

anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Connaître, évaluer, protéger

Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel

L'octaméthylcyclotétrasiloxane

Avis de l'Anses
Rapport d'expertise collective

Août 2019 - Édition scientifique

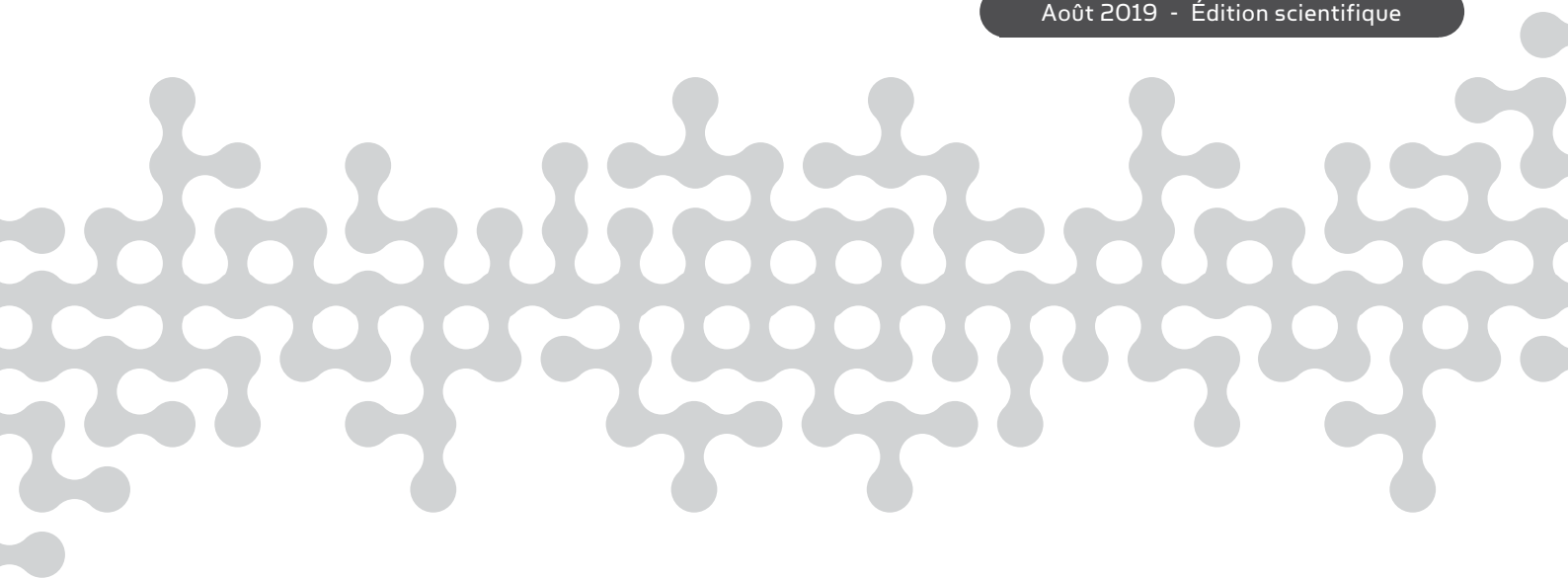


Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel

L'octaméthylcyclotétrasiloxane

Avis de l'Anses
Rapport d'expertise collective

Août 2019 - Édition scientifique



Le Directeur général

Maisons-Alfort, le 29 août 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 l'octaméthylcyclotétrasiloxane

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 pour l'octaméthylcyclotétrasiloxane (D4).

La France ne dispose à ce jour d'aucune valeur limite d'exposition professionnelle pour le D4.

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 l'octaméthylcyclotétrasiloxane (D4) » (juin 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 21 juin 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

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

Plusieurs effets ont été observés dans les études animales par exposition répétée réalisées avec le D4.

Les effets critiques suivants ont été analysés et discutés :

- **Effets hépatiques** : les effets hépatiques sont les effets les plus fréquemment observés dans le panel d'études réalisées sur le D4. En effet, dans toutes les études de toxicité répétée (par voie orale et par inhalation), est observée au minimum une augmentation du poids du foie. Cette augmentation est associée, dans l'étude de Burns-Naas *et al.* (2002), à une forte augmentation de l'activité des gamma glutamyl transférases (γ -GT) à la plus forte concentration chez les mâles (168%), et aux deux plus fortes concentrations chez les femelles (330% et 975%) ainsi qu'à une légère augmentation de l'activité des alanines-aminotransférases (ALAT) à la plus forte concentration dans les deux sexes (mâles : 26%, femelles : 15%). Des lésions histopathologiques ne sont cependant pas observées dans cette étude. Dans son guide sur les effets hépatiques, l'US EPA¹ (2002), précise que l'augmentation des ALAT ne devrait pas être considérée néfaste avant d'avoir atteint 2 ou 3 fois les niveaux observés dans le groupe contrôle. L'US EPA précise également qu'en l'absence de lésions histopathologiques, les niveaux sériques d'au moins deux paramètres devraient être significativement augmentés pour qu'ils puissent être assimilés à une toxicité hépatique. En conséquence, le manque de reproductibilité de cette augmentation de l'activité des γ -GT entre les études, et le fait que cette augmentation ne soit pas associée à d'autres modifications de paramètres biochimiques ou histopathologiques dans l'étude de Burns-Naas *et al.* (2002) serait donc en faveur d'un effet adaptatif du foie, et non d'une toxicité ;

¹ US EPA : US Environmental Protection Agency/Agence américaine pour la protection de l'environnement

- **Effets respiratoires** : les effets respiratoires observés (hyperplasie des cellules caliciformes, hyperplasie de l'épithélium squameux, augmentation de l'incidence de globules éosinophiles dans le tractus respiratoire...) sont des effets locaux peu spécifiques, considérés comme relatifs à l'anatomie du rat. En effet, chez les rats, l'épithélium olfactif est beaucoup plus développé que chez l'Homme, ce qui rend donc ces effets difficilement transposables à l'Homme ;
 - **Effets rénaux** : les effets sur le rein ne montrent pas de relation dose-réponse et aucun marqueur sérique ne permet de prouver une altération fonctionnelle ;
 - **Effets sur la reproduction** : deux études (dont une 2-génération) sont disponibles pour évaluer les effets reprotoxiques du D4 (Meeks *et al.*, 2007 ; Siddiqui *et al.*, 2007). Elles présentent entre elles une grande cohérence dans les résultats obtenus. Il a été notamment observé une diminution du nombre de sites d'implantations et une diminution du nombre de foetus viables statistiquement significatives et doses dépendantes dans les deux études.
- Valeur limite d'exposition professionnelle sur 8 heures (VLEP-8h)

Au regard des données disponibles, ce sont les effets sur la reproduction rapportés dans des études chez le rat qui apparaissent les plus robustes pour la construction de la VLEP-8h. Les deux paramètres pour lesquels une significativité statistique et une relation dose réponse apparaissent ont été analysés (diminution du nombre de sites d'implantations et diminution du nombre de foetus viables).

Parmi les deux études disponibles dans lesquelles ces effets sont observés, c'est l'étude de Siddiqui *et al.* de 2007 qui est retenue comme étude clé pour la construction de la VLEP-8h. Elle expose les animaux des 2 sexes sur la durée la plus longue (70 jours ; temps d'exposition couvrant un cycle de reproduction complet) et est réalisée selon les lignes directrices OPPTS (Office of Prevention, Pesticides and Toxic Substances) et selon les bonnes pratiques de laboratoire (BPL).

Suite à la construction de benchmark concentrations (BMC) à partir de l'étude de Siddiqui *et al.* (2007), la diminution du nombre de sites d'implantation semble se déclarer à une concentration légèrement plus basse. Ce paramètre a donc été retenu pour la détermination de la dose critique pour la construction d'une VLEP.

Les valeurs de BMC ayant été déterminées pour la diminution du site d'implantation sont les suivantes :

- $BMC_{5\%}$: 96 ppm
- $BMC_{5\%L_{95\%}}$: 73 ppm

Un ajustement dosimétrique a été réalisé en utilisant le modèle PBPK du D4 développé par McMullin (2016) en considérant la $BMC_{5\%L_{95\%}}$ de 73 ppm comme point de départ (POD). Cet ajustement dosimétrique conduit à la détermination d'une $BMC_{5\%L_{95\%} HEC}$ de 80 ppm.

Les facteurs d'ajustement suivants ont ensuite été appliqués pour le calcul de la VLEP-8h à partir de la $BMC_{5\%L_{95\%} HEC}$:

- Variabilité inter-espèces (FA_A) : 2,5

Ce facteur est justifié par l'ajustement dosimétrique qui permet de s'affranchir de la composante toxicocinétique (IPCS, 2005)

- Variabilité interindividuelle (FA_H) : 3

En l'absence de données quantifiées sur la variabilité inter-individuelle, la valeur de 3 est attribuée par défaut à ce facteur afin de tenir compte de la variabilité au sein de la population des travailleurs.

- Transposition subchronique à chronique (FA_S) : 1

L'étude clé retenue pour la construction de la VLEP-8h est une étude dans laquelle les animaux ont été exposés 70 jours. Cependant, il est constaté que ce temps d'exposition couvre un cycle de reproduction complet et qu'aucun effet plus sensible n'est observé dans les études par exposition subchronique ou chronique. L'application d'une valeur de 1 pour le FA_s est donc jugée pertinente.

Ainsi l'application d'un facteur d'ajustement global de 7,5 conduit à une VLEP-8h de $80/7,5 = 10,66$ ppm, soit $10,66 \times 12,33 = 131,4$ mg.m⁻³ arrondi à 130 mg.m⁻³.

Le CES recommande donc une VLEP-8h de **130 mg.m⁻³**.

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

Faute de données disponibles quant aux effets toxiques à court terme du D4, afin de limiter l'importance et le nombre de pics d'exposition, le CES recommande, conformément à sa méthodologie (Anses, 2014), de ne pas dépasser sur une période de 15 minutes la valeur de 5 fois la valeur de la VLEP-8h, soit 650 mg.m⁻³.

Ainsi le CES recommande une VLCT-15 min pragmatique de **650 mg.m⁻³**.

- Mention « peau »

L'absorption cutanée du D4 apparaît très faible, toutes les études rapportant une absorption inférieure à 1%. En l'absence de données quantitatives supplémentaires, l'attribution de la mention « peau » n'apparaît pas nécessaire pour le D4.

- Mention « bruit »

Aucune étude disponible ne suggère d'effet ototoxique du D4. 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 à une VLEP ont été évaluées notamment sur leur conformité aux exigences de performance de la NF EN 482 ² 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).

Trois méthodes de mesure du D4 dans l'air des lieux de travail ont été recensées et évaluées :

- Méthode n°1 : Prélèvement actif sur tube Amberlite XAD-2- Désorption solvant - Analyse par chromatographie gazeuse avec détection par ionisation de flamme (GC/FID), décrite par le protocole INRS MétroPol M19.
- Méthode n°2 : Prélèvement passif sur badge disque charbon actif SKC 575-001- Désorption solvant - Analyse par GC/FID, décrite par la norme ISO 16200-2.

² NF EN 482 : Exposition sur les lieux de travail – Exigences générales concernant les performances des procédures de mesure des agents chimiques.

- Méthode n°3 : Prélèvement actif sur filtre en fibre de quartz et tube de charbon actif - Désorption solvant - Analyse par GC/FID, décrite dans le protocole INRS MétroPol M-427.

Les deux premières méthodes permettent de mesurer les concentrations en D4 sous forme vapeur uniquement et la troisième méthode permet de mesurer les concentrations en D4 sous forme de phase vapeur ou de phase mixte, c'est-à-dire d'effectuer un prélèvement conjoint de la phase gazeuse et de la phase particulaire.

