2015 ; SCCS, 2015). Des rats Fischer 344 ont été exposés, 6 heures par jours, 5 jours par semaine, à 0, 28, 42, 97, 151/197 ppm. La dose maximale a été choisie pour générer un effet toxique. Aucun signe de toxicité n'ayant été observé après 6 expositions (11^{ème} jour), les auteurs ont augmenté cette dose en cours d'étude. Le D5 était sous forme de vapeur pour toutes les doses, sauf la plus élevée, où il s'agissait d'un mélange vapeur/aérosol (40% d'aérosol). Dix animaux par sexe et par groupe ont été utilisés.

Aucune lésion macroscopique n'a été observée dans cette étude. Une augmentation de la prolifération des cellules à mucus à tous les niveaux de la cavité nasale et dans le conduit du nasopharynx à la plus forte dose dans les deux sexes a été rapportée. Cette augmentation de l'incidence est également associée à une augmentation de la sévérité des lésions. Une augmentation de l'incidence des inflammations interstitielles dans les deux sexes est également rapportée, uniquement à la plus forte dose.

Une étude 28 jours par inhalation corps entier a été réalisée sur des rats Wistar (ECHA, 2015 ; SCCS, 2015). Cette étude n'est pas publiée. Dix animaux par sexe et par groupe ont été exposés 6 heures par jour, 5 jours par semaine à des concentrations de 0, 5, 28, 129 ppm. Cinq animaux par sexe supplémentaires ont été utilisés dans le groupe témoin et le groupe exposé à 129 ppm afin d'étudier la réversibilité des effets après une période de récupération de 14 jours.

De légers infiltrats leucocytaires périvasculaires et péribronchiolaires sont rapportés à la plus haute dose, chez 7 mâles sur 10, et 6 femelles sur 10, et disparaissaient après la période de récupération. Aucune augmentation du poids des poumons ou lésion macroscopique ne sont rapportées.

Une étude subchronique est également disponible. Deux groupes de rats Sprague-Dawley ont été exposés par inhalation corps entier à 0 et 119 ppm de vapeurs de D5, 6 heures par jour, 7 jours par semaine pendant 28 jours. Quatre autres groupes ont été exposés de la même façon à 0, 20, 59, et 119 ppm de D5 pendant 90 jours. Enfin, deux derniers groupes ont été exposés à 0 et 119 ppm de D5 pendant 90 jours, puis ont été gardés 28 jours pour observer la réversibilité des effets. Tous ces groupes comptaient 10 animaux par sexe (ECHA, 2015 ; SCCS, 2015).

Dans cette étude, mis à part 2 femelles présentant une histiocytose alvéolaire à 59 et 119 ppm à 90 jours, aucun autre effet n'est observé concernant la sphère respiratoire.

Dans l'étude combinée toxicité chronique/cancérogénicité par inhalation décrite dans la partie concernée (Jean *et al.*, 2016, cf. 4.6), une augmentation statistiquement significative de l'incidence de foyers pulmonaires (+13%) chez les femelles du sous-groupe D à 160 ppm a été rapportée. Une augmentation statistiquement significative des inclusions hyalines dans l'épithélium de la cavité nasale a été observée dans les deux sexes du sous-groupe A et D à 160 ppm et uniquement les femelles du sous-groupe B. Ces inclusions étaient toujours observables après la période de récupération (sous-groupe C) chez les deux sexes à la plus haute dose. Cependant, cet effet est considéré par les auteurs comme un effet non spécifique, lié à l'exposition, cohérent avec l'exposition chronique à un composé moyennement irritant. En outre, cet effet est commun chez les rats âgés.

Dans une étude subchronique par voie orale non publiée (ECHA, 2015 ; SCCS, 2015), des rats Wistar, mâles et femelles, ont reçu par gavage des doses de 100, 330 et 1000 mg/kg de D5. Dix animaux par sexe et par dose ont été utilisés. Des nodules dans le parenchyme pulmonaire sont rapportés : chez une femelle à 100 mg/kg, 8 mâles et 6 femelles à 330 mg/kg, et 6 mâles et 6 femelles à 1000 mg/kg. Au niveau microscopique, il a également été observé une pneumonie granulomateuse chez 9 mâles et 7 femelles à 330 mg/kg, et 8 mâles et 7 femelles à 1000 mg/kg. Enfin, une hypertrophie des cellules à mucus chez les femelles à partir de 100 mg/kg était également visible. Selon les auteurs, ces effets seraient la conséquence d'une exposition involontaire par inhalation au D5 (due à la méthode d'administration) plutôt qu'à un effet systémique suite à l'ingestion.

4.4.2.2 Effets hématologiques/immunologiques

Des modifications dans les paramètres hématologiques sont décrites dans de nombreuses études suite à une exposition au D5.

L'étude de 28 jours de Burns-Naas *et al.* décrite précédemment (1998a) met en évidence une diminution, chez les femelles, à 160 ppm, des hématies, de l'hémoglobine, et de l'hématocrite (- 5-

6%). Malgré des diminutions statistiquement significatives, les concentrations observées en fin de traitement restaient néanmoins dans les valeurs normales de l'hémogramme du rat (Descat, 2002). Ces effets étaient réversibles après une période de récupération de 14 jours. Aucun effet n'a été observé chez les mâles dans cette étude.

Dans l'étude de 90 jours de Burns-Naas *et al.* décrite précédemment (1998b), une diminution de l'hémoglobine (-4%) et une augmentation de volume globulaire moyen (VGM) (+2%) a été observée chez les femelles à 224 ppm. Une diminution de la CCMH a été observée à 224 ppm dans les deux sexes (-2% chez les mâles et -3% chez les femelles). Comme précédemment, même si ces modifications étaient statistiquement significatives, elles restaient dans les limites physiologiques de l'hémogramme, mis à part la CCMH. Ces variations étaient réversibles après une période de récupération de 4 semaines.

D'autres études non publiées rapportent également des effets hématologiques.

Dans une étude par exposition subaiguë décrite précédemment (ECHA, 2015 ; SCCS, 2015), étaient observés plusieurs changements statistiquement significatifs, dont une augmentation du nombre de leucocytes totaux et des lymphocytes chez les mâles aux deux plus fortes doses (97 et 151/197 ppm). Le VGM était augmenté à 151/197 ppm dans les deux sexes. Enfin, la CCMH est diminuée chez les femelles à 151/197 ppm.

Dans une autre étude par exposition subaiguë décrite précédemment (ECHA, 2015 ; SCCS, 2015), une augmentation du VGM et une diminution de la CCMH était observée à 28 et 129 ppm chez les mâles. Le nombre de leucocytes totaux et de neutrophiles chez les mâles aux mêmes doses était également augmenté. Dans cette étude, il a également été observé une diminution du nombre d'hématies à 129 ppm. Ces modifications statistiquement significatives des paramètres hématologiques étaient réversibles après une période de récupération de 14 jours.

Dans l'étude combinée toxicité chronique/cancérogénicité (Jean *et al.*, 2016), les seules observations statistiquement significatives à 12 mois (dernière analyse des paramètres hématologiques) étaient une augmentation de l'hémoglobine (+3,2%) et de l'hématocrite (+2,2%) à 160 ppm chez les mâles et une augmentation du VGM chez les femelles (1,3%) à 160 ppm.

Une autre étude subchronique par inhalation n'a, quant à elle, montré aucune modification significative des paramètres hématologiques (ECHA, 2015 ; SCCS, 2015).

Dans l'étude subchronique par voie orale décrite précédemment (ECHA, 2015 ; SCCS, 2015), une diminution de la concentration d'hémoglobine a été observée à la dose de 1000 mg/kg.

Un effet immunotoxique a été envisagé pour le D5, notamment en regard des augmentations de leucocytes observées dans certaines études et de l'activité d'adjuvant humoral démontrée pour certaines silicones (Naim *et al.*, 1997).

Dans l'étude de Burns-Naas *et al.* (1998a) les chercheurs ont également évalué la réponse des cellules productrices d'anticorps suite à l'exposition au D5 et une injection par voie intraveineuse d'érythrocytes de mouton au 25^{ème} jour. De légères mais constantes augmentations ont été observées pour le poids de la rate, le nombre de cellules productrices d'anticorps (AFC, Antibody-Forming Cell) par rapport à la rate ou au nombre de splénocytes. Cependant, ces augmentations n'étaient pas statistiquement significatives selon le test de Dunnett.

Une étude *in vitro* non publiée a analysé l'effet de D5 sur la prolifération de cellules mononuclées humaines du sang périphérique. Cette stimulation a été induite par trois composés : la phytohémagglutinine, l'anatoxine tétanique ou des allo-antigènes. Il apparaît que dans un milieu sans sérum, le D5 inhibait complètement l'induction de prolifération des cellules immunitaires par ces trois composés. Cependant, ces effets étaient complètement supprimés lorsque le D5 était utilisé en présence de sérum. Il apparaît dans cette étude que les facteurs protecteurs du sérum sont les lipoprotéines. Cet effet n'apparaît donc pas pertinent dans les conditions d'exposition classiques, d'autant que les concentrations utilisées sont bien plus élevées que celles relevées dans le sang lors d'exposition (ECHA, 2015 ; SCCS, 2015).