La pression de vapeur du D4, légèrement supérieure à 100 Pa à 20°C, oriente sur l'emploi d'un dispositif de prélèvement des vapeurs. Toutefois les modalités d'utilisation de cette substance peuvent conduire à une brumisation, nécessitant l'utilisation d'un dispositif de prélèvement du D4 sous forme de phase mixte.

La méthode 1, décrite par le protocole INRS MétroPol 19, a été classée en catégorie 3 pour le contrôle technique réglementaire de la VLEP-8h et de la VLCT-15min pragmatique ainsi que pour le suivi des expositions court terme. Cette méthode présente en effet un domaine de mesure accessible trop restreint ainsi que des données de validation incomplètes sur la capacité de piégeage du support et des incertitudes non conformes aux prescriptions de la NF EN 482.

La méthode 2 décrite par le protocole ISO 16200-2 et mettant en œuvre un badge SKC 575-001 a été classée en catégorie 2 pour le contrôle de la VLEP-8h et en catégorie 3 pour le suivi des expositions court terme et le contrôle technique réglementaire de la VLCT-15min pragmatique. En effet, certains paramètres, tels que l'influence de l'environnement du badge, l'effet de la température ou d'autres siloxanes parfois associés au D4 etc., n'ont pas été étudiés et peuvent affecter la vitesse de diffusion et la capacité de piégeage du badge. Par ailleurs, cette méthode ne présente pas un domaine de mesure accessible compatible avec la mesure de la VLCT-15min pragmatique.

La méthode 3, décrite par le protocole INRS MétroPol M-427, a été classée en catégorie 2 pour le contrôle réglementaire de la VLEP-8h et de la VLCT-15min pragmatique ainsi que pour le suivi des expositions court terme. En effet bien que la méthode soit validée sur le domaine de mesure recherché (0,1 à 2*VLEP-8h et 0,1 à 2*VLCT-15min), les conditions de claquage sont contraignantes : la méthode permet d'effectuer des prélèvements de 2h au maximum et l'influence des conditions environnementales et des interférents sur la capacité de piégeage n'est pas renseignée.

Ainsi, le CES recommande lorsque le D4 est présent uniquement sous forme vapeur :

- pour le contrôle technique réglementaire de la VLEP-8h, la mise en œuvre de la méthode 2 ou de la méthode 3, toutes deux indicatives. Concernant la méthode 2, le CES attire l'attention sur le fait que les données de validation disponibles ne concernent que le badge SKC 575-001. La mise en œuvre d'autres supports passifs doit faire l'objet d'une évaluation complète ;
- pour le contrôle technique réglementaire de la VLCT-15 min pragmatique ou le suivi des expositions court terme, la mise en œuvre de la méthode 3 indicative.

Le CES recommande lorsque le D4 est présent sous forme de phase mixte, la mise en œuvre de la méthode 3 indicative pour le contrôle réglementaire de la VLEP-8h et de la VLCT-15min pragmatique ainsi que pour le suivi des expositions court terme.

Tableau 1 : Méthodes recommandées pour la mesure du D4 dans l'air des lieux de travail

Méthode		Protocoles	Classement	
N°	Descriptif		Pour le contrôle technique réglementaire	Suivi des expositions

			VLEP-8h	VLCT-15min	court terme
2	Prélèvement passif sur badge SKC N° 575-001, charbon actif, désorption solvant, analyse par GC/FID	ISO 16200-2 (2000) <i>Appliqué avec le badge SKC 575-001</i>	<u>2</u> (phase vapeur)	3 (phase vapeur) (non recommandée)	
3	Prélèvement actif sur filtre en fibre de quartz et tube de charbon actif, désorption solvant, analyse par GC/FID	MétoPol M-427 (2018)	2 (phase vapeur ou phase mixte)		

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 l'octaméthylcyclopentétrasiloxane (D4), une valeur limite d'exposition professionnelle sur huit heures (VLEP-8h) de **130 mg.m⁻³** et une valeur limite court terme (VLCT-15min) pragmatique de **650 mg.m⁻³**. A ce jour, compte tenu des données disponibles, l'Anses ne recommande ni l'attribution d'une mention « peau » ni d'une mention « bruit » pour cette substance.

Au regard de l'évaluation des méthodes de mesure, l'Anses recommande :

- lorsque le D4 est présent uniquement sous forme vapeur :
 - o pour le contrôle technique réglementaire de la VLEP-8h, la mise en œuvre de la méthode 2 ou de la méthode 3, toutes deux indicatives et classées en catégorie 2. Concernant la méthode 2, l'Anses attire l'attention sur le fait que les données de validation disponibles ne concernent que le badge SKC 575-001. La mise en œuvre d'autres supports passifs doit faire l'objet d'une évaluation complète ;
 - o pour le contrôle technique réglementaire de la VLCT-15 min pragmatique ou le suivi des expositions court terme, la mise en œuvre de la méthode 3 indicative et classée en catégorie 2.
- lorsque le D4 est présent sous forme de phase mixte, la mise en œuvre de la méthode 3 indicative et classée en catégorie 2 pour le contrôle réglementaire de la VLEP-8h, de la VLCT-15min pragmatique ainsi que pour le suivi des expositions court terme.

Par ailleurs, l'Anses tient à souligner que le D4 a été inclus en juin 2018 dans le cadre du règlement REACH³ 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 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-CLES

VLEP, valeurs limites, niveaux d'exposition, milieu professionnel, agents chimiques, effets sur la santé, métrologie, méthodes de mesure, lieux de travail, valeur de référence, octaméthylcyclotétrasiloxane, D4

KEY WORDS

OEL, limit values, exposure levels, occupational, chemical agents, health effects, metrology, measurement methods, workplaces, reference value, octamethylcyclotetrasiloxane, D4.

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

**Évaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux
d'exposition sur le lieu de travail pour
l'octaméthylcyclotétrasiloxane
(CAS n°556-67-2)**

**Mission permanente VLEP
Saisine n°2012-SA-0076**

RAPPORT d'expertise collective

**Comité d'experts spécialisé « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à
des agents chimiques en milieu professionnel »**

**Comité d'experts spécialisé « Caractérisation des dangers des substances et
valeurs toxicologiques de référence »**

Comité d'experts spécialisé « Valeurs sanitaires de référence »

Groupe de travail « Métrologie »

Juin 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, octaméthylcyclotétrasiloxane, D4

Key words

OEL, limit values, exposure levels, occupational, chemical agents, health effects, metrology, measurement methods, workplaces, reference value, octamethylcyclotetrasiloxane, D4

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 « METROLOGIE » (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 - 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 (LCPP) – Compétences : métrologie, chimie analytique - santé travail

GROUPE DE TRAVAIL « METROLOGIE » (2017-2020)

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. 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

Membres

Mme Aline BOUCHAIN – Responsable technique et QSE (ATMO Franche Comté) – Compétences : Qualité de l'air - analyseur et mesure en continue - Incertitude auditrice COFRAC

Mme Catherine HEDOUIN-LANGLET – Responsable du laboratoire de Toxicologie Industrielle (CRAMIF) – Compétences : santé travail (hygiéniste), Mesure des polluants, Air des lieux de travail

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

Mme Nadine LOCOGE – Professeur à l'Institut Mines Telecom Lille 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

Mme Jessica QUERON – Ingénieur d'études et de recherche (institut national de l'environnement industriel et des risques (Ineris)) – Compétences : métrologie des COV- qualité de l'air

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 – Retraité (anciennement Ingénieur chimiste au Laboratoire Central de la Préfecture de Police (LCPP)) – Compétences : métrologie, chimie analytique - santé travail

Mme Sophie SOBANSKA – Chargée de recherche (Centre national de la recherche scientifique (CNRS)) – Compétences : Biochimie - Particules - Métaux

M. THIAULT Guénaël – Chef de section au Laboratoire Central de la Préfecture de Police (LCPP) – Compétences : métrologie, chimie, qualité de l'air

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

COMITÉS D'EXPERTS SPÉCIALISÉS

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

COMITE D'EXPERTS SPECIALISE « CARACTERISATION DES DANGERS DES SUBSTANCES ET VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE » (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 Fatiha 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

COMITE D'EXPERTS SPECIALISE « EXPERTISE EN VUE DE LA FIXATION DE VALEURS LIMITEES A DES AGENTS CHIMIQUES EN MILIEU PROFESSIONNEL » (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 :

COMITE D'EXPERTS SPECIALISE « VALEURS SANITAIRES DE REFERENCE » (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 l'URAFPA, INRA USC 340, Faculté des Sciences et Technologies, Université de Lorraine - Pharmacien biologiste - Compétences : Neurotoxicité, 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 Marie-Laure COINTOT

Mme Pauline GUILLOU

Mme Marion KEIRSBULCK

Mme Amandine PAILLAT

Secrétariat administratif

Mme Séverine BOIX-PETRE

SOMMAIRE

Présentation des intervenants	3
Expertise collective : synthèse de l'argumentaire et conclusions	13
Rapport d'expertise collective	28
Sigles et abréviations	29
Préambule	31
1 Informations générales.....	34
1.1 Identification.....	34
1.2 Propriétés physico-chimiques	34
1.3 Utilisations et situations d'exposition	35
1.3.1 Utilisations.....	35
1.3.2 Situations d'exposition et données de concentration dans l'air des lieux de travail	35
2 Résumé de la synthèse du SCOEL.....	36
3 Cinétique et métabolisme	37
3.1 Absorption.....	37
3.1.1 Inhalation.....	37
3.1.2 Ingestion.....	37
3.1.3 Contact cutané.....	38
3.2 Distribution.....	38
3.2.1 Inhalation.....	38
3.2.2 Ingestion.....	39
3.3 Métabolisation	39
3.4 Excrétion.....	41
3.5 Modèle PBPK.....	41
4 Toxicité générale.....	43
4.1 Toxicité aiguë	43
4.1.1 Toxicité chez l'Homme.....	43
4.1.2 Toxicité chez l'animal.....	43
4.2 Irritation	44
4.2.1 Toxicité chez l'Homme.....	44
4.2.1 Toxicité chez l'animal.....	45
4.2.1.1 Irritation cutanée.....	45
4.2.1.1 Irritation respiratoire	45
4.2.1.2 Irritation oculaire.....	45
4.3 Sensibilisation.....	46
4.3.1 Toxicité chez l'Homme.....	46

4.3.1	Toxicité chez l'animal.....	46
4.4	Toxicité subchronique et chronique.....	46
4.4.1	Toxicité chez l'Homme.....	46
4.4.1	Toxicité chez l'animal.....	46
4.4.1.1	Effets hépatiques.....	51
4.4.1.2	Effets respiratoires.....	52
4.4.1.3	Effets rénaux.....	53
4.5	Génotoxicité.....	54
4.6	Cancérogénicité.....	54
4.7	Toxicité sur la reproduction.....	55
5	Mécanismes d'action - Cohérence animal/Homme.....	62
5.1	Toxicité hépatique.....	62
5.2	Toxicité pour la reproduction.....	63
6	Construction des VLEP et recommandations.....	66
6.1	Construction de la VLEP-8h.....	67
6.1.1	Choix de l'effet critique et de l'étude clé.....	67
6.1.2	Application de facteurs d'ajustement.....	68
6.2	Construction de la VLCT.....	69
6.2.1	Choix de l'effet critique.....	69
6.3	Mention « peau ».....	70
6.4	Mention « bruit ».....	70
7	Conclusions.....	71
8	Bibliographie.....	72
1	Présentation et discussion des méthodes de mesure du D4 dans l'air des lieux de travail.....	76
1.1	Recensement des méthodes de mesure.....	76
1.2	Évaluation des méthodes de mesure.....	78
1.2.1	Évaluation détaillée des méthodes classées en catégorie 1A et 1B.....	79
1.2.2	Évaluation détaillée des méthodes classées en catégorie 2.....	80
1.2.2.1	Méthode n° 2: Prélèvement passif à l'aide d'un badge disque, support adsorbant charbon actif, extraction par désorption solvant et analyse GC/FID.....	80
1.2.2.2	Méthode n°3 : Prélèvement actif sur filtre en fibre de quartz et tube de charbon actif, désorption acétone/méthanol et analyse par GC/FID.....	83
1.2.3	Explicitation de la classification des méthodes classées en catégorie 3.....	85
2	Conclusions et recommandations.....	86
3	Bibliographie.....	88
3.1	Publications.....	88

3.2 Normes et méthodes88

ANNEXES 90

Annexe 1 – Annexes de la partie B - Support technique : présentation détaillée des méthodes de mesure dans l'air des lieux de travail91

Annexe 2 - Consultation publique95

Annexe 3- Suivi des actualisations du rapport96

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 l'octaméthylcyclotétrasiloxane

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 l'octaméthylcyclotétrasiloxane (D4).