4.4.2.3 Effets hépatiques

Dans l'étude en exposition subchronique de Burns-Naas *et al.* décrite précédemment (1998b), plusieurs modifications de paramètres étaient associées à l'augmentation statistiquement significative du poids du foie observée chez les femelles à 46 et 224 ppm (+15% et +16%). Il a été observé une augmentation statistiquement significative de l'activité de la gamma-glutamyltransférase (γ -GT), à 224 ppm chez les mâles (+58%) et dose dépendante chez les femelles (de +57 à +379%). Dans cette étude, une diminution du cholestérol dans tous les groupes exposés était également observée chez les mâles (-10/18%). Une diminution de l'urée sérique a été observée chez les femelles à 86 et 224 ppm. Toutes ces modifications étaient réversibles après une période de récupération d'un mois, sauf l'augmentation de la γ -GT chez les femelles (+82%).

Dans l'étude en exposition subaiguë décrite précédemment (Burns-Naas *et al.*, 1998a), l'augmentation statistiquement significative du poids du foie chez les femelles à 160 ppm (+15%) était seulement associée à une diminution de la phosphatase alcaline (12%) chez les femelles à 160 ppm. Si l'augmentation du poids du foie était réversible après 14 jours, la diminution de la phosphatase alcaline, elle, ne l'était pas.

Dans l'étude 2 générations décrite dans le chapitre concerné (cf. 4.7), une augmentation statistiquement significative du poids absolu (mais pas relatif) du foie a été observée chez les femelles de la génération F0 à 160 ppm. Cependant, cette observation n'a pas été confirmée à la génération F1 (Siddiqui *et al.*, 2007).

D'autres études non publiées rapportent des effets hépatiques.

Dans une étude par exposition subaiguë décrite précédemment (ECHA, 2015 ; SCCS, 2015), associé à l'augmentation statistiquement significative du poids (absolu et relatif) du foie chez les femelles à la plus haute dose, il a été observé une augmentation des hypertrophies hépatocellulaires chez six femelles sur 10 à la plus forte dose (151/197 ppm).

Dans une étude 28 jours par inhalation corps entier, des rattes Fischer 344 ont été exposées à 0 ou 160 ppm de vapeur de D5. Dix animaux par groupe ont été exposés 6 heures par jours, 5 jours par semaine. Des animaux ont été sacrifiés aux 6^{ème} et 13^{ème} jours de l'étude. Il a été observé une hypertrophie centrolobulaire transitoire (uniquement au 6^{ème} jour) ainsi qu'une hyperplasie hépatocellulaire au 6^{ème} jour et à la fin de l'étude (ECHA, 2015 ; SCCS, 2015).

Dans l'étude par inhalation 28 jours décrite précédemment (ECHA, 2015 ; SCCS, 2015), l'augmentation statistiquement significative relative du poids du foie à la plus forte dose (129 ppm) observée dans les deux sexes était associée à une diminution de la bilirubine chez les mâles à cette même dose. Ces deux paramètres étaient revenus à des niveaux similaires à ceux du groupe contrôle après une période de récupération.

Dans l'étude subchronique par voie orale décrite précédemment (ECHA, 2015 ; SCCS, 2015) des modifications cytoplasmiques des hépatocytes ont été observées chez plusieurs animaux à 1000 mg/kg.

Enfin dans l'étude combinée toxicité chronique/cancérogénicité réalisée sur le D5 (Jean *et al.*, 2016), une augmentation statistiquement significative du poids absolu et relatif du foie chez les femelles à un an (+10,9 et +9,9%) et du poids relatif chez les mâles à 2 ans (+8,9%) a été observée. Les autres effets statistiquement significatifs observés étaient : une augmentation du cholestérol total chez les femelles à 40 ppm (+8%) et 160 ppm (+14,1%) après 12 mois, une augmentation des triglycérides, toujours chez les femelles à 160 ppm après 12 mois (+25%), ainsi qu'une augmentation de la γ -GT chez les femelles à 160 ppm après 12 mois (+132,8%).

4.5 Génotoxicité

Le D5 n'a pas montré de potentiel génotoxique dans les différents essais réalisés, *in vitro* ou *in vivo*. Ces essais sont résumés dans les tableaux ci-dessous :

Tableau 12 : Résumé des études de génotoxicité *in vitro*

Référence	Type d'essai	Ligne directrice	BPL	Activation métabolique	Souche	Conclusion
ECHA, 2015 ; SCCS, 2015	Test d'Ames	OCDE 471	Oui	Avec et sans	<i>S. typhimurium</i> TA 1535, TA 1537, TA 98 et TA 100, <i>E. coli</i> WP2 uvr A	Non génotoxique
	Aberration chromosomique	OCDE 473	Oui	Avec et sans	Chinese hamster lung fibroblasts (V79)	Non génotoxique
	Essai de mutation génique sur cellules de mammifères	OCDE 476	Non	Avec et sans	mouse lymphoma L5178Y cells	Non génotoxique

Tableau 13 : Résumé des études de génotoxicité *in vivo*

Référence	Type d'essai	Ligne directrice	BPL	Espèce	Conclusion
ECHA, 2015 ; SCCS, 2015	Essai du micronoyau sur érythrocytes	OCDE 474	Oui	Rat Fischer 344	Non génotoxique
	Synthèse d'ADN non programmée sur hépatocytes	OCDE 486	Oui	Rat Fischer 344	Non génotoxique

4.6 Cancérogénicité

4.6.1 Toxicité chez l'Homme

Aucune donnée n'est disponible concernant la cancérogénicité chez l'Homme.

4.6.2 Toxicité chez l'animal

Une étude par inhalation corps entier couplée toxicité chronique/cancérogénicité, selon les lignes directrices de l'EPA est disponible pour le D5 (Jean *et al.*, 2016).

Des rats Fischer 344/CrlBr ont été répartis en 4 groupes (192 animaux par groupe, pour un total de 768 animaux), exposés à des doses de 0, 10, 40, 160 ppm. Les animaux ont été exposés 6 heures par jour, 5 jours par semaine. Chaque groupe a été divisé en 4 sous-groupes :

- Sous-groupe A : 6 mâles + 6 femelles par dose, exposés pendant 6 mois puis sacrifiés ;
- Sous-groupe B : 10 mâles + 10 femelles par dose, exposés pendant 12 mois puis sacrifiés ;
- Sous-groupe C : 20 mâles + 20 femelles par dose, exposés pendant 12 mois puis sacrifiés au bout de 24 mois ;
- Sous-groupe D : 60 mâles + 60 femelles par dose, exposés pendant 24 mois puis sacrifiés.

Un certain nombre de lésions néoplasiques ont été observées dans cette étude. Le seul effet néoplasique statistiquement significatif (tests de tendance, test de Fisher) observé dans cette étude est l'incidence d'adénocarcinomes de l'endomètre utérin à la plus forte dose dans le sous-groupe D (8,3%). Cependant, aucune relation dose-réponse ne peut être identifiée. Aucun néoplasme n'est observé dans le groupe contrôle du sous-groupe D, alors que c'est le cas dans le sous-groupe C, l'incidence de néoplasmes étant de 5% (voir tableau 13).

Tableau 14 : Incidence des adénocarcinomes de l'endomètre utérin

<i>Exposition (ppm)</i>	<i>Sous-groupe D</i>	<i>%</i>	<i>Sous-groupe C</i>	<i>%</i>
0	0/60	0	1/20	5
10	1/60	1,67	1/20	5
40	0/60	0	0/20	0
160	5/60	8,3	2/20	10

Considérant le caractère équivoque des résultats obtenus et leur faible force statistique, les auteurs ont analysé les résultats des témoins historiques pour l'incidence des adénocarcinomes de l'endomètre utérin :

Tableau 15 : Comparaison de l'incidence d'adénocarcinomes utérin dans l'étude de cancérogénicité avec les incidences retrouvées chez les témoins historiques

<i>Référence</i>	<i>Age rats (mois)</i>	<i>lignée</i>	<i>Incidence %</i>
Jean <i>et al.</i> , 2016	24	CrlBr	8,3
Jean <i>et al.</i> , 2016	24	CrlBr	0
Jean <i>et al.</i> , 2016	12	CrlBr	5
Haseman, 1998	24	N	0
Maekawa, 1983	24	DuCrj	1
Nyska, 1994	30	CrlBr	13,3
Nyska, 1994	30	CrlBr	24
Rao, 1990	?	N	11
Kuroiwa, 2013	24	DuCrjCrlj	3,3
Kuroiwa, 2013	24	DuCrjCrlj	12

Kuroiwa, 2013	24	DuCrIcrlj	13,5
Charles River, 1990	24	CrIbR	8

Pour les auteurs, l'incidence des adénocarcinomes de l'endomètre utérin retrouvée chez les témoins historiques montre une variabilité d'apparition spontanée de ces d'adénocarcinomes chez le rat Fischer 344. Plus particulièrement, ils estiment que l'absence d'adénocarcinomes spontanés observée dans cette étude n'est pas représentative de ce qui est retrouvé classiquement avec cette lignée CrIbR (Klaunig *et al.*, 2015).

Cependant, en regardant les résultats obtenus chez les témoins dans une étude chronique réalisée pour l'évaluation du D4, utilisant le même protocole et la même lignée de rats, il apparaît que ceux-ci sont également tous négatifs pour l'apparition d'adénocarcinomes de l'endomètre utérin (SCCS, 2010).

4.7 Toxicité sur la reproduction et le développement

4.7.1 Toxicité chez l'Homme

Aucune donnée chez l'Homme n'est disponible concernant les effets sur le développement ou la reproduction.

4.7.2 Toxicité chez l'animal

Tableau 16 : Résumé des études sur la reproduction

Référence	Lignes directrices BPL	Protocole	Résultats
ECHA, 2015 ; SCCS, 2015	/ Oui	Etude préliminaire sur la reproduction. 0, 26, 132 ppm, vapeurs, corps entier Rats Sprague Dawley (22/sexe/groupe)	Diminution de l'indice de viabilité à 14 et 21 jours après la naissance à la plus forte dose.
Siddiqui <i>et al.</i> , 2007	USEPA OPPTS 870.3800 et EPA OPP 83-6 Oui	Etude deux générations. 0, 30, 70, 160 ppm, corps entier 6h/jours, 70 jours avant le regroupement des animaux jusqu'à PND21 (F0 et F1). Arrêt entre G21 et PND4 (F0) et G20 et PND5 (F1) Rats Sprague Dawley (30/sexe/groupe)	Augmentation de la distance ano-génitale (absolue et relative à la racine cubique du poids corporel) chez les mâles F1 à PND1 à 160 ppm. Augmentation de l'incidence des histiocytoses alvéolaires chez les femelles (F0 et F1) à 160 ppm. Augmentation de la minéralisation vasculaire pulmonaire chez les mâles F1 à 30, 70, 160 ppm, les F0 femelles à 30, 70 ppm et chez les F0 mâles et les F1 femelles à 70 ppm.

Une étude 2 générations publiée est disponible pour le D5. Elle a été réalisée par inhalation corps entier, et est conforme aux lignes directrices de l'EPA (Siddiqui *et al.*, 2007). Trente rats par sexe et par groupe ont été exposés à des concentrations cibles de 0, 30, 70, 160 ppm, ainsi qu'à de l'air filtré pour le groupe contrôle. L'exposition a été réalisée 6 heures par jour, au moins pendant 70

jours consécutifs avant le regroupement des animaux, et a continué tout au long de l'accouplement, la gestation, la lactation jusqu'au jour précédent l'euthanasie (à la suite du sevrage des petits 21 jours après la naissance (Post Natal Day, PND21)). Cette exposition a cependant été suspendue du 21^{ème} jour de gestation au 4^{ème} jour après la naissance. Chez la génération F1, l'exposition a débuté 22 jours après la naissance, pendant au moins 70 jours consécutifs avant le regroupement et l'accouplement des animaux. Tout comme la génération F0, l'exposition a continué jusqu'au 21^{ème} jour suivant la naissance de la génération F2, avec un arrêt entre le 20^{ème} jour de gestation et le 5^{ème} jour de lactation.

Le seul effet statistiquement significatif concernant les aspects de reproduction et de développement observés dans cette étude est une légère, mais statistiquement significative augmentation de la distance ano-génitale (absolue et relative à la racine cubique du poids corporel) chez les mâles de la génération F1 à PND1 exposés à 160 ppm. Cet effet n'est pas observé chez les femelles ni chez les petits de la génération F2.

Une étude préliminaire non publiée sur 2 générations est disponible pour le D5. Les rats Sprague-Dawley (22 femelles et 22 mâles par groupes) ont été exposés à 0, 26 et 132 ppm de D5, 6 heures par jours, 28 jours avant l'accouplement et jusqu'à leur mort, avec un arrêt entre le 21^{ème} jour de gestation et le 4^{ème} de lactation. Cette étude ne suit pas de ligne directrice.

Le seul effet statistiquement significatif rapporté est une diminution de l'indice de viabilité à 14 et 21 jours après la naissance à la plus forte dose. Cet indice reste malgré tout dans les normes des témoins historiques. Aucun autre effet n'a été observé dans cette étude, dans les deux générations (ECHA, 2015 ; SCCS, 2015).

4.8 Mécanismes d'action

4.8.1 Effets hépatiques

Des études ont été réalisées pour identifier le mode d'action du D5 concernant les effets hépatiques. L'hypothèse d'un effet « phenobarbital-like » a été émise et testée.

Dans une étude mécanistique étudiant l'induction d'enzymes hépatiques, des rats Sprague-Dawley (mâles et femelles, 3-4 animaux par groupes) ont été exposés par gavage à des doses de 0, 1, 5, 20 ou 100 mg/kg de D5, dissous dans de l'huile de maïs, ou à 50 mg/kg de phénobarbital par voie intraveineuse (Zhang *et al.*, 2000).

L'induction du CYP1A1/2 a été déterminée par la mesure de la 7-éthoxyrésorufine O-dééthylase microsomale (EROD) et de la protéine immunoréactive CYP1A1/2, et l'induction du CYP2B1/2 par la mesure de la 7-pentoxyrésorufine O-dépentylase microsomale (PROD) et de la protéine immunoréactive CYP2B1/2. Les niveaux de la protéine immunoréactive CYP3A1/2 et les modifications du NADPH cytochrome P450 ont également été mesurés.

Les résultats pour PROD et EROD sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau 17 : Activités des enzymes PROD et EROD

Dose (mg/kg)	PROD (pmol/min par mg)		EROD (pmol/min par mg)	
	Mâles	Femelles	Mâles	Femelles
0	12,7 ± 1,9	1,6 ± 0,5	47,4 ± 9,8	36,8 ± 6,2
1	19,4 ± 5,8	1,9 ± 0,1	44,9 ± 9,6	41,3 ± 10,7

5	37,8 ± 16,6	2,8 ± 0,2*	126 ± 48,4*	48,3 ± 5,1*
20	69,1 ± 26,7*	10,7 ± 4,8 *	114 ± 36,2*	63,2 ± 18,5*
100	99,4 ± 25,9*	10,4 ± 5,1*	141 ± 9,8*	51,8 ± 7,2*
Phénobarbital 50	1053 ± 60,4*	172 ± 59,1*	222 ± 8,5*	109 ± 6,4*

* Différence significative du contrôle à $p < 0.05$ (Test de Dunnett)

L'augmentation de l'activité de EROD n'était pas liée à une augmentation du niveau de protéine immunoréactive CYP1A1/2, qui n'était pas affectée par le traitement au D5. Au contraire, le niveau de protéine immunoréactive CYP2B1/2 augmentait de façon similaire à PROD. Une étude *in vitro* sur des microsomes humains et de rats a confirmé que le D5 avait la capacité d'inhiber de façon réversible et métabolisme-dépendante le CYP1A1/2, mais que ce n'était pas un inhibiteur de CYP2B1/2 (ECHA, 2015 ; SCCS, 2015). Une augmentation significative a été observée pour la protéine immunoréactive CYP3A1/2 chez les mâles traités avec 100 mg/kg de D5. Chez les femelles, une augmentation dose dépendante était observée dès 5 mg/kg. La protéine immunoréactive NADPH cytochrome P450 réductase était également significativement augmentée chez les mâles et les femelles traités aux doses de 5 et 100 mg/kg et 20 et 100 mg/kg, respectivement. Cette étude indique que le D5 a une action sur le foie de façon similaire au phénobarbital quoique moins forte (Zhang *et al.*, 2000).

4.8.2 Cancérogénicité

En premier lieu, une revue indépendante des données histopathologiques disponibles dans la base de données du NTP a été réalisée pour déterminer si la morphologie des tumeurs spontanées observées chez les femelles Fischer 344 était similaire à celle observée dans l'étude sur le D5. Cette évaluation a mené à la conclusion que les tumeurs induites par le D5 étaient indifférenciables des adénocarcinomes retrouvés chez les animaux contrôle et que le D5 induisait une apparition légèrement plus précoce des adénocarcinomes de l'endomètre utérin observés de façon classique chez le rat (ECHA, 2015 ; SCCS, 2015).

Le(s) mode(s) d'action du D5 expliquant l'apparition d'adénocarcinomes utérins ont été recherchés.

Il apparaît que le D5 n'est pas génotoxique : les résultats des études de génotoxicité *in vivo* et *in vitro* sont en effet tous négatifs (cf. partie 4.5).

Quinn *et al.* (2007) ont compilé différents test *in vivo* et *in vitro* réalisés afin d'étudier les potentiels effets endocriniens du D5. Ces effets sont négatifs dans un test utérotrophique chez le rat chez deux souches (Sprague Dawley et Fischer 344), un test de Hershberger, un test de gène rapporteur à la luciférase, et des tests de liaison aux récepteurs œstrogéniques et à la progestérone (ER α , ER β , PR α et PR β). Le D5 ne semble donc pas avoir d'effet directement œstrogénique ou anti-œstrogénique, androgénique ou anti-androgénique, ou progestogénique.

La formation de catécholœstrogènes a également été identifiée comme cause probable d'apparition des adénocarcinomes. Cependant, après une exposition pendant 14 mois par inhalation de rats Fischer 344 au D5, aucune différence dans les concentrations en métabolites d'œstrogènes n'est notée avec le groupe contrôle (ECHA, 2015 ; SCCS, 2015).