La France ne dispose à ce jour d'aucune valeur limite d'exposition professionnelle pour le D4.

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 pour le D4.

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 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).

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 que le rapport du SCCS¹ de 2010 (« Opinion on Cyclomethicone »).

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

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 D4 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 2. Les commentaires reçus ont été examinés et discutés par le CES VSR qui a adopté cette version finalisée le 21/06/2018.

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

Données de toxicocinétique

Absorption

¹ SCCS : Scientific Committee on Consumer Safety

Par inhalation, dans une étude sur 12 volontaires exposés pendant 1 heure à 10 ppm de D4, la fraction d'absorption moyenne de la dose inhalée était de 8% (Utell *et al.*, 1998). Chez l'animal, les résultats sont très similaires, puisque suite à une exposition à dose unique ou répétée de rats à différentes concentrations, l'absorption variait entre 5% et 6% (Plotzke *et al.*, 2000).

Par voie orale, il a été montré que l'absorption était dose dépendante (fraction absorbée chez le rat moins importante pour les fortes doses que pour les plus faibles doses, Dobrev *et al.*, 2008), ainsi que véhicule dépendante : L'absorption de ¹⁴C-D4 était respectivement de 52%, 12% et 28% dans l'huile de maïs, la siméthicone ou seul (ECHA, 2016 ; SCCS, 2010).

Par voie cutanée, les études *in vivo* chez le rat mentionnent un pourcentage similaire de la dose absorbée à travers la peau viable humaine, à savoir moins de 1% quelle que soit la dose appliquée (Jovanovic *et al.*, 2008 ; Reddy *et al.*, 2007 ; Zareba *et al.*, 2002). L'étude *ex vivo* de Jovanovic *et al.* (2008) a estimé l'absorption cutanée de D4 à travers la peau humaine à environ 0,5% de la dose appliquée.

Distribution

Du fait de son faible coefficient de partage sang/air (environ 1), le D4 est rapidement éliminé via l'air exhalé, mais en raison de son fort coefficient de partage graisse/sang, la fraction de D4 non éliminée est facilement stockée dans des réserves de graisse. De plus, une fraction de la quantité absorbée persiste également sous forme liée, notamment par séquestration dans le sang via les lipoprotéines (Dobrev *et al.*, 2008 ; Plotzke *et al.*, 2000 ; Reddy *et al.*, 2003 ; Sarangapani *et al.*, 2003).

Les études chez des volontaires confirment une clairance rapide et non linéaire du D4 dans le plasma et le sang : le D4 libre est rapidement exhalé ou métabolisé alors que le D4 lié est persistant dans le sang (Reddy *et al.*, 2003 ; SCCS, 2010 ; Utell *et al.*, 1998).

Les résultats chez l'animal décrivent un radiomarquage largement distribué à travers l'organisme. Certains tissus (adipeux, poumons, foie, ovaires) contenaient des niveaux plus élevés de radioactivité que le plasma (3 à 10 fois) alors que d'autres (testicules, utérus, vagin) contenaient des niveaux de radioactivité similaires ou légèrement plus élevés que le plasma. La concentration maximale (Cmax) a été observée à la fin de l'exposition pour la majorité des tissus et à 1 heure après exposition pour le sang, 3 heures pour le plasma et 12 heures pour les graisses.

Métabolisation

Les fractions de D4 non métabolisé et de ses métabolites varient selon les matrices analysées : dans les échantillons d'urine, seuls les métabolites du D4 sont présents alors que dans les poumons c'est majoritairement le D4 non métabolisé qui a été quantifié. Dans les urines, deux métabolites majeurs ont été identifiés chez le rat : le diméthylsilanediol (Me₂Si(OH)₂) et le méthylsilanetriol (MeSi(OH)₃). Ils représentent 75 à 85% des métabolites urinaires (SCCS, 2010). Les 5 autres métabolites mineurs identifiés résultent probablement d'une hydrolyse ou/et d'une oxydation des métabolites formés suite à l'oxydation du D4 par les cytochromes P-450 (Plotzke *et al.*, 2000).

Le D4 serait métabolisé dans le foie à l'aide d'une voie métabolique simple suivant une cinétique saturable (Michaelis-Menten) (Sarangapani *et al.*, 2003). Plusieurs cytochromes P-450 hépatiques ont d'ailleurs été identifiés comme responsables du métabolisme hépatique, notamment CYP 2B et CYP 3A (Dobrev *et al.*, 2008).

Excrétion

Chez l'Homme, il est décrit une élimination rapide du D4 par l'air exhalé ainsi que du plasma en raison de son petit poids moléculaire et de son caractère lipophile (Utell *et al.* 1998). De plus, environ 25 à 30% de la dose de D4 absorbée se retrouvent dans les urines, seulement sous forme de métabolites (SCCS 2010).

Toutes les études par inhalation chez des rats exposés à différentes doses de D4 radiomarqué attestent que les voies majeures d'élimination du D4 sont l'exhalation et la voie urinaire. Sarangapani *et al.* (2003) ont observé que plus de 90% de la dose absorbée étaient éliminés par des échanges gazeux dans les poumons et que moins de 10% étaient excrétés dans les urines.

Après ingestion, le D4 est éliminé par exhalation et dans l'urine dans des proportions similaires (environ 49%) (Sarangapani *et al.*, 2003).

Données de toxicité

Toxicité aiguë

Données chez l'Homme

Des volontaires exposés à 10 ppm de D4 par inhalation pendant 1 heure n'ont présenté aucun effet néfaste (Utell *et al.*, 1998).

Il n'a pas non plus été observé d'effet sur la santé de volontaires après administration d'une dose de 1 ou 1,4 g de D4 pendant 24 heures sur la peau des aisselles (Reddy *et al.*, 2007).

Données chez l'animal

Le D4 est très peu toxique suite à une exposition aiguë, quelle que soit la voie d'exposition. En effet, parmi les nombreuses études disponibles, mis à part une étude par inhalation déterminant une CL₅₀ de 36000 mg.m⁻³ et une étude par voie orale déterminant une DL₅₀ de 1700 mg/kg, aucune autre étude ne rapporte de décès chez les animaux, à des concentrations parfois très élevées (ECHA 2016 ; Carpenter *et al.*, 1974).

Irritation et sensibilisation

Données chez l'Homme

Aucun signe d'irritation respiratoire n'est rapporté suite à une exposition d'une heure de volontaires à 10 ppm de D4 (Utell *et al.*, 1998). Une réexposition des volontaires aux mêmes concentrations, 3 mois plus tard, n'a montré aucune anomalie immunologique ou biologique selon les bilans sanguins de ces volontaires, ni aucune anomalie des épreuves fonctionnelles respiratoires ou aucun symptôme d'irritation pulmonaire (Looney *et al.*, 1998).

Données chez l'animal

Le D4 n'est ni un irritant ou un sensibilisant cutané, ni un irritant oculaire. Aucune donnée n'est disponible concernant l'irritation et la sensibilisation respiratoire (ECHA, 2016)

Toxicité subchronique et chronique

Données chez l'Homme

Aucune étude de la toxicité chronique du D4 n'est disponible chez l'Homme.

Données chez l'animal

- Effets hépatiques

Il s'agit des effets les plus fréquemment observés dans le panel d'études réalisées sur le D4. 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 est associée, dans l'étude de Burns-Naas *et al.* (2002) chez des rats Fischer 344 exposés par inhalation à 0, 35, 122, 488 et 898 ppm, à une forte augmentation de l'activité de la gamma-glutamyltransférase (γ -GT) à la plus forte concentration chez les mâles (168%), et aux deux plus fortes concentrations chez les femelles (330% et 975%), ainsi qu'à une légère augmentation de l'activité de l'alanine-

aminotransférase (ALAT), à la plus forte concentration, dans les deux sexes (mâles : 26%, femelles : 15%). Il n'a cependant pas été observé de lésions histopathologiques dans cette étude.

- Effets respiratoires

Dans l'étude de Burns-Naas *et al.* (2002), il a été observé une augmentation concentration dépendante de l'incidence et de la sévérité de l'accumulation de macrophages alvéolaires et de l'inflammation interstitielle dans les deux sexes.

Dans l'étude par exposition chronique chez des rats Fischer 344 exposés 12 ou 24 mois à 0, 10, 30, 150 ou 700 ppm (corps entier, 6h/jour, 5 j/semaine), il a été observé une augmentation significative de l'incidence de l'hyperplasie des cellules caliciformes de l'épithélium respiratoire, une hyperplasie de l'épithélium squameux du nez, une augmentation statistiquement significative de la rhinite, et une inflammation subpleurale chronique modérée (uniquement chez les femelles pour ces deux derniers effets). Les données sur les animaux suivis après le traitement vont dans le sens d'une réversibilité des effets (Battelle Toxicology Northwest, 2004, rapportée par SCCS, 2010).

- Effets rénaux

Dans l'étude par exposition chronique, il a été observé, en plus d'une augmentation du poids absolu et relatif des reins, une augmentation statistiquement significative de la sévérité (mais pas de l'incidence) des néphropathies (Battelle Toxicology Northwest, 2004, rapportée par SCCS, 2010).

Génotoxicité

Le D4 n'a pas montré de potentiel génotoxique dans les différents essais réalisés, *in vitro* ou *in vivo* (Vergnes *et al.* 2000 ; SCCS, 2010).

Cancérogénicité

Données chez l'Homme

Il n'y a pas de données sur la cancérogénicité chez l'Homme.

Données chez l'animal

L'étude de toxicité chronique a montré une augmentation de l'incidence, chez les mâles, des leucémies à cellules mononucléées à la plus forte dose : 73% dans le groupe contrôle (témoins historiques : 45%), 45% à 10 ppm, 43% à 30 ppm, 48% à 150 ppm et 69% à 700 ppm. Cependant, le rat Fischer 344, utilisé dans l'étude, n'est pas un bon modèle en cancérologie, puisque cette souche est encline aux leucémies lymphoïdes (Battelle Toxicology Northwest, 2004, rapportée par SCCS, 2010).

Toxicité sur la reproduction et le développement

Données chez l'Homme

Aucune donnée de reprotoxicité chez l'Homme n'est disponible.

Données chez l'animal

Deux études (dont une 2-génération) sont disponibles pour évaluer les effets sur la reproduction du D4 (Meeks *et al.*, 2007; Siddiqui *et al.*, 2007), et présentent une grande cohérence dans les résultats obtenus. Il a notamment été observé une diminution du nombre de sites d'implantations

et une diminution du nombre de fœtus viables, statistiquement significatives et dose dépendantes dans les deux études.