En outre, l'induction d'adénocarcinomes par le D5 ne semble pas provenir directement d'un effet oxydant, inflammatoire, ou cytotoxique (Klaunig *et al.*, 2015, ECHA, 2015 ; SCCS, 2015).

De nombreuses études ont étudié l'effet de D5 sur les niveaux de prolactine sanguine.

Une des voies de régulation du taux de prolactine sanguine est l'action de la dopamine, qui en inhibe la libération. La prolactine a pour fonction le maintien du corps jaune chez le rat, et donc sa sécrétion de progestérone. L'hypothèse formulée serait donc que l'action du D5, via une action dopaminergique, augmenterait le ratio œstrogène / progestérone chez les rates âgées, induisant une stimulation anormale de l'endomètre utérin par les œstrogènes.

Une première étude par inhalation (nez seul) (ECHA, 2015 ; SCCS, 2015) a regardé les conséquences d'une exposition de 6 heures au D5 (160 ppm) chez des rates Fischer 344 ovariectomisées prétraitées à la réserpine (24 heures avant). La présence de réserpine a pour conséquence de diminuer le niveau de dopamine, donc d'induire une augmentation du niveau de prolactine dans le sang. Les niveaux de prolactine des animaux traités avec de la réserpine seule, ou de la réserpine et du D5 ont donc été comparés :

Tableau 18 : Effets d'une exposition au D5 sur le niveau de prolactine sérique chez des rates prétraitées à la réserpine

<i>Traitement</i>	<i>Prolactine sérique (ng/ml)</i>
Contrôles ovariectomisés	11
Contrôles réserpine	72
Réserpine + D5	37

L'inhalation de D5 induit une diminution de 49% de la prolactine circulante par rapport au groupe contrôle traité à la réserpine seule.

Une deuxième expérimentation a été réalisée dans cette même étude. En plus de l'expérimentation précédente, les rates ont également été prétraitées avec du sulpiride, un antagoniste sélectif des récepteurs D2 et D3 de la dopamine, afin de confirmer l'action dopaminergique du D5.

Tableau 19 : Effet du sulpiride sur le niveau de prolactine sérique diminué par du D5 chez des rates prétraitées à la réserpine

<i>Traitement</i>	<i>Prolactine sérique (ng/ml)</i>
Contrôles ovariectomisées	5
Contrôles réserpine	58
Réserpine + D5	38
Réserpine + D5 + Sulpiride	395

Le traitement avec la réserpine a conduit à un niveau de prolactine sérique 12 fois supérieur à celui du contrôle. Avec le traitement au D5, ce niveau diminuait de 34%. Le prétraitement au sulpiride bloquait l'action du D5 sur la prolactine sérique, démontrant que l'action du D5 se fait par la voie dopaminergique.

Dans une deuxième étude par inhalation (nez seul), chez des rates Fischer 344, le D5, contrairement aux deux expérimentations précédentes, n'a pas diminué les niveaux de prolactine immédiatement après le traitement, mais avec un retard de 18 heures. Les auteurs estiment que cette différence peut être due à la deuxième exposition à la réserpine à T0 réalisée dans cette étude (ECHA, 2015 ; SCCS, 2015).

Tableau 20 : Résumé des effets du D5 sur les niveaux de prolactine circulante de rates

Traitement	Prolactine sérique (ng/ml)			
	T0	T 4h	T 8h	T 18h
Contrôles ovariectomisés	35	19	17	6
Contrôles réserpine	549	505	469	114
Réserpine + 160 ppm D5	647	599	300	17
Pergolide (contrôle positif)	3	NA	NA	NA

Enfin, dans une dernière étude par inhalation (nez seul), les rats ont été exposés à 160 ppm de D5 pendant 5 jours. Les témoins négatifs ont été exposés à de l'air filtré et le pergolide, un agoniste au récepteur D2 de la dopamine, a été utilisé en tant que témoin positif (ECHA, 2015 ; SCCS, 2015). Dans cette étude, la première avec un groupe contrôle non ovariectomisé, l'exposition au D5 n'a pas diminué la concentration sérique de prolactine. Au contraire, la tendance semblerait inverse, sans que celle-ci soit statistiquement significative.

Tableau 21 : Niveaux de prolactine circulante avant et après exposition de rates par inhalation à 160 ppm de D5

Traitement	Prolactine sérique (ng/ml)					
	J-1	J1	J5 (15h)	J5 (19h)	J5 (23h)	J6
Contrôle	59	53	49	71	55	58
160 ppm D5	69	70	66	131	130	82
Pergolide	57	7	11	10	6	9

D'autres études mécanistiques ont regardé l'activité agoniste de la dopamine *in vitro*. Les résultats montrent qu'il n'y a pas d'interaction directe avec le récepteur D₂, mais qu'il pourrait y avoir des interactions avec certains aspects de la voie du récepteur D₂ contrôlant le relargage de prolactine, telle que la suppression de l'activité d'un second messager (ECHA, 2015 ; SCCS, 2015).

Afin d'évaluer les conséquences d'un éventuel effet agoniste à la dopamine chez le rat âgé, deux études *in vivo* (ECHA, 2015 ; SCCS, 2015) ont étudié les effets du D5 sur le cycle œstral. Ces deux études ont utilisé le pergolide en tant que témoin positif.

Dans la première étude, le D5 a été administré par inhalation corps entier pendant 90 jours à une dose de 160 ppm chez des rates de 21 mois. De sensibles variations des taux de prolactine, progestérone ou d'œstrogènes ont été observées, mais ne sont pas statistiquement significatives et très aléatoires d'une période à une autre. A noter que contrairement à ce qui aurait pu être attendu selon l'hypothèse formulée, l'action du D5 était plus marquée et homogène pour les niveaux d'œstradiol. Les effets sur le ratio œstrogène/progestérone, quoique toujours variables, étaient conformes à ce qui était attendu. En parallèle, il a également été observé une augmentation sensible du pourcentage de jours passés en phase « œstrogénique », c'est-à-dire en œstrus ou pré-œstrus, chez les rates traitées au D5 en comparaison du contrôle (ECHA, 2015 ; SCCS, 2015).

Dans la deuxième étude, le D5 a également été administré par inhalation à une dose de 160 ppm, pendant 14 mois, de 11 à 25 mois. Aucune différence n'a été observée entre les témoins et les rates traitées au D5 concernant les niveaux de prolactine, progestérone et d'œstrogènes circulants. Cependant, cette étude a également montré une augmentation du nombre de jours en phase oestrogénique par rapport au contrôle (ECHA, 2015 ; SCCS, 2015).

Les études disponibles ne confirment donc pas complètement l'hypothèse proposée, notamment concernant les concentrations d'hormones circulantes. Concernant les deux dernières études, les auteurs indiquent que cela pourrait être un effet des mesures trop éparpillées des concentrations d'hormones (tous les mois dans la première étude, toutes les 3 semaines dans la seconde). Cependant, les effets sur les concentrations hormonales sont bien observés chez les témoins positifs traités au pergolide.

Au regard du mode d'action dopaminergique du D5 envisagé pour expliquer l'apparition d'adénocarcinomes de l'endomètre utérin, cet effet serait, selon les auteurs, non transposable à l'Homme.

En effet, chez le rat, le maintien du corps jaune et donc sa sécrétion de progestérone est assuré par la prolactine. Or, chez l'Homme, c'est la LH qui assure le maintien du corps jaune. Une déplétion en prolactine chez l'Homme n'aurait donc pas d'incidence sur le ratio œstrogène/progestérone. De plus, aucune augmentation du risque de cancer n'a été observé chez les femmes traitées pendant des années avec de la bromocriptine, un agoniste de la dopamine, pour une hyperprolactinémie (Burek, 1988).

Cependant, malgré les nombreuses études mécanistiques réalisées, il apparaît que le mode d'action n'est pas encore tout à fait compris, et il ne peut pas être exclu que cet effet soit transposable à l'Homme.