Construction des VLEP

Plusieurs effets sont observés dans les études animales par exposition répétée réalisées avec le D4 :

Effets hépatiques : Dans son guide sur les effets hépatiques, l'US EPA (2002), précise que l'augmentation des ALAT ne devrait pas être considérée comme un effet adverse avant d'avoir atteint 2 ou 3 fois les niveaux du groupe contrôle. Au contraire, l'augmentation de l'activité de la γ -GT dans cette étude serait suffisante pour signer la toxicité d'un composé sur le foie. L'US EPA précise également qu'en l'absence de lésions histopathologiques, les niveaux sériques d'au moins deux paramètres devraient être significativement augmentés pour que cela puisse être assimilé à une toxicité hépatique. En conséquence, le manque de reproductibilité de l'augmentation de l'activité de la γ -GT entre les études et le fait que cette augmentation ne soit pas associée à d'autres modifications de paramètres biochimiques ou histopathologiques dans l'étude de Burns-Naas *et al.* (2002) serait donc en faveur d'un effet adaptatif du foie, et non d'une toxicité.

Effets respiratoires : Les effets respiratoires observés sont des effets locaux peu spécifiques, considérés comme relatifs à l'anatomie du rat. En effet, chez les rats, l'épithélium olfactif est beaucoup plus développé que chez l'Homme, ce qui rend donc ces effets difficilement transposables à l'Homme ;

Effets rénaux : Les effets observés sur le rein ne démontrent pas de relation dose réponse et, de plus, aucun marqueur sérique ne permet de prouver une altération fonctionnelle ;

Toxicité sur la reproduction : La diminution du nombre de sites d'implantations et la diminution du nombre de fœtus viables, les deux effets observés dans les deux études disponibles, sont statistiquement significatifs et dose dépendants et ne peuvent pas être exclus chez l'Homme.

VLEP-8h

Au regard des données disponibles, ce sont les effets sur la reproduction rapportés dans des études chez le rat qui apparaissent les plus robustes pour la construction de la VLEP-8h. Les deux paramètres pour lesquels une significativité statistique et une relation dose réponse apparaissent ont été analysés (diminution du nombre de sites d'implantations et diminution du nombre de fœtus viables).

Parmi les deux études disponibles dans lesquelles ces effets sont observés, c'est l'étude de Siddiqui *et al.* de 2007 qui est retenue comme étude clé pour la construction de la VLEP-8h. Elle expose les animaux des 2 sexes sur la durée la plus longue (70 jours ; temps d'exposition couvrant un cycle de reproduction complet) et est réalisée selon les lignes directrices OPPTS et selon les BPL.

Suite à la construction de benchmark concentrations (BMC) à partir de l'étude de Siddiqui *et al.* (2007), la diminution du nombre de sites d'implantation semble se déclarer à une concentration légèrement plus basse. Ce paramètre a donc été retenu pour la détermination de la dose critique pour la construction d'une VLEP.

Les valeurs de BMC ayant été déterminées pour la diminution du site d'implantation sont les suivantes :

- BMC_{5%} : 96 ppm
- BMC_{5%}L_{95%} : 73 ppm

Un ajustement dosimétrique a été réalisé en utilisant le modèle PBPK du D4 développé par McMullin (2016) en considérant la $BMC_{5\%L_{95\%}}$ de 73 ppm comme point de départ (POD). Cet ajustement dosimétrique conduit à la détermination d'une $BMC_{5\%L_{95\%}}^{HEC}$ de 80 ppm.

Les facteurs d'ajustement suivants ont ensuite été appliqués pour le calcul de la VLEP-8h à partir de la $BMC_{5\%L_{95\%}}^{HEC}$:

- Variabilité inter-espèces (FA_A) : 2,5

Ce facteur est justifié par l'ajustement dosimétrique qui permet de s'affranchir de la composante toxicocinétique (IPCS, 2005)

- Variabilité interindividuelle (FA_H) : 3

En l'absence de données quantifiées sur la variabilité inter-individuelle, la valeur de 3 est attribuée par défaut à ce facteur afin de tenir compte de la variabilité au sein de la population des travailleurs.

- Transposition subchronique à chronique (FA_S) : 1

L'étude clé retenue pour la construction de la VLEP-8h est une étude dans laquelle les animaux ont été exposés 70 jours. Cependant, il est constaté que ce temps d'exposition couvre un cycle de reproduction complet, et qu'aucun effet plus sensible n'est observé dans les études par exposition subchronique ou chronique. L'application d'une valeur de 1 pour le FAS est donc jugée pertinente.

Ainsi l'application d'un facteur d'ajustement global de 7,5 conduit à une VLEP-8h de $80/7,5 = 10,66$ ppm soit $10,66 * 12,33 = 131,4$ mg.m⁻³ arrondi à 130 mg.m⁻³.

Le CES recommande donc une VLEP-8h de 130 mg.m⁻³.

VLCT-15min

Faute de données disponibles quant aux effets toxiques à court terme du D4, afin de limiter l'importance et le nombre de pics d'exposition, le CES VLEP recommande, conformément à sa méthodologie (Anses, 2017), de ne pas dépasser sur une période de 15 minutes la valeur de 5 fois la valeur de la VLEP-8h, soit 650 mg.m⁻³.

Ainsi le CES recommande une VLCT-15 min pragmatique de **650 mg.m⁻³**.

Mention « peau »

L'absorption cutanée du D4 apparaît très faible, toutes les études rapportant une absorption inférieure à 1%. En l'absence de données quantitatives supplémentaires, l'attribution de la mention « peau » n'apparaît pas nécessaire pour le D4.

Mention « bruit »

Aucune étude disponible ne suggère d'effet ototoxique du D4. 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 D4 dans l'air des lieux de travail.

Trois méthodes de mesure du D4 dans l'air des lieux de travail ont été recensées et évaluées (Cf. Tableau 1).

Tableau 1 : Recensement et classement des méthodes de mesure du D4 dans l'air des lieux de travail

Méthode		Protocoles	Catégorie		
N°	Descriptif		Contrôle technique réglementaire		suivi des expositions court terme
			VLEP-8h	VLCT-15min pragmatique	
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)	NF ISO 16200-1 (2001) NF X43-267 (2014) MétroPol M19 (2007)	3 (phase vapeur)		
2	Prélèvement passif sur badge SKC N° 575-001, charbon actif, désorption solvant, analyse par GC/FID	ISO 16200-2 (2000)	2 (phase vapeur)	3 (phase vapeur)	
3	Prélèvement actif sur filtre en fibre de quartz et tube de charbon actif, désorption solvant, analyse par GC/FID	INRS MétroPol M-427 (2018)	2 (phase mixte ou phase vapeur)		

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 report 1890, 2014).

Remarque préalable sur la phase à prélever

La pression de vapeur du D4, légèrement supérieure à 100 Pa à 20°C, oriente sur l'emploi d'un dispositif de prélèvement des vapeurs.

Les données relatives au domaine de validation et limites de quantification de la méthode au regard de la VLEP-8h et de la VLCT-15min sont présentées dans les deux figures suivantes.

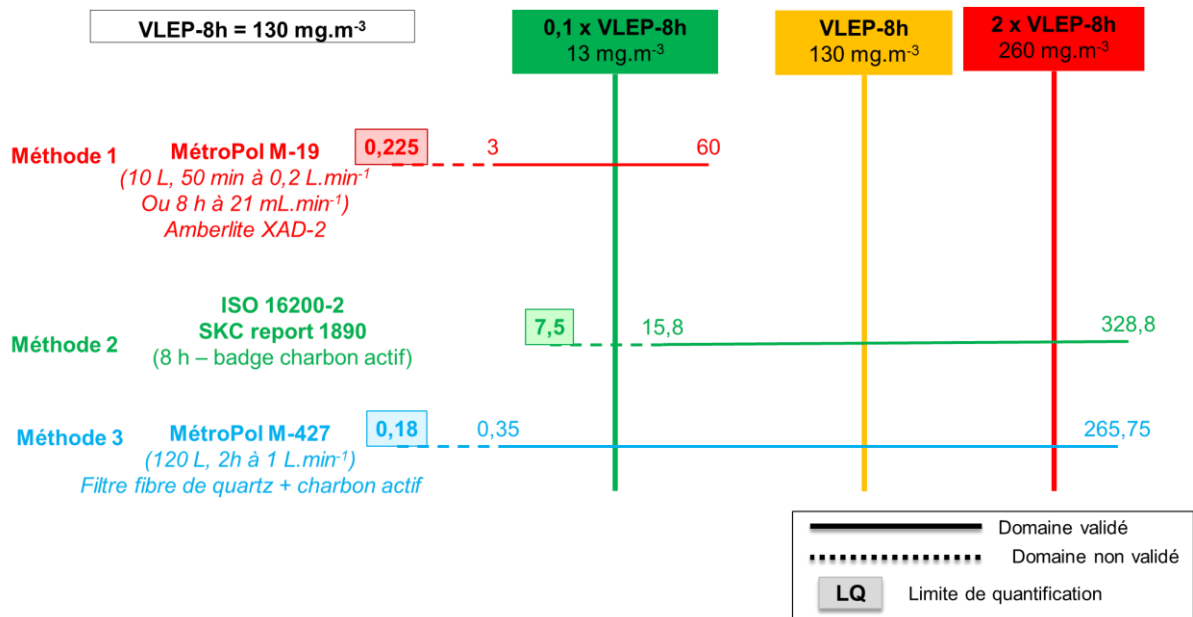


Figure 1 : Domaine de validité et limite de quantification des méthodes comparés au domaine 0,1 à 2 fois la VLEP-8h proposée par le CES.

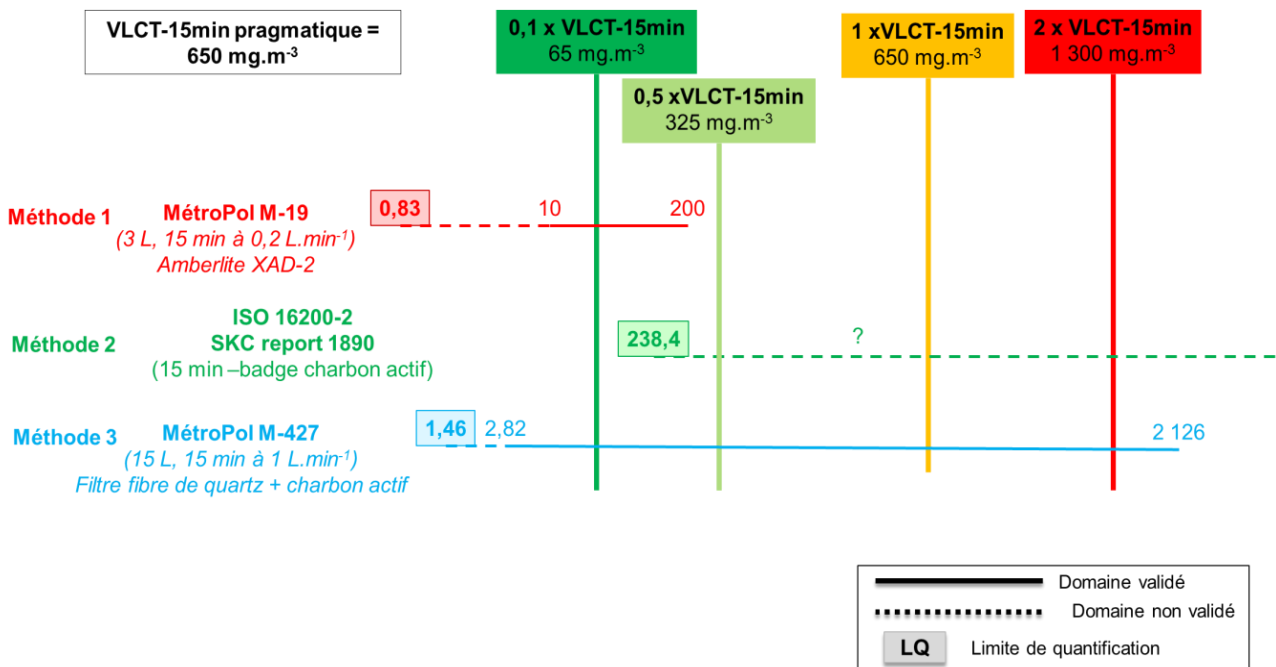


Figure 2 : Domaine de validité et limite de quantification des méthodes comparés au domaine 0,1 à 2 fois la VLCT-15min pragmatique proposée par le CES.

Méthode 1 :

Cette méthode est décrite dans le protocole partiellement validé INRS – MétroPol fiches 19 (prélèvement et analyse) et 33 (données de validation). Elle consiste à prélever l'air par pompage au travers d'un tube rempli d'une résine Amberlite XAD-2 copolymère du polystyrène. La résine est désorbée avec 5 mL d'un mélange acétone/méthanol 96/4 v/v puis passée 15 minutes aux ultrasons. Le désorbat est analysé par chromatographie en phase gazeuse couplée à la détection à ionisation de flamme (GC/FID).

Cette méthode est classée en catégorie 3 pour le contrôle technique réglementaire de la VLEP-8h et de la VLCT-15min pragmatique, ainsi que pour le suivi des expositions court terme du fait de l'absence de données sur la capacité de piégeage du support et l'incertitude de mesure élargie, comprenant le prélèvement et l'analyse. Aucune publication ou rapport complémentaire n'a été trouvé dans la littérature pour renseigner la méthode au regard des critères manquants.

Méthode 2 :

Cette méthode est décrite dans la norme ISO 16200-2, avec comme complément des éléments spécifiques issus d'un rapport de validation du badge SKC 575-001 édité par le fabricant et revendeur du badge.

La validation porte donc uniquement sur ce badge et ne peut être transposée à d'autres supports de prélèvement passif.

La méthode consiste à effectuer un prélèvement passif sur un badge SKC 575-001, une désorption acétone/CS₂ puis une analyse par chromatographie gazeuse avec détection par ionisation de flamme.

Le fabricant dans son guide de prélèvement indique que ce badge est partiellement validé pour le prélèvement du D4 au regard du protocole de validation du NIOSH et que seuls le débit de diffusion, l'efficacité de désorption et la qualité de la conservation ont été étudiés. Les données de validation du badge SKC 575-001 montrent que les exigences de la norme NF EN 482 concernant le domaine de mesure sont respectées uniquement pour le contrôle technique réglementaire de la VLEP-8h. Le débit de diffusion a été déterminé expérimentalement pour des durées de 15 à 480 min, et validé pour des concentrations allant de 15,8 à 328,8 mg.m⁻³ pour des prélèvements de 8h mais pour des prélèvements de 15 min ce débit n'a été validé qu'à la concentration de 238,4 mg.m⁻³.

L'absence de données sur la vitesse faciale minimale de l'air, son orientation par rapport au flux, l'influence de la température et des co-polluants conduisent à classer la méthode appliquée avec le badge SKC 575-001 en catégorie 2 pour le contrôle réglementaire de la VLEP-8h. Ces paramètres peuvent modifier le débit de diffusion et abaisser sensiblement la capacité de piégeage.

Le domaine de mesure pour le suivi des expositions court terme (0,5 à 2*VLCT-15min pragmatique) et le contrôle technique réglementaire de la VLCT-15min pragmatique (0,1 à 2*VLCT-15min pragmatique) ne sont pas validés. La méthode est donc classée en catégorie 3 pour le contrôle technique réglementaire de la VLCT-15min pragmatique et le suivi des expositions court terme.

Méthode 3 :

Cette méthode est décrite dans le protocole MétroPol M-427 de l'INRS.

Le dispositif de prélèvement est constitué d'une cassette 37 mm fermée avec un filtre en fibre de quartz, suivie d'un tube de charbon actif (400/200 mg), et permet le prélèvement du D4 sous forme de phase mixte. Le prélèvement est effectué au débit de 1 L.min⁻¹ pendant 2h au maximum. À l'issue du prélèvement de la substance, il est nécessaire d'effectuer un prélèvement d'air pur

pendant 30 min en connectant un tube de charbon actif en amont de la cassette, afin de transférer la masse de D4 collectée sur le filtre vers la première plage de charbon actif du tube. En effet, les faibles quantités de D4 prélevées sur le filtre ne se conservent pas même à 4°C.

La méthode est validée sur une gamme de concentration couvrant les domaines de 0,1 à 2*VLEP-8h, avec un prélèvement de 2h, et 0,1 à 2*VLCT-15min avec un prélèvement de 15min.

Compte tenu du risque de claquage, le prélèvement en vue d'un suivi de la VLEP-8h ne doit pas excéder 2h, ce qui nécessite de réaliser 4 prélèvements successifs afin de couvrir l'ensemble de la période de travail. De plus, l'influence des interférents et des conditions environnementales sur la capacité de piégeage n'est pas renseignée.

Pour ces raisons, la méthode est classée en catégorie 2 pour le contrôle technique réglementaire de la VLEP-8h et de la VLCT-15min pragmatique, ainsi que pour le suivi des expositions court-terme.

Conclusions et recommandations

Parmi les deux méthodes de mesure du D4 uniquement en phase gazeuse recensées :

- La méthode 1, décrite par le protocole INRS MétroPol 19, a été classée en catégorie 3 pour le contrôle technique réglementaire de la VLEP-8h et de la VLCT-15min pragmatique ainsi que pour le suivi des expositions court terme. Cette méthode présente en effet un domaine de mesure accessible trop restreint ainsi que des données de validations incomplètes sur la capacité de piégeage du support et des incertitudes non conformes aux prescriptions de la NF EN 482.
- La méthode 2 décrite par le protocole ISO 16200-2 et mettant en œuvre un badge SKC 575-001 a été classée en catégorie 2 pour le contrôle de la VLEP-8h et en catégorie 3 pour le suivi des expositions court terme et le contrôle technique réglementaire de la VLCT-15min pragmatique. En effet, certains paramètres, tels que l'influence de l'environnement du badge, l'effet de la température ou d'autres siloxanes parfois associés au D4 etc., n'ont pas été étudiés et peuvent affecter la vitesse de diffusion et la capacité de piégeage du badge. Par ailleurs cette méthode ne présente pas un domaine de mesure accessible compatible avec la mesure de la VLCT-15min pragmatique.

Concernant la méthode recensée permettant de prélever le D4 sous forme de phase mixte (prélèvement conjoint de la phase gazeuse et de la phase particulaire) :

- La méthode 3, décrite par le protocole INRS MétroPol M-427, a été classée en catégorie 2 pour le contrôle réglementaire de la VLEP-8h et de la VLCT-15min pragmatique ainsi que pour le suivi des expositions court terme. En effet bien que la méthode soit validée sur le domaine de mesure recherché (0,1 à 2*VLEP-8h et 0,1 à 2*VLCT-15min), les conditions de claquage sont contraignantes : la méthode permet d'effectuer des prélèvements de 2h au maximum, et l'influence des conditions environnementales et des interférents sur la capacité de piégeage n'est pas renseignée.

Ainsi, sont recommandées lorsque le D4 est présent uniquement en phase vapeur :

- pour le contrôle technique réglementaire de la VLEP-8h : la méthode 2 indicative appliquée avec le badge SKC 575-001, ainsi que la méthode 3 indicative.
- Pour le contrôle technique réglementaire de la VLCT-15min pragmatique et le suivi des expositions court-terme : la méthode 3 indicative.

Lorsque le D4 est présent sous forme de phase mixte, seule la méthode 3 indicative est recommandée pour le contrôle réglementaire de la VLEP-8h et de la VLCT-15min pragmatique ainsi que pour le suivi des expositions court terme.

Tableau 2 : Méthodes recommandées pour la mesure du D4 dans l'air des lieux de travail

Méthode		Protocoles	Classement		
N°	Descriptif		Pour le contrôle technique réglementaire		Suivi des expositions court terme
			VLEP-8h	VLCT-15min	
2	Prélèvement passif sur badge SKC N° 575-001, charbon actif, désorption solvant, analyse par GC/FID	ISO 16200-2 (2000) <i>Appliqué avec le badge SKC 575-001</i>	<u>2</u> (phase vapeur)	3 (phase vapeur) (non recommandée)	
3	Prélèvement actif sur filtre en fibre de quartz et tube de charbon actif, désorption solvant, analyse par GC/FID	MétoPol M-427 (2018)	2 (phase vapeur ou phase mixte)		

Conclusions de l'expertise collective

Sur la base des données actuellement disponibles pour le D4, le CES recommande de fixer une VLEP-8h de 130 mg.m⁻³. Cette recommandation vise à protéger des effets sur la reproduction (diminution du nombre de sites d'implantations et la diminution du nombre de fœtus viables), effets considérés comme les plus robustes, observés à partir des études animales disponibles et ne pouvant pas être exclus chez l'Homme.

Les données actuellement disponibles ne permettent pas la recommandation d'une VLCT-15 min pour le D4. Aussi conformément à sa méthodologie, le CES recommande de ne pas dépasser 5 fois la valeur de la VLEP-8h (soit 650 mg.m⁻³) pendant 15 minutes.

Le CES ne recommande pas l'attribution de la mention « peau ».

Le CES ne recommande pas l'attribution de la mention « bruit ».

Concernant les méthodes de mesure du D4 sur les lieux de travail, le CES recommande

- lorsque le D4 est présent uniquement sous forme vapeur la mise en œuvre:
 - o pour le contrôle technique réglementaire de la VLEP-8h, de deux méthodes indicatives et classées en catégorie 2 :
 - la méthode consistant à effectuer un prélèvement actif sur filtre en fibre de quartz et tube de charbon actif, une désorption solvant puis une analyse par GC/FID ;
 - la méthode indicative consistant à effectuer un prélèvement passif sur badge disque charbon actif, une désorption solvant et une analyse par GC/FID. Le CES attire l'attention sur le fait que les données de validation disponibles ne

concernent que le badge SKC 575-001. La mise en œuvre d'autres supports passifs doit faire l'objet d'une évaluation complète ;

- pour le contrôle technique réglementaire de la VLCT-15 min pragmatique ou le suivi des expositions court terme, de la méthode indicative consistant à effectuer un prélèvement actif sur filtre en fibre de quartz et tube de charbon actif, une désorption solvant, puis une analyse par GC/FID.
- Lorsque le D4 est présent sous forme de phase mixte : la mise en œuvre, pour le contrôle réglementaire de la VLEP-8h et de la VLCT-15min pragmatique ainsi que pour le suivi des expositions court terme, de la méthode indicative consistant à effectuer un prélèvement actif sur filtre en fibre de quartz et tube de charbon actif, une désorption solvant puis une analyse par chromatographie gazeuse avec détection par ionisation de flamme, classée en catégorie 2.