5 Construction des VLEP et recommandations

Plusieurs effets sont observés dans les études réalisées avec le D5 et ont été envisagés comme effet critique :

- **Toxicité hépatique** : l'effet hépatique est l'effet le plus fréquemment observé dans le panel d'études réalisées sur le D5. En effet, dans toutes les études de toxicité répétée (par voie orale et par inhalation), il peut être observé au minimum une augmentation du poids du foie. Cette augmentation du poids du foie est associée à un doublement des γ -GT chez les femelles dans l'étude subchronique de Burns-Naas *et al.* (1998b). Selon l'US EPA (2002), cette augmentation est suffisante pour signer la toxicité d'un composé sur le foie. Cependant, le manque de reproductibilité de cette augmentation de γ -GT et le fait que cet effet ne soit pas associé à d'autres modifications de paramètres biochimiques ou histopathologiques dans cette même étude seraient en faveur d'un effet adaptatif du foie, et non d'une toxicité.
- **Minéralisation vasculaire pulmonaire** : cet effet est observé dans l'étude 2-génération (Siddiqui *et al.*, 2007), sans être détaillé par les auteurs. Il est probable que ce qui est nommé ici comme minéralisation soit en fait une calcification. L'information tenue sur cet effet tel que décrit dans l'étude ne permet pas de le retenir comme critère d'évaluation de la toxicité.
- **Histiocytose alvéolaire** : l'histiocytose alvéolaire est une infiltration du tissu pulmonaire par des cellules de la lignée monocyte-macrophage. Cette histiocytose est différente d'une histiocytose langerhansienne, liée au tabac, retrouvée chez de jeunes sujets humains et qui est une pathologie multisystémique liée à l'accumulation de cellules de Langerhans. Cette histiocytose alvéolaire est observée également chez l'Homme suite à une exposition à la substance active herbicide paraquat, aux produits bitumeux ainsi qu'aux huiles de paraffine. Chez l'animal, selon Élies (thèse 2009), elle est rapportée dans des études de cancérogénèse dans lesquelles la souris C57BL/6 est le modèle utilisé. Selon Boorman (1990) et Mohr (1992) on retrouve de l'histiocytose chez le rat Fischer dans les études chroniques. De façon générale l'étiologie de l'histiocytose est non précisée. L'information tenue sur cet effet tel que décrit dans l'étude, dont l'absence de relation dose-réponse, ne permet pas de le retenir comme critère d'évaluation de la toxicité.
- **Cancérogénicité** : des adénocarcinomes de l'endomètre utérin peuvent être observés dans l'étude de toxicité chronique. Malgré la significativité statistique à la plus haute dose, aucune relation dose-réponse n'apparaît, ce qui ne permet pas de pouvoir affirmer que cet effet est la conséquence de l'exposition au D5. De plus, le mécanisme d'action n'est pas complètement élucidé. Bien qu'il ne soit pas exclu que leur apparition soit un effet lié au vieillissement des rats, on ne peut affirmer que cet effet n'est pas transposable à l'Homme.
- **Inflammation pulmonaire** : l'inflammation pulmonaire est également un effet constant rapporté dans les études par toxicité répétée disponibles sur le D5. Malgré la prépondérance de cet effet, les relations dose-réponse sont difficiles à établir dans les études disponibles. Les effets inflammatoires sont en effet principalement observés à de fortes doses, pour lesquelles les animaux ne seraient plus exposés seulement à des vapeurs, mais également à des aérosols. Il est alors possible que cette inflammation soit la réaction physiologique de l'organisme à l'entrée d'un corps étranger, et ne soit donc pas spécifique au D5. Cependant, dans l'étude par exposition subchronique de Burns-Naas *et al.* (1998b), une augmentation de ce phénomène inflammatoire est observée à des concentrations pour lesquelles le D5 est encore sous forme vapeur. De plus, cet effet n'est

pas réversible après un mois. Une seule étude celle de Burns-Naas *et al.* (1998b), rapporte une augmentation de ce phénomène inflammatoire à des concentrations auxquelles le D5 est encore sous forme vapeur et ce, sans en avoir fait d'analyse pour évaluer la significativité statistique des résultats, ce qui ne permet pas de retenir cet effet comme critère d'évaluation de la toxicité.

5.1 Construction de la VLCT

De l'analyse des nombreuses études sur le D5, il ressort que tous les effets évalués sont difficilement exploitables. Il apparaît que le D5 est une substance peu toxique. Les effets sont principalement observés à partir de 160 ppm, c'est-à-dire à partir de la formation d'aérosols. Au regard de la nature de ces effets (inflammation pulmonaire notamment), ceux-ci semblent liés à la présence des particules liquides.

En conséquence, le CES a fait le choix de baser la VLCT-15 min du D5 sur les concentrations à partir desquelles des particules ont été observées dans les études réalisées, soit **2500 mg.m⁻³**. Compte tenu du caractère physico-chimique du choix de ce point de départ, aucun facteur d'ajustement n'est nécessaire pour la construction de la VLCT-15 min.

5.2 Construction de la VLEP-8h

Compte tenu de l'absence d'effet systémique pertinent par inhalation et de la nature du point de départ retenu pour la VLCT-15 min (effet irritant associé au changement de phase vapeur/aérosol), une VLEP-8h n'est pas jugée nécessaire pour ce composé.

5.3 Mention « peau »

Comme détaillé dans le document, l'absorption cutanée du D5 apparaît très faible, allant de 0,02 à 1,5% selon les études. En l'absence de données quantitatives supplémentaires, l'attribution de la mention peau n'apparaît pas nécessaire pour le D5.

5.4 Mention « bruit »

Aucune étude disponible ne suggère d'effet ototoxique du D5. En conséquence, la mention « bruit » n'est pas attribuée.

6 Conclusions

VLEP-8h : non recommandée

VLCT-15min : 2500 mg.m⁻³

Mention « peau » : non attribuée

Mention « bruit » : non attribuée

7 Bibliographie

Agence Européenne des Produits Chimiques (ECHA). Substances enregistrées. Decamethylcyclopentasiloxane. http://apps.echa.europa.eu/registered/data/dossiers/DISS-9d82d68d-a71c-2317-e044-00144f67d249/DISS-9d82d68d-a71c-2317-e044-00144f67d249_DISS-9d82d68d-a71c-2317-e044-00144f67d249.html (consulté le 23/09/2015)

Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) (2017). Document de référence pour l'élaboration de valeurs limites d'exposition à des agents en milieu professionnel. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, Maisons-Alfort. 142 p.

Boorman G.A., Eustis S.L., Elwell M.R., Montgomery Jr. C.A., Mackenzie W.F. (1990). Pathology of the Fischer rat. Academic Press, San Diego p. 346–490.

Burek, J.D., D.H. Patrick, and R.J. Gerson (1988) Weight-of-biological evidence approach for assessing carcinogenicity. In: Carcinogenicity, HC Grice and JL Cimina (eds). Springer-Verlag, New York, pp. 83-85

Bums-Naas LA, Mast RW, Klykken PC, McCay. JA, White KL, Jr., Mann PC, and Naas DJ (1998a). Toxicology and Humoral Immunity Assessment of Decamethylcyclopentasiloxane (D5) Following a 1-Month Whole Body Inhalation Exposure in Fischer 344 Rats. Toxicological Sciences 43, 28 - 38

Bums-Naas LA, Mast RW, Meeks RG, Mann PC, and Thevenazt P (1998b) Inhalation Toxicology of Decamethylcyclopentasiloxane (D5) Following a 3-Month Nose-Only Exposure in Fischer 344 Rats. Toxicological Sciences 43, 230-240

Carpenter CP, Weil CS, Smyth Jr HF (1974) Range-finding toxicity data : list VIII. Toxicology And Applied Pharmacology 28,313-319.

Charles River Laboratories, (1990) Spontaneous Neoplastic Lesions in the CDF® (F-344)/CrIBR Rat.

Descat, F. (2002) *Hématologie du rat : hémogramme et myélogramme*. Thèse d'exercice, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse - ENVT, 110 p.

Elies L. (2009) Lésions histopathologiques spontanées observées chez la souris C57BL/6 au cours des études de cancérogénèse

Haseman, JK, Hailey JR, and Morris RW, (1998) Spontaneous neoplasm incidences in Fischer 344 rats and B6C3F1 mice in two-year carcinogenicity studies: A National Toxicology Program update. Toxicologic Pathology, 26: p. 428-441

Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS) (2008) Décaméthylcyclopentasiloxane Fiche toxicologique n°272.

Jean, P.A., Plotzke, K.P., Scialli, A.R., (2016) Chronic Toxicity and Oncogenicity of Decamethylcyclopentasiloxane in the Fischer 344 Rat, Regulatory Toxicology and Pharmacology. Volume 74, Supplement, February, p. S57–S66

Jovanovic ML, McMahon JM, McNett DA, Tobin JM, Plotzke KP (2008) *In vitro* and *In vivo* percutaneous absorption of ¹⁴C-octamethylcyclotetrasiloxane (¹⁴C-D4) and ¹⁴C-decamethylcyclopentasiloxane (¹⁴C-D5). Regulatory Toxicology and Pharmacology 50 239–248.

Klaunig, J.E., Dekant, W., Plotzke, K.P., Scialli A.R., (2015) Biological relevance of decamethylcyclopentasiloxane (D5) induced rat uterine endometrial adenocarcinoma tumorigenesis: Mode of action and relevance to humans, Regulatory Toxicology and Pharmacology