Rapport d'expertise collective

Sigles et abréviations

ALAT : Alanine Aminotransférase

Anses : Agence nationale de sécurité sanitaire alimentation environnement travail

ASAT : Aspartate aminotransférase

BMC : Benchmark Concentration

BMCL : Limite inférieure de l'intervalle de confiance de la benchmark concentration

BMR : Benchmark Response

BPL : Bonnes Pratiques de Laboratoire

CAS : Chemical Abstracts Service

CES : Comité d'Experts Spécialisés

CL₅₀ : Concentration létale 50

CLP : désigne le règlement (CE) n° 1272/2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges

COCT : Conseil d'Orientation sur les Conditions de Travail

CYP : Cytochrome P

DL₅₀ : Dose Létale 50

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

EFSA : European Food Safety Authority (=Autorité européenne de sécurité des aliments)

EINECS : European INventory of Existing Commercial chemical Substances

ER : Récepteur aux œstrogènes

EROD : 7-éthoxyrésorufine O-dééthylase microsomale

FA : Facteur d'Ajustement

FSH : Follicle Stimulating Hormone (= Hormone folliculo-stimulante)

GC/FID : Chromatographie en Phase Gazeuse avec Détection par Ionisation de Flamme

γ-GT : Gamma-Glutamyltransférase

GD : Gestational Day (jour de gestation)

GT : Groupe de Travail

HEC : Human Equivalent Concentration (= Concentration équivalente humaine)

INRS : Institut National de Recherche et de Sécurité (France)

IPCS : International Programme on Chemical Safety

ISO : International Standard Organisation

LD : Lactation Day (jour d'allaitement)

LH : Luteinizing Hormone (= Hormone Lutéinisante)

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

LQ : Limit Of Quantification (= limite de quantification)

NIOSH : National Institut for Occupational Safety and Health (USA)

NADPH : Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate

NOAEL : No Observed Adverse Effect Level (= dose maximale sans effet néfaste observe)

OCDE : Organisation de Coopération et de Développement Économiques

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OPPTS : Office of Prevention, Pesticides and Toxic Substances

PBPK : Physiologically based pharmacokinetics (= pharmacocinétique à base physiologique)

PC : poids corporel

ppm : parties par millions

PR : Récepteur à la progestérone

PROD : 7-pentoxyrésorufine O-dépentylase microsomale

PST : Plan Santé au Travail

RIVM : Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (= Institut national pour la santé publique et l'environnement)

SCCS : Scientific Committee on Consumer Safety

SCOEL : Scientific Committee for Occupational Exposure Limits (comité scientifique en matière de limites d'exposition professionnelle à des agents chimiques)

US EPA : United States Environmental Protection Agency

VLCT : Valeur Limite Court Terme

VLEP : Valeur Limite d'Exposition Professionnelle

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 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 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 482² et de leur niveau de validation. Suite à cette évaluation, les méthodes peuvent être classées en différentes catégories :

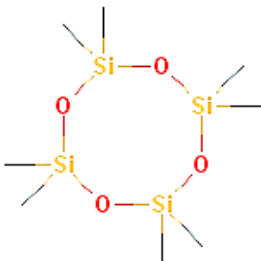
- catégorie 1A : méthode permettant la mesure d'une VLEP contraignante. La méthode est reconnue et validée (l'ensemble des critères de performance de la NF-EN 482 sont satisfaits) ;
- catégorie 1B : méthode permettant la mesure d'une VLEP contraignante sous conditions de préciser quelques points de la 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.

² 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

1.1 Identification

Nom	Octaméthylcyclotétrasiloxane
Numéro CAS	556-67-2
Numéro EINECS	209-136-7
Synonymes	Cyclométhicone, Cyclotétrasiloxane (noms INCI), D4, Tétracyclométhicone
Formule	$C_8H_{24}O_4Si_4$ 

1.2 Propriétés physico-chimiques

Propriétés de la substance	Valeur	Sources
Forme physique	Liquide huileux	HSDB
Masse molaire (g/mol)	296,61	HSDB
Température de fusion (°C)	17,5	HSDB, ILO, Gestis
	17,7	ECHA
Température d'ébullition (°C)	175°C à 1013 hPa	HSDB, ILO, ECHA
	175 – 175,8	INRS
	171 – 175°C	Gestis
Tension de vapeur (Pa)	90-100 Pa à 20 °C	INRS
	1,05 mm Hg à 25 °C soit 140 Pa à 25 °C.	HSDB
	130 Pa à 20°C	Gestis
	132 Pa à 25°C	ECHA
	133,3 à 21,7 °C	ILO
Solubilité	Quasiment insoluble dans l'eau, 0,056 mg/L à 23°C	ECHA
	Solubilité dans l'eau < 0,001 g.l à 25°C	Gestis
	Soluble dans CCl4 Dans l'eau : 5.10 ⁻³ mg.L ⁻¹ à 25 °C	HSDB
Densité relative (eau = 1)	0,956	HSDB
	0,96	ILO, Gestis
Densité/Air à 20°C et 1013 hPa	1,08	Gestis
Coef. Partage n-octanol/eau (log Kow)	5,1	HSDB
Facteur de conversion	1 ppm _{vol} = 12,33 mg.m ⁻³	Gestis

(1013 hPa, 20 °C)	1 mg.m ⁻³ = 0,0811 ppm _{vol}	
HSDB : https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/f?./temp/~uQalVW:3 , le 17/02/2017		
ILO : http://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.display?p_lang=fr&p_card_id=0310 , le 17/02/2017		
ECHA : https://echa.europa.eu/fr/brief-profile/-/briefprofile/100.008.307 , le 17/02/2017		
Gestis : Gestis Substance Database : http://www.dguv.de/ifa/gestis/gestis-stoffdatenbank/index-2.jsp , le 17/02/2017		
INRS : INRS FT 217		

1.3 Utilisations et situations d'exposition

1.3.1 Utilisations

Nombreuses utilisations du D4 dont :

Monomère de base pour la production de polymères siliconés sous les formes d'huiles, de graisses, de caoutchoucs, de résines et plus généralement des substances siliconées. Le D4 représente près de 75% de la masse des siloxanes utilisés pour ces synthèses.

Du fait de ses propriétés : fluidité, peu odorant, sans goût, non-graissant, antistatique, peu volatil et facile à nébuliser, le D4 est aussi utilisé associé au décaméthylcyclopentasiloxane (D5), par diverses activités et dans de nombreux produits :

- l'électronique (agent d'enduction, isolation, 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).

1.3.2 Situations d'exposition et données de concentration dans l'air des lieux de travail

Situations d'exposition

Dans la plupart des situations d'exposition, du fait de sa pression de vapeur légèrement supérieure à 100 Pa à 20-25°C, le D4 sera présent sous sa forme gazeuse. Il pourra cependant être émis sous la forme d'une phase mixte, vapeur et particules, lors de la pulvérisation de peinture silicone, l'utilisation de sprays pour le démoulage de pièces produites par des presses ou de sprays dépoussiérants et siccatifs pour l'électronique, par exemple.

Données de concentration dans l'air des lieux de travail

Aucune donnée.

2 Résumé de la synthèse du SCOEL

Aucun document rédigé par le SCOEL sur le D4 n'est disponible lors de la rédaction de ce rapport.

3 Cinétique et métabolisme

3.1 Absorption

Le D4 peut être absorbé chez l'Homme suite à une exposition par ingestion, voie pulmonaire ou contact cutané (Hanssen *et al.*, 2013; Jovanovic *et al.*, 2008; Reddy *et al.*, 2003; Reddy *et al.*, 2007; Sarangapani *et al.*, 2003).

3.1.1 Inhalation

Une étude a été réalisée chez des volontaires. Douze sujets (8 hommes et 4 femmes) non-fumeurs, en bonne santé et avec une fonction pulmonaire normale ont été exposés à 10 ppm de vapeurs de D4 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 D4, soit une exposition à l'air. L'exposition au D4 a été déterminée de façon aléatoire, de sorte que les volontaires ne savaient pas s'ils étaient exposés au D4 ou non. Les niveaux de D4 dans l'air inhalé et exhalé ont été suivis continuellement durant l'exposition (Utell *et al.*, 1998).

Cette étude rapporte une fraction d'absorption moyenne de la dose inhalée de 8%. Soit environ 11% lorsque les volontaires sont au repos et 6 % pendant une période d'exercice. Cette fraction absorbée est donc dépendante du débit ventilatoire ; elle décroît avec l'augmentation du débit de ventilation, lors d'une activité physique. Les auteurs ont également comparé l'absorption par inhalation de D4 suite à une exposition par voie buccale ou nasale chez des volontaires. Douze volontaires ont été exposés au D4 à 10 ppm pendant 1 heure. Les volontaires étaient au repos. Les résultats n'ont montré aucune différence entre l'inspiration par voie buccale ou voie nasale.

Les données rapportées chez les rats sont très similaires à celles trouvées chez l'Homme. Une étude a exposé des rats par inhalation à des concentrations de 7, 70, ou 700 ppm de D4 radio-marqué (¹⁴C) pendant 6 heures, en exposition unique ou répétée 14 fois. A la fin de l'exposition, l'absorption variait entre 5% et 6%. Cette étude montre que le genre et la dose n'influent pas sur l'absorption du D4 (Plotzke *et al.*, 2000).

3.1.2 Ingestion

Très peu d'études sont rapportées sur l'absorption orale de D4 chez l'animal, et aucune chez l'Homme.

L'absorption de D4 administré par voie orale est dose-dépendante. La fraction absorbée chez le rat était moins importante pour les fortes doses que pour les plus faibles doses (Dobrev *et al.*, 2008). Plusieurs études suggèrent que le D4 ingéré est absorbé en association avec des chylomicrons ou d'autres lipoprotéines via le système lymphatique (Dobrev *et al.*, 2008 ; Hanssen *et al.*, 2013 ; Sarangapani *et al.*, 2003). Très peu de D4 libre est alors disponible dans la circulation systémique pour une interaction avec les tissus. Le D4 lié aux lipoprotéines du sang pourra être stocké dans les graisses de l'organisme ou dissocié dans le foie par le système réticuloendothélial (Sarangapani *et al.*, 2003).

L'absorption du ^{14}C -D4 a été évaluée chez les rats femelles Fischer 344 à la suite d'une administration orale unique de 300 mg/kg de ^{14}C -D4 soit dissous dans l'huile de maïs, dissous dans de la siméticone (silicone de faible volatilité utilisé en pharmaceutique), ou pur pour évaluer un effet potentiel du véhicule sur l'absorption. L'absorption orale de ^{14}C -D4 était respectivement de 52%, 12% et 28% dans l'huile de maïs, la siméthicone ou seul. Cette étude indique donc que l'absorption orale du D4 serait bien influencée par le véhicule utilisé (ECHA, 2016 ; SCCS, 2010).

3.1.3 Contact cutané

Toutes les études chez l'animal ou l'Homme rapportent une faible absorption du D4 à travers la peau.

Les études *in vivo* chez le rat mentionnent un pourcentage similaire de la dose absorbée à travers la peau viable humaine, à savoir moins de 1% quelle que soit la dose appliquée (Jovanovic *et al.*, 2008 ; Reddy *et al.*, 2007 ; Zareba *et al.*, 2002). Toutes les études (i.e. chez l'animal ou *in vitro* avec de la peau humaine) ont été effectuées dans des conditions de semi-occlusion en raison du caractère volatil du D4 et afin de pouvoir quantifier l'évaporation suite à l'application de la dose.

Tant chez l'Homme que chez l'animal, il a été constaté que la majorité de la dose (environ 90 à 95%) de D4 appliquée s'était évaporée de la surface de la peau (Jovanovic *et al.*, 2008 ; Reddy *et al.*, 2007 ; Zareba *et al.*, 2002). En conséquence, seulement 3 à 4% de la dose appliquée reste à la surface de la peau dont moins de 1% est absorbée en 24 heures (Jovanovic *et al.*, 2008).

L'étude *in vitro* de Jovanovic *et al.* (2008) a estimé l'absorption cutanée de D4 à travers la peau humaine à environ 0,5% de la dose appliquée, que le D4 soit sous forme de standard pur ou sous forme de formulation d'anti-transpirant testée après 24 heures d'exposition.

La voie cutanée étant une voie mineure d'absorption (<1%), les chapitres distribution, métabolisation et excrétion ne concerneront que l'inhalation et dans une moindre mesure l'ingestion.

3.2 Distribution

3.2.1 Inhalation

Après absorption pulmonaire, le D4 parvient dans la circulation systémique sous forme libre. Il est alors distribué à travers tout l'organisme et peut être stocké dans les tissus.

Du fait de son faible coefficient de partage sang/air (environ 1), le D4 est rapidement éliminé via l'air exhalé, mais en raison de son fort coefficient de partage graisse/sang, la fraction de D4 non éliminée est facilement stockée dans des réserves de graisse. Ces dernières agissent comme des dépôts et limitent la redistribution du D4 à travers l'organisme. De plus, une fraction de la quantité absorbée persiste également sous forme liée, notamment par séquestration dans le sang via les lipoprotéines (Dobrev *et al.*, 2008 ; Plotzke *et al.*, 2000 ; Reddy *et al.*, 2003 ; Sarangapani *et al.*, 2003).