- Kuroiwa, Y, Kasahara, K, Nagatani, M, Yamakawa, S and Okazaki, S (2013) Transition of Historical Control Data for High Incidence Tumours in F344 Rats J Toxicol Pathol. June; 26(2): 227–230.
- Maekawa A, Kurokawa Y, Takahashi M, Kokubo T, Ogiu T, Onodera H, Tanigawa H, Ohno Y, Furukawa F, Hayashi Y, (1983) Spontaneous tumors in F344/DuCrj rats. Gan 1983. 74: p. 365-372.
- McKim JM Jr, Choudhuri S, Wilga PC, Madan A, Burns-Naas LA, Gallavan RH, Mast RW, Naas DJ, Parkinson A, Meeks RG (1999) Induction of hepatic xenobiotic metabolizing enzymes in female Fischer-344 rats following repeated inhalation exposure to decamethylcyclopentasiloxane (D5). Toxicol. Sci. Jul;50(1):10-9
- Mohr U., Dungworth D.L., Capen C.C. (1992). Pathology of the aging rat. ILSI Press, Washington, DC p. 147–50.
- Naim JO, Ippolito KML, van Oss CJ (1997) Adjuvancy effect of different types of silicone gel. J Biomed Mater Res. 15;37(4):534-8.
- Nyska A, Klein T, Scolnik M, Waner T, Klein B (1994) Unusually High Incidence of Spontaneous Endometrial Adenocarcinoma in Aged Virgin Fischer Rats. Experimental and Toxicologic Pathology. 46: p. 7-9.
- OCDE (2012) Essai n°405 Effet irritant/corrosif aigu sur les yeux. Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, Section 4. Effets sur la santé. DOI : 10.1787/9789264185548-fr
- Quinn AL, Regan JM, Tobin JM, Marinik BJ, McMahon JM, McNett DA, Sushynski CM, Crofoot SD, Jean PA, Plotzke KP. (2007) In vitro and in vivo evaluation of the oestrogenic, androgenic, and progestagenic potential of two cyclic siloxanes. Toxicol Sci, 96(1):145–153.
- Rao GN, Haseman JK, Grumbein S, Crawford DD, Eustis SL. (1990) Growth, bodyweight, survival, and tumour trends in F344\N rats during eleven-year period. Toxicol Pathol; 18: 61-70.
- Reddy, M.B., Dobrev, I.D., Mcnett, D.A., Tobin, J.M., Utell, M.J., Morrow, P.E., Domoradzki, J.Y., Plotzke, K.P., Andersen, M.E. (2008) Inhalation dosimetry modeling with decamethylcyclopentasiloxane in rats and humans. Toxicol. Sci. 105(2), 275-285
- Santé Canada (2008) Évaluation préalable pour le Défi concernant le décaméthylcyclopentasiloxane (D5).
- Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS), Opinion on cyclomethicone D4/D5, 22 June 2010.
- SCCS, Opinion on decamethylcyclopentasiloxane (cyclopentasiloxane, D5) in cosmetic products. 25 march 2015.
- Siddiqui WH, Stump DG, Reynolds VL, Plotzke KP, Holson JF, Meeks RG (2007) A two-generation reproductive toxicity study of decamethylcyclopentasiloxane (D5) in rats exposed by whole-body vapor inhalation. Reproductive Toxicology 23, 216–225
- Tobin JM, McNett DA, Durham JA, Plotzke KP (2008) Disposition of Decamethylcyclopentasiloxane in Fischer 344 Rats Following Single or Repeated Inhalation Exposure to 14C-Decamethylcyclopentasiloxane (14C-D5). Inhalation Toxicology, 20:513–531.
- US Environmental Protection Agency (U.S. EPA) (1994) Methods for derivation of inhalation reference and concentration and application of inhalation dosimetry. Environmental Criteria and Assessment Office. Office of Health and Environmental Assessment. EPA/600/8-90/066F. (US EPA, Washington DC.) 389p.
- U.S. EPA (2002) Hepatocellular hypertrophy. HED guidance document #G2002.01. Technical Report.

Varaprath S, McMahon JM, Plotzke KP (2003) Metabolites of hexamethyldisiloxane and decamethylcyclopentasiloxane in Fischer 344 rat urine—a comparison of a linear and a cyclic siloxane. *DMD* 31:206–214

Zhang J, Falany JL, Xie X, Falany CN (2000) Induction of rat hepatic drug metabolizing enzymes by dimethylcyclosiloxanes. *Chemico-Biological Interactions* 124, 133–147.

Partie B – Rapport d'évaluation des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur les lieux de travail

1 Présentation et discussion des méthodes de mesure du D5 dans l'air des lieux de travail

1.1 Recensement des méthodes de mesure

Les méthodes de mesure de la concentration d'une substance dans l'air des lieux de travail sont évaluées de manière à recommander une ou plusieurs méthodes permettant d'effectuer des mesures de concentration de la substance à des fins de comparaison avec les VLEP recommandées par le CES ou avec les VLEP établies dans les directives européennes.

L'objectif n'est pas de classer l'ensemble des méthodes selon un système de notation chiffrée mais plutôt de présenter de manière structurée et systématique les critères permettant d'arriver à une recommandation de méthodes qui soit fondée sur un jugement scientifique.

La méthodologie détaillée a fait l'objet d'un rapport du groupe de travail « Métrologie ». Le principe général est le suivant.

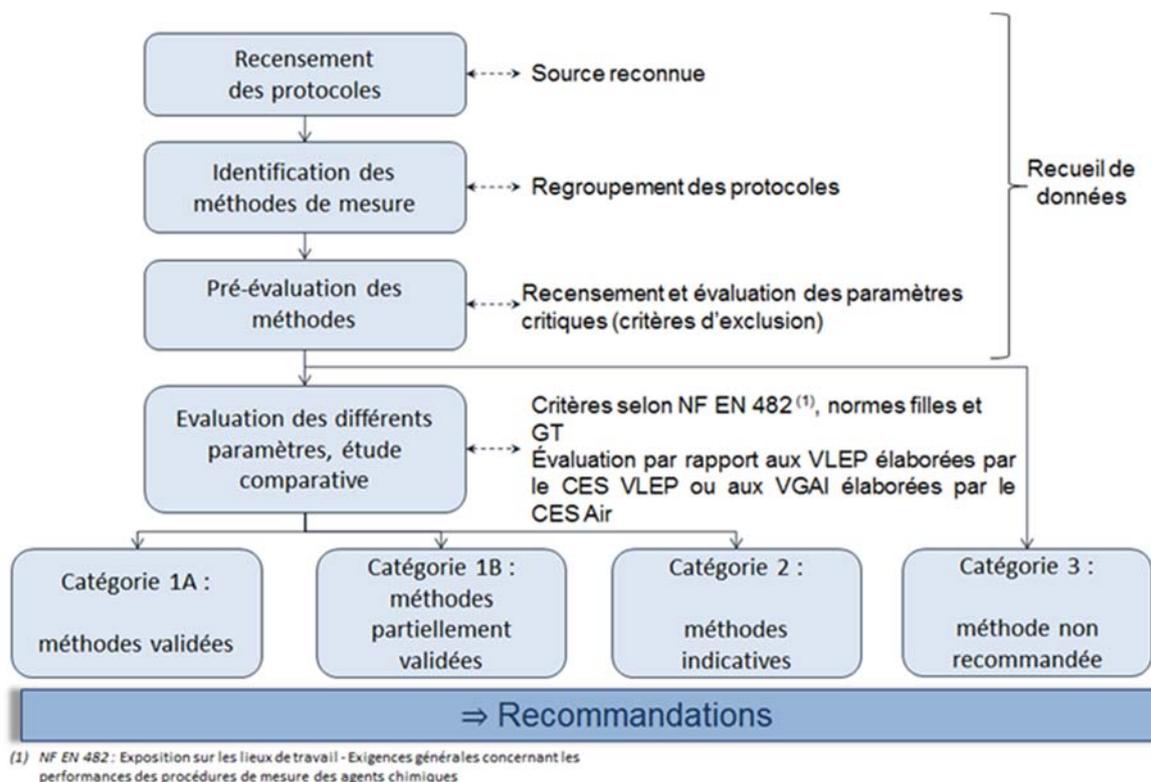


Figure 4 : Principe général (Anses, 2016)⁶

⁶ Le terme « norme filles » fait référence aux normes disponibles fixant des exigences complémentaires à celles de la norme NF EN 482 devant être satisfaites pour certains types particuliers de procédures et de dispositifs de mesurage ; Le sigle GT de cette figure désigne spécifiquement le GT Métrologie en charge du travail d'évaluation des méthodes de mesure

L'évaluation des méthodes de mesure a été réalisée au regard de la VLCT-15min de 2500 mg.m⁻³. Le domaine de mesure recherché est de :

- 1250 à 5000 mg.m⁻³ (0,5 VLCT-15min – 2 VLCT-15min) pour le suivi des expositions court terme sur 15 minutes,
- 250 à 5000 mg.m⁻³ (0,1 VLCT-15min – 2 VLCT-15min) pour le contrôle technique réglementaire des expositions court terme sur 15 minutes,

Le Tableau 22 présente les méthodes recensées pour la mesure du D5 dans l'air des lieux de travail.

Tableau 22 : Tableau récapitulatif des méthodes de mesurage dans l'air des lieux de travail

Méthode		Protocole
N°	Descriptif	Air des lieux de travail
1	Prélèvement actif sur tube contenant une résine Amberlite XAD-2 Désorption solvant, analyse par chromatographie gazeuse avec détection par ionisation de flamme	NF ISO 16200-1 (2001) NF X43-267 (2014) Métropol M19 (2007)
2	Prélèvement passif sur badge disque SKC N° 575-001, charbon actif, désorption solvant, analyse par chromatographie gazeuse avec détection par ionisation de flamme	ISO 16200-2 (2000)

Des données complémentaires de validation relatives à la méthode 2 ont été recensées dans le rapport de validation de l'échantillonneur SKC publié sur le site du fabricant et évaluées (SKC 2014).

D'autres méthodes sont évoquées dans la littérature :

- prélèvement au travers de deux barboteurs en série contenant 6 à 20 mL de méthanol, volume maximum prélevé 20L, analyse GC/FID ou GC/Masse,
- échantillonnage de l'atmosphère à l'aide d'un canister ou d'un sac Tedlar, analyse GC/FID ou GC/MS.