Les études chez des volontaires rapportent une clairance rapide et non linéaire du D4 dans le plasma et le sang, du fait que le D4 libre est rapidement exhalé ou métabolisé alors que le D4 lié est persistant dans le sang (Reddy *et al.*, 2003 ; SCCS, 2010 ; Utell *et al.*, 1998). Selon leur modèle, Utell *et al.* (1998) ont calculé une demi-vie du D4 dans le sang pour la phase initiale de 30 minutes, puis une demi-vie de 330 minutes pour la phase terminale. La première phase aurait lieu avant que l'absorption dans les poumons ne soit complète, et la deuxième permettrait de mieux représenter la clairance simplifiée du D4 dans le plasma.

Le modèle de Reddy *et al.* (2003) confirme que la fraction de D4 lié mesurée dans le sang à la fin de l'exposition augmente 1 heure après l'exposition. Ainsi, à la fin de l'exposition quand la majorité du D4 présent dans le sang est sous forme libre, la demi-vie d'élimination calculée pour le D4 dans le sang serait de 1,4 heure alors qu'elle serait de 4,2 heures dans une deuxième phase, lorsque la majorité de D4 est sous forme liée dans le sang. Reddy *et al.* (2003) concluent que le modèle cinétique chez l'Homme est similaire à celui pour les rats, avec des coefficients de partage et une structure comparable. Toutefois, la comparaison des données chez les volontaires avec celles du rat montre que le D4 a une demi-vie plus courte dans le plasma chez l'Homme.

Les résultats d'une exposition par inhalation unique ou répétée chez des rats Fischer 344 décrivent un radiomarquage largement distribué à travers l'organisme jusqu'à 168 heures après inhalation. Certains tissus (adipeux, poumons, foie, ovaires) contenaient des niveaux plus élevés de radioactivité que le plasma (3 à 10 fois) alors que d'autres (testicules, utérus, vagin) contenaient des niveaux de radioactivité similaires ou légèrement plus élevés que le plasma. La concentration maximale (Cmax) a été observée à la fin de l'exposition pour la majorité des tissus, et à 1 heure après exposition pour le sang, 3 heures pour le plasma et 12 heures pour les graisses.

L'élimination de la radioactivité était multiphasique pour le sang, le plasma et les tissus autres que la graisse et caractérisée par un déclin relativement rapide jusqu'à 24 heures après exposition puis par une phase d'élimination plus lente (48 à 72 heures après exposition). Ainsi, la demi-vie d'élimination apparente calculée était de 56 (± 10) heures dans le plasma. Les tissus (autres que la graisse) avec la plus longue demi-vie étaient les testicules, la peau, les poumons, les muqueuses nasales, les yeux, l'utérus et le vagin. En ce qui concerne les graisses, la demi-vie variait entre 78 et 226 heures (Plotzke *et al.*, 2000 ; SCCS, 2010).

3.2.2 Ingestion

Il n'a pas été retrouvé, dans la littérature scientifique de données de distribution chez l'Homme suite à l'ingestion de D4.

Une petite portion de D4 sous forme libre est disponible pour la distribution systémique (Hanssen *et al.*, 2013). Le D4 lié dans le sang peut être sélectivement séquestré dans les réserves de graisse et dans le foie alors que le D4 sous forme libre est disponible pour les échanges avec les tissus ou l'air. Il reste que le D4 a une forte affinité pour les tissus ou organes riches en lipides et manifeste une préférence pour un stockage dans les graisses (Hanssen *et al.*, 2013 ; Sarangapani *et al.*, 2003).

3.3 Métabolisation

Chez les volontaires et chez les rats, le D4 a été mesuré sous forme non-métabolisée dans l'air expiré alors que dans l'urine seules les formes métabolisées ont été mesurées (Plotzke *et al.*, 2000; Reddy *et al.*, 2003). Le D4 serait donc métabolisé dans le foie par un système enzymatique simple, suivant une cinétique saturable (Michaelis-Menten) (Sarangapani *et al.*, 2003). Plusieurs cytochrome P-450 hépatiques ont d'ailleurs été identifiées comme responsables du métabolisme hépatique, notamment CYP 2B et CYP 3A (Dobrev *et al.*, 2008).

Afin de déterminer les fractions de D4 non métabolisé et de ses métabolites dans différentes matrices biologiques, à savoir le sang, le plasma, les urines, les fèces, le foie, les poumons et les graisses, Varaprath *et al.* (1998) ont analysé des échantillons de ces matrices prélevées sur des

rats exposés par inhalation ou par voie intraveineuse à une dose de 70 mg/kg de D4 radio-maqué. Les résultats ont montré que les proportions variaient selon les matrices. Ainsi, dans les échantillons d'urine, seuls les métabolites du D4 étaient présents alors que dans les poumons c'est majoritairement le D4 non métabolisé qui a été quantifié. Reddy *et al.* (2003), montrent qu'à la fin des 6 heures d'inhalation chez le rat, la majorité de la radioactivité détectée dans les urines correspondait à des métabolites du D4.

Les deux métabolites majeurs identifiés dans l'urine chez le rat sont le diméthylsilanediol ($\text{Me}_2\text{Si}(\text{OH})_2$) et le méthylsilanetriol ($\text{MeSi}(\text{OH})_3$). Ils représentent 75 à 85% des métabolites urinaires (SCCS, 2010). Le $\text{MeSi}(\text{OH})_3$ est formé à partir d'une déméthylation oxydative des liens méthyl-silicone du D4. Les 5 autres métabolites mineurs identifiés résultent probablement d'une hydrolyse ou/et d'une oxydation des métabolites formés suite à l'oxydation du D4 par les cytochromes P-450 (Plotzke *et al.*, 2000). Selon Sarangapani *et al.* (2003), le métabolisme du D4 résulte en la formation d'un trimère linéaire et d'un siloxane monomérique suite à l'ouverture de l'anneau de la molécule de D4 par une oxydation/hydrolyse.

Reddy *et al.* (2003) confirment que le $\text{Me}_2\text{Si}(\text{OH})_2$ et le $\text{MeSi}(\text{OH})_3$ sont également les deux métabolites urinaires majeurs chez l'Homme. Ils proposent notamment un mécanisme de réaction qui pourrait expliquer le métabolisme du D4 chez l'Homme (Figure 3).

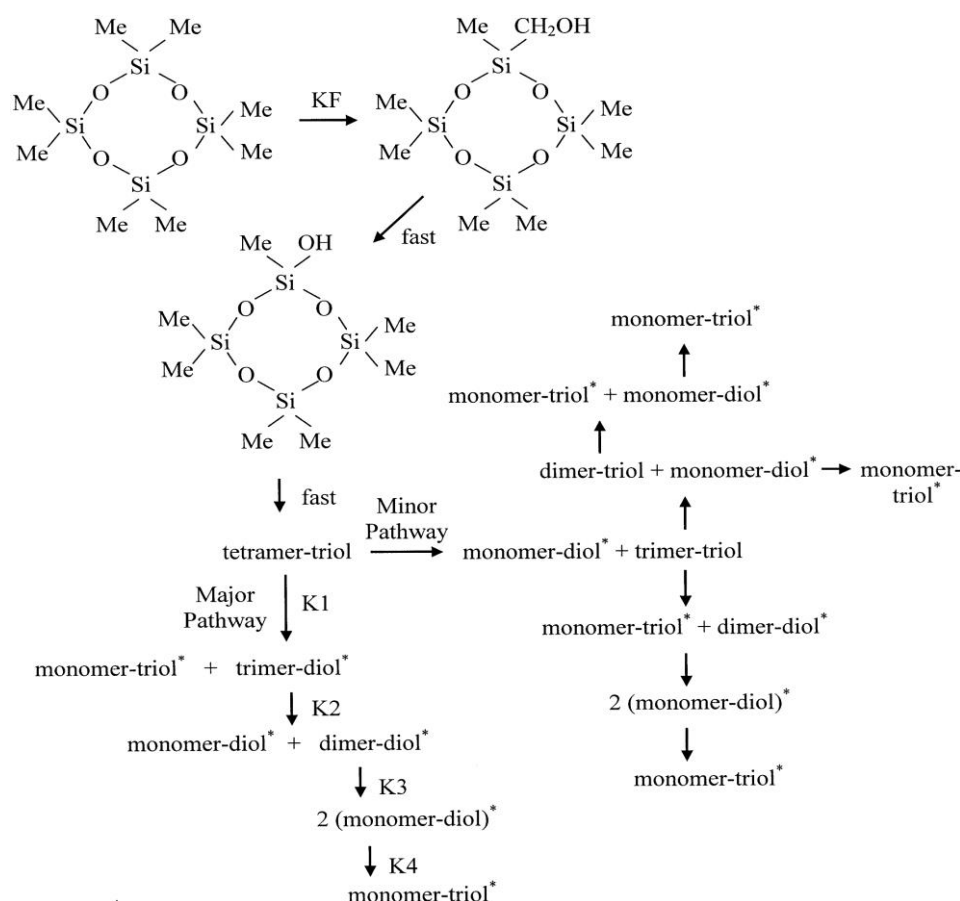


Figure 3 : réactions éventuelles expliquant le métabolisme du D4 chez l'Homme (Reddy *et al.* 2003) (* métabolites détectés dans les échantillons d'urine)

Une partie du D4 pourrait être métabolisée au niveau des poumons chez le rat selon Dobrev *et al.* (2008). Ils suggèrent que des formes similaires aux cytochromes P-450, dont CYP 2B et 3A, responsables du métabolisme hépatique du D4 après une exposition, sont présentes dans les poumons mais à des niveaux de saturation faibles. Cela pourrait expliquer la présence de métabolites secondaires de D4 dans les poumons dans les résultats de Varaprath *et al.* (1998).

3.4 Excrétion

L'étude d'Utell *et al.* (1998) chez des volontaires décrit une élimination rapide du D4 par l'air exhalé ainsi que du plasma en raison de son petit poids moléculaire et de son caractère lipophile.

Reddy *et al.* (2003) rapportent une élimination rapide du D4 après l'exposition de volontaires à 120 mg.m⁻³ de D4 radio-marqué par inhalation. Dans la période de 30 minutes suivant l'exposition, environ 13% de la dose de D4 absorbée était éliminée par exhalation.

Une autre étude chez 6 volontaires masculins exposés à 10 ppm de D4 radio-marqué pendant 1 heure montre également qu'environ 25 à 30% de la dose de D4 absorbée se retrouvent dans les urines, seulement sous forme de métabolites (SCCS 2010).

Toutes les études chez les rats exposés à différentes doses de D4 radiomarqué par inhalation attestent que les voies majeures d'élimination du D4 sont l'exhalation et l'urine. Ainsi, Sarangapani *et al.* (2003) observent que plus de 90% de la dose absorbée sont éliminés par des échanges gazeux dans les poumons et que moins de 10% sont excrétés dans les urines. Dans leur étude chez des rats exposés par inhalation à 7, 70, ou 700 ppm de D4 radio-marqué, Plotzke *et al.* (2000) confirment que seul le D4 non métabolisé est détecté dans les analyses d'air expiré et que seuls les métabolites polaires du D4 sont éliminés dans l'urine (pas de D4 non métabolisé). Plotzke *et al.* (2000) constatent que 75 à 80% de la radioactivité sont éliminés 168 heures après exposition.

Des résultats similaires ont été obtenus dans l'étude d'Utell *et al.* (1998) chez des rats exposés soit à une dose unique soit à des doses multiples par inhalation. Les données indiquent également une élimination rapide du D4 par l'air expiré, 26% de la dose absorbée a été éliminée en 24 heures.