Ces méthodes ont généralement été développées et utilisées pour évaluer la concentration des vapeurs de siloxanes dans les unités de génération de biogaz (Hayes *et al.* 2003, Pierce 2011, Raich-Montiu *et al.* 2014, Tansel et Surita 2016). Elles n'ont pas été évaluées.

1.2 Évaluation des méthodes de mesures

Remarque préalable sur la phase à prélever :

Afin de choisir la méthode la plus appropriée, il convient au préalable de s'assurer si le composé est constitué d'une phase gazeuse ou d'une phase mixte (particules + gaz). La norme NF EN 13936 sur la mesure de mélange de particules en suspension et vapeur définit les exigences et les méthodes d'essais à suivre pour évaluer les méthodes de mesure. Elle oriente sur le choix d'un

dispositif unique ou combiné au regard de la pression de vapeur et d'un test de distribution de l'échantillon entre les 2 phases.

L'absence de données de distribution et la pression de vapeur de 26,6 Pa du D5 orientent sur l'emploi *a priori* d'un système en série.

Le tableau suivant présente le classement des méthodes recensées et évaluées pour l'air des lieux de travail. Aucune méthode recensée dans le tableau 4 ne permet l'évaluation de l'exposition aux vapeurs et particules de D5 au regard de la VLCT-15min de 2500 mg.m⁻³ proposées par le CES.

Tableau 4 : Classement des méthodes de mesure du D5 dans l'air des lieux de travail

Méthode		Protocole	Evaluation
N°	Descriptif	Air des lieux de travail	Contrôle réglementaire VLCT-15min et suivi des expositions court terme
1	Prélèvement actif sur tube Amberlite XAD-2 Désorption solvant Analyse par GC/FID	NF X43-267 MétroPol M19	3
2	Prélèvement passif sur badge disque charbon actif Désorption solvant Analyse par GC/FID	ISO 16200-2 (2000)	3

Aucune de ces deux méthodes ne permet l'évaluation du D5 sous la forme aérosolisée⁷.

Les données relatives au domaine de validation et limites de quantification des deux méthodes au regard de la VLCT-15min pour la phase gazeuse sont présentées dans la figure suivante :

⁷ Il est à noter qu'une méthode de mesure du D5 en phase mixte est actuellement en cours de développement et de validation par l'INRS (Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles).

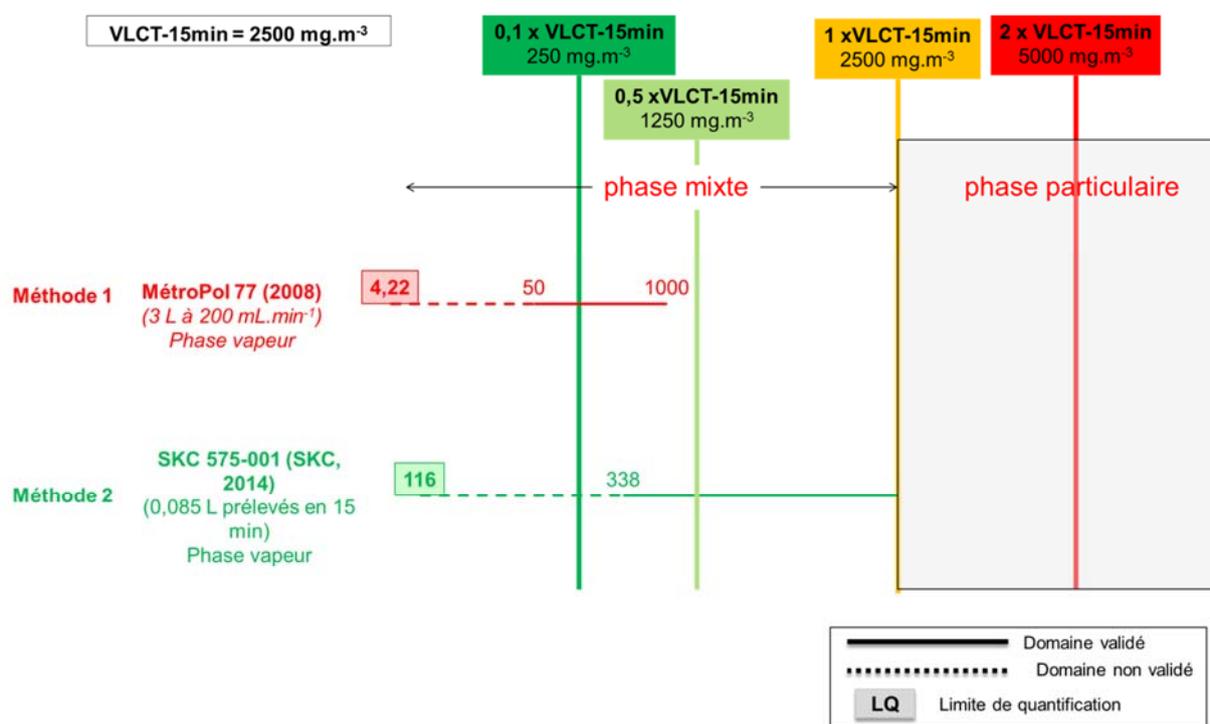


Figure 2 : Domaine de validité et limite de quantification des deux méthodes comparés au domaine 0,1 à 2 fois la VLCT-15min proposée par le CES.

1.2.1 Évaluation détaillée des méthodes classées en catégorie 1A et 1B

Aucune méthode n'est classée en catégorie 1A ou 1B.

1.2.2 Évaluation détaillée des méthodes classées en catégorie 2

Aucune méthode n'est classée en catégorie 2.

1.2.3 Explication de la classification des méthodes classées en catégorie 3

L'exposition à la phase particulaire est prépondérante du fait de la faible volatilité à température ambiante du D5, des diverses utilisations dans des formulations d'huiles, de détergents, d'anti-moussant ou d'imperméabilisant et de la mise en œuvre par de certains procédés telle la nébulisation.

De plus la VLCT-15min correspond à la pression de vapeur saturante du D5 à 20°C sous 1013 hPa soit 2500 mg.m⁻³. A partir de cette concentration l'atmosphère se charge de particules issues de la condensation du D5.

Dans ce contexte, et compte tenu des propriétés physico-chimiques du D5, le dispositif de prélèvement doit être impérativement adapté à la collecte conjointe des vapeurs et des particules (fraction inhalable) de D5.

1.2.3.1 Méthode n°1 : Prélèvement actif sur tube renfermant la résine Amberlite XAD-2, extraction par désorption solvant et analyse GC/FID

Cette méthode ne s'adresse qu'à la forme gazeuse du polluant et ne permet pas d'évaluer l'éventuelle présence du D5 en phase mixte.

Par ailleurs, les données sur l'incertitude élargie ne sont pas disponibles.

Aucune publication ou rapport complémentaire n'a été trouvé pour renseigner la méthode au regard de ces critères manquants.

La méthode est donc classée en catégorie 3 pour le contrôle de la VLCT-15min recommandée et le suivi des expositions court-terme.

1.2.3.2 Méthode n° 2: Prélèvement passif à l'aide d'un badge disque, support adsorbant charbon actif, extraction par désorption solvant et analyse GC/FID

Cette méthode est décrite dans la norme ISO 16200-2, avec comme complément des éléments spécifiques issus d'un rapport de validation édité par le fabricant et revendeur du badge.

Le badge disque décrit est dédié uniquement à l'évaluation de la fraction gazeuse du D5.

La méthode est donc classée en catégorie 3 pour le contrôle de la VLCT-15min recommandée et le suivi des expositions court-terme.

2 Conclusions et recommandations

Deux méthodes de mesure ont été recensées et évaluées :

- Méthode n°1 : Prélèvement actif sur tube Amberlite XAD-2- Désorption solvant - Analyse par GC/FID
- Méthode n°2 : Prélèvement passif sur badge disque charbon actif - Désorption solvant - Analyse par GC/FID

Aucune des méthodes identifiées ne répond aux exigences de la norme NF EN 482 pour être classée en catégorie 1A, 1B ou 2 pour le suivi de la VLCT-15min.

Le CES a classé en catégorie 3 l'ensemble des méthodes recensées qui ne permettent pas d'évaluer l'exposition au D5 présent sous forme de phase mixte.

Le CES ne recommande donc aucune méthode pour le suivi de la VLCT-15 min et conseille la mise au point et la validation d'une méthode de mesure permettant de prélever conjointement la fraction inhalable et les vapeurs de la substance aux fins de comparaison à la VLCT-15min proposée par le CES⁸.

⁸ Il est à noter qu'une méthode de mesure du D5 en phase mixte est actuellement en cours de développement et de validation par l'INRS (Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles).

3 Bibliographie

3.1 Publications

Hayes H. C., Graening G. J., Saeed S., Kao S.; A summary of available analytical methods for the determination of siloxanes in biogas. In 26TH SWANA landfill gas symposium (2003).

Pierce J.L. ; Siloxane Sampling, Analysis and Data Reporting Recommendations on Standardization for the Biogas Utilization Industry; 14th Annual EPA LMOP Conference and Project Expo January 18-20, 2011 Baltimore, Maryland
<https://www3.epa.gov/lmop/documents/pdfs/conf/14th/pierce.pdf> consulté le 18/08/2016.

Raich-Montiu J., Ribas-Font C., De Arespacochaga N., Roig-Torres E., Broto-Puig F., Crest, M., Cortina J. L.; Analytical methodology for sampling and analysing eight siloxanes and trimethylsilanol in biogas from different wastewater treatment plants in Europe. *Analytica chimica acta*; 812 (2014), 83-91.

Tansel B., Surita S. C. ; Selectivity and limitations of carbon sorption tubes for capturing siloxanes in biogas during field sampling. *Waste Management* ; 52 (2016), 122-129.

Wang X.M., Lee S.C., Sheng G.Y. et al.; Cyclic organosilicon compounds in ambient air in Guangzhou, Macau and Nanhai, Pearl river delta; *Applied geochemistry*; 16 (2001), 1447-1454.

Yucuis R.A., Stanier C.O., Hornbuckle K.C.; Cyclic siloxanes in air, including identification of high levels in Chicago and distinct diurnal variation; *Chemosphere* (2013), 92(8), 905-910.

3.2 Normes et méthodes

NF X43-267 : Air des lieux de travail. Prélèvement et analyse de gaz et vapeurs organiques - Prélèvement par pompage sur tube à adsorption et désorption au solvant, juin 2014.

INRS Fiche MétroPol – Décaméthylcyclopentasiloxane – Fiche M 77,
http://www.inrs.fr/publications/bdd/metropol/fiche.html?refINRS=METROPOL_77, accédé le 16/08/2016.

NF ISO 16200-1 : Qualité de l'air des lieux de travail - Échantillonnage et analyse des composés organiques volatils par désorption au solvant/chromatographie en phase gazeuse - Partie 1 : méthode d'échantillonnage par pompage. Décembre 2001.

ISO 16200-2 : Qualité de l'air des lieux de travail - Échantillonnage et analyse des composés organiques volatils par désorption au solvant/chromatographie en phase gazeuse. Partie 2 : Méthode d'échantillonnage par diffusion. Juin 2000.

SKC - Research report 1891 rev. 1603: Validation of a diffusive sampler for monitoring the siloxane decamethylcyclopentasiloxane (D5) in air (2014). <http://skcinc.com/catalog/infopage.php?id=5500>, accédé le 17/08/2016.

Le comité d'experts spécialisé « VSR » a adopté les travaux d'expertise collective ainsi que ses conclusions et recommandations, objets du présent rapport lors de sa séance du 03/05/2018 et a fait part de cette adoption à la direction générale de l'Anses.

Au nom des experts du CES

Le président du CES

ANNEXES

Annexe 1 - Annexe de la partie B - Support technique : présentation détaillée des méthodes de mesure dans l'air des lieux de travail

Annexe B.1 : Méthode 1 – prélèvement actif sur Amberlite XAD-2– désorption Acétone/Méthanol – Analyse GC/FID

Méthode 1 – MétroPol M-77		
Paramètres descriptifs		
Gaz/vapeur - Aérosol - Mixte		GAZ
Prélèvement	Actif / passif	Prélèvement actif par pompage
	Système de prélèvement	Amberlite XAD-2 100/50 mg, lavage acétone puis étuvage, x5
	Débit	0,2 L.min ⁻¹
	Volume	3 L
	Durée	< 50 min, 15 min pour VLCT-15min
Analyse	Préparation échantillon	Désorption 5 mL acétone/Méthanol 96/4 ultra-son 15 min
	Technique d'analyse	GC/FID étalonnage interne ou externe
	Paramètres analytiques	Colonne capillaire ou semi-capillaire de phase apolaire équivalente à AT-1 ou 5, HP-5, DB-1, CPSil 5 CB ou 8 CB
Données de validation		
Domaine de validation	VLCT-15min (0,62 L à 41.5 mL.min ⁻¹) : 241 à 4819 mg.m ⁻³	
Efficacité de piégeage + désorption	Piquage dans flux d'air en entrée du tube, 3 niveaux de concentration VLCT-15min (3L) : 50, 500 et 1000 mg.m ⁻³ KT = 89,5 ± 6,8 % VLCT-15min (0.62 L) : KT = 98.5 ± 0.7 % pour 2419 mg.m ⁻³	
Capacité / Volume de claquage	Pas de claquage constaté à 3 mg sur le support soit : VLCT-15min (3 L) : 1000 mg.m ⁻³ VLCT-15min (0,62 L) : 4838 mg.m ⁻³	
Linéarité réponse du détecteur (instrument d'analyse)	Linéarité du FID vérifiée sur le domaine de validation	
Conservation avant analyse	8 jours à température ambiante pour trois niveaux de concentration VLCT-15min (3L) : 50, 500 et 1000 mg.m ⁻³ VLCT-15 min (0.62 L) : 241, 2410, 4838 mg.m ⁻³ KC = 88,4 ± 5,5 %	
Conditions environnementales	Non étudiées	
Sélectivité / Interférences	Selon colonne et programme GC	
Estimation de l'incertitude élargie	Non étudiée	
Limite de détection	3,8 µg sur le support soit VLCT-15min (0,62L) : 6,1 mg.m ⁻³	
Limite de quantification	3,3 fois la LD soit : VLCT-15min (0,62L) : 20,2 mg.m ⁻³	

Annexe B.2 : Méthode 2 – prélèvement passif badge disque charbon actif – désorption Acétone/CS₂ – analyse GC/FID

Méthode 2 – SKC - Validation report 1891		
Paramètres descriptifs		
Gaz/vapeur - Aérosol - Mixte		GAZ
Prélèvement	Actif / passif	Prélèvement passif
	Système de prélèvement	Badge disque 350 mg charbon actif
	Débit étudié	5,66 ± 0,57 mL.min ⁻¹ , validé à 151 mg.m ⁻³ , 80% HR, de 15 à 480 min et 22 mesurages
	Volume étudié	0,085 à 2,717 L (15 à 480 min)
	Durée étudiée	15 à 480 min
Analyse	Préparation échantillon	Désorption 2 mL Acétone/CS ₂ 10/90, agitation 30 min
	Technique d'analyse	GC/FID étalonnage externe
	Paramètres analytiques	Colonne capillaire 30m x 0,52 µm, 1 µm film, RTX-5 ou équivalente Isotherme 175°C 5,5 min, injecteur et détecteur à 250°C
Données de validation		
Domaine de validation	VLCT-15min (0,085 L) : 338 à 5887 mg.m ⁻³	
Efficacité de piégeage + désorption	Génération D5 : Pour 0,085 L prélevés sur 15 min et 4 niveaux de concentration entre 338 et 5887 mg.m ⁻³ (VLCT-15min): KT=99,0 ± 4,99 %	
Capacité / Volume de claquage	Capacité de piégeage suffisante pour 5887 mg.m ⁻³ sur 15 min de prélèvement	
Linéarité réponse du détecteur (instrument d'analyse)	Linéarité du FID vérifiée sur le domaine de validation	
Conservation avant analyse	A 2416 mg.m ⁻³ pour 15 min : 1 semaine 22°C : 88,3 %, < 4°C : 100,2 % 2 semaines 22°C : 88,4 %, < 4°C : 97,4 %	
Conditions environnementales	Etude à 20 et 80 HR%	
Sélectivité / Interférences	Selon colonne et programme GC	
Estimation de l'incertitude élargie	Précision prélèvement + analyse (deviation standard relative, 3 à 4 injections de 6 concentrations de 337.6 à 5880 mg.m ⁻³ : 10,1 % précision analyse (deviation standard relative, 4 analyses de 4 concentrations de 337.6 à 5880 mg.m ⁻³ : 4,99 %	
Limite de détection	0,24 ppm (10 µg) soit : VLCT-15min (0,085 L) : 117.4 mg.m ⁻³	
Limite de quantification	10 ppm sur 15 min : 151 mg.m ⁻³	

Annexe 2 - Consultation publique

Ce rapport et les conclusions ont fait l'objet d'une consultation publique du 22/11/2017 au 22/01/2018.

Les personnes ou organismes suivants ont fait parvenir leurs commentaires lors de la phase de consultation :

- INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles) (France)

Annexe 3 - Suivi des actualisations du rapport

Date	Version	Description de la modification
Mai 2017	01	Première version pour consultation publique
Mai 2018	02	Version finale <ul style="list-style-type: none">- Ajout pour signaler la procédure de consultation, dans la partie « EXPERTISE COLLECTIVE : SYNTHÈSE ET CONCLUSIONS »- Ajout composition du CES VSR- Ajout d'une phrase pour mentionner le développement en cours par l'INRS d'une méthode de mesure permettant de prélever le D5 sous forme de phase mixte (particulaire + vapeur) dans :<ul style="list-style-type: none">o la partie « EXPERTISE COLLECTIVE : SYNTHÈSE ET CONCLUSIONS »o Partie B, paragraphe « 1.2 Évaluation des méthodes de mesures »o Partie B, paragraphe 2 « Conclusions et recommandations »



Agence nationale de sécurité sanitaire
de l'alimentation, de l'environnement et du travail
14 rue Pierre et Marie Curie
F94701 Maisons-Alfort cedex
www.anses.fr
[@Anses_fr](https://twitter.com/Anses_fr)