Après ingestion, le D4 est éliminé par exhalation et dans l'urine dans des proportions similaires, soit approximativement 49% de la dose absorbée pour les deux voies d'élimination chez le rat (Sarangapani *et al.*, 2003).

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 D4, chez différentes espèces telles que le rat (Andersen, *et al.*, 2001, Sarangapani *et al.*, 2003, McMullin *et al.*, 2016) ou l'Homme (Reddy *et al.*, 2008, McMullin *et al.*, 2016) pour différentes voies d'exposition (orale, respiratoire, cutanée).

Dans l'objectif d'évaluer l'exposition combinée à différentes voies d'exposition simultanément, un modèle harmonisé a été développé par McMullin *et al.* (2016). Ce modèle incorpore les données des modèles disponibles pour les rats et les humains, ainsi que les différentes voies d'exposition (figure 4).

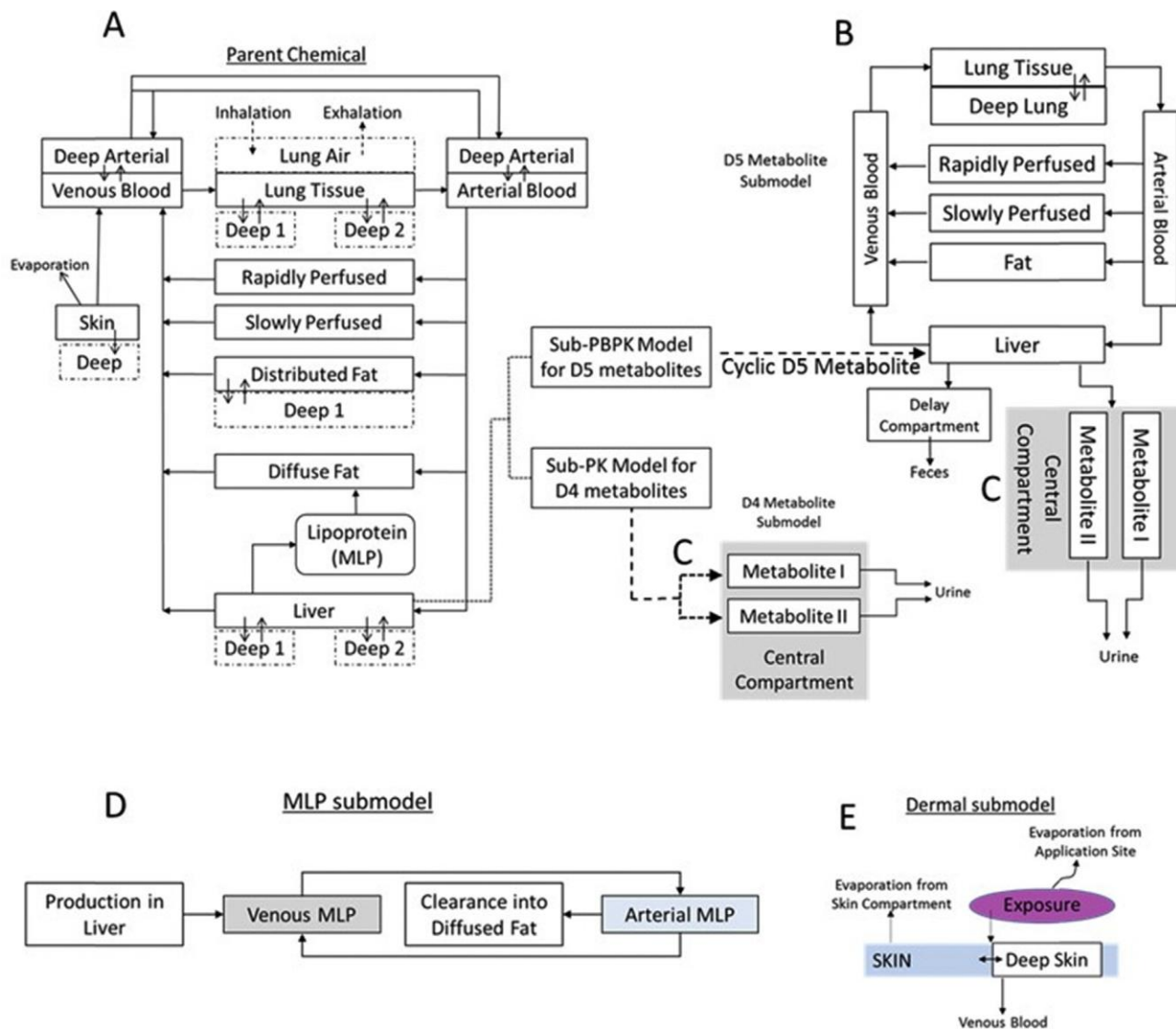


Figure 4 : Modèle PBPK harmonisé décrivant les concentrations tissulaires du D5, la production et la distribution d'une réserve tissulaire, un sous modèle spécifique aux métabolites, et l'absorption cutanée chez l'Homme (McMullin *et al.*, 2016)

4 Toxicité générale

Très peu d'informations sont disponibles sur la toxicité du D4 chez l'Homme. Les seules études rapportées dans la littérature sont relatives à la toxicité aiguë. Aucune étude sur la toxicité chronique n'est relatée à l'exception d'une étude épidémiologique sur l'incidence de cancer chez des femmes qui ont reçu des implants mammaires à des fins cosmétiques (Brisson *et al.*, 2006). Aucune augmentation de risques de cancer n'a été observée comparée aux autres femmes ayant subi une chirurgie plastique sans utilisation de D4.

4.1 Toxicité aiguë

4.1.1 Toxicité chez l'Homme

Dans l'étude décrite précédemment (cf. 3.1.1), Utell *et al.* (1998) ne relèvent aucun effet néfaste sur les volontaires exposés à 10 ppm de D4 par inhalation pendant 1 heure.

Reddy *et al.* (2007) n'observent pas non plus d'effet sur la santé de volontaires après administration d'une dose de 1 ou 1,4 g de D4 pendant 24 heures sur la peau des aisselles.

4.1.2 Toxicité chez l'animal

Il a été retrouvé dans le rapport du SCCS (2010) et sur le site de l'ECHA (2016) plusieurs études de toxicité aiguë provenant, pour la plupart, de rapport non publiés dans la littérature scientifique.

Tableau 3 : synthèse des effets aigus rapportés chez l'animal

Référence	Lignes directrices	BPL*	Données expérimentales	Résultats
Voie orale				
ECHA, 2016	/	NR	Rat (2/dose) 2 000 mg/kg de pc dans huile de maïs	Perte de poids Pas de mortalité DL ₅₀ > 2 000 mg/kg de pc
	/	Non	Rat (2/dose) 2 000 mg/kg pc dans huile de maïs	Diarrhée Altérations histologiques du foie et des reins à la nécropsie Pas de mortalité DL ₅₀ > 2 000 mg/kg de pc
	/	Non	Souris CD1 (5/sexe/dose) 1, 2, 4 and 8 g/kg pc dans huile de cacahuète	Pas de mortalité à 1 g/kg pc 7 animaux morts à 2 g/kg pc Mort de tous les animaux à 4 et 8 g/kg pc DL ₅₀ = 1 700 mg/kg de pc
Carpenter <i>et al.</i> 1974	Comparable à OCDE 401	Non	Rats Wistar (5 mâles) Gavage	DL ₅₀ > 61 440 mg/kg de pc
ECHA, 2016	/	Non	Rat 4 600 mg/kg pc	Pas de mortalité DL ₅₀ > 4 600 mg/kg de pc
	Comparable à OCDE 401	Non	Rats Wistar (10 mâles) Dose : 5 ml/kg pc	Pas de signe de toxicité Pas de mortalité

			(4 800 mg/kg pc)	DL ₅₀ > 4 800 mg/kg de pc
Inhalation				
ECHA, 2016	/	Non	Rat Wistar (5/sexe) Nez seul (4 h) 12 172 mg.m ⁻³	CL ₅₀ > 12 172 mg.m ⁻³
	/	Non	Rat (1h)	CL ₅₀ > 17600 mg.m ⁻³
	OCDE 403	Oui	Rat Fischer 344 (5/sexe/dose) Nez-seul (4 h) : 20 000 mg.m ⁻³ 30 000 mg.m ⁻³ 54 000 mg.m ⁻³ Aérosols à toutes les doses	CL ₅₀ : 36 000 mg.m ⁻³ (4 heures) Réduction de l'appétit (tous les groupes) Perte de poids (tous les groupes) Troubles de comportement (démarche, agitation...) (tous les groupes) Légères modifications du poids de certains organes Tachypnée (30 000 mg.m ⁻³) Râles, problème de maintien de la tête (30 000 et 54 000 mg.m ⁻³) Anomalies macroscopiques de certains organes (poumons, thymus) (30 000 et 54 000 mg.m ⁻³) Après arrêt de l'exposition, tous les signes de toxicité avaient disparu en 6 j
Cutanée				
ECHA, 2016	Comparable à OCDE 402	Non	Rat Wistar (5/sexe) Dose: 2,5 mL/kg pc	Pas de mortalité DL ₅₀ > 2 400 mg/kg de pc
	/	Non	Lapin	Pas de mortalité DL ₅₀ > 4 640 mg/kg de pc
	/	Non	Lapin New Zealand (6/sexe) Dose : 10 000 mg/kg	Pas de mortalité DL ₅₀ > 10 000 mg/kg de pc
	Comparable à OCDE 402	Non	Rat Sprague Dawley (5/sexe) Dose : 2 000 mg/kg (occlusif 24 h)	DL ₅₀ > 2 000 mg/kg Pas d'irritation de la peau Pas de mortalité

*Bonnes Pratiques de Laboratoire

4.2 Irritation

4.2.1 Toxicité chez l'Homme

Dans l'étude décrite précédemment (cf. 3.1.1), Utell *et al.* (1998), chez des volontaires humains exposés à 10 ppm de D4 pendant 1 heure par inhalation, n'ont rapporté aucun signe d'irritation respiratoire.

4.2.1 Toxicité chez l'animal

4.2.1.1 Irritation cutanée

Il a été retrouvé sur le site internet de l'ECHA plusieurs études d'irritation cutanée provenant de rapports non identifiés dans la littérature scientifique :

Tableau 4 : Synthèse des données d'irritation cutanée

Référence	Lignes directrices	BPL	Méthode	Concentration	Espèce, sexe	Résultats
ECHA, 2016	Comparable à OCDE 404	Non	Exposition 24h, observation 72h	non dilué (0,5 ml) Surface ~12,5 cm ²	6 Lapins albinos	Non irritant
	/	Non	/	/	Lapin	Légèrement irritant
	/	Non	Exposition 24h, observation 7 jours	Non dilué (0,5 ml)	2 Lapins Néo-Zélandais	Non irritant

4.2.1.1 Irritation respiratoire

Aucune donnée n'est disponible concernant l'irritation respiratoire pour le D4.

4.2.1.2 Irritation oculaire

Tableau 5 : Synthèse des données d'irritation oculaire

Référence	Lignes directrices	BPL	Méthode	Concentration	Espèce, sexe	Résultats
ECHA, 2016	Comparable à OCDE 405	Non	Draize test	Non dilué (0,1 ml) Non rincé	2 Lapins Néo-Zélandais	Non irritant
	/	Non	Une exposition/jour pendant 4 jours	Non dilué	2 Lapins	Modérément irritant
	OCDE 405	Oui	Exposition 24h, observation 72h	Non dilué	3 Lapins Néo-Zélandais (femelles)	Non irritant
	/	Non	Exposition 7 jours, observation, 7 jours	Non dilué (0,1 ml)	2 Lapins Néo-Zélandais	Non irritant
	/	Non	/	Non dilué	Lapin	Non irritant
	/	Non	Un groupe rincé et l'autre non	Non dilué	Lapin	Non irritant

	OCDE 405	Non	Observation 72h	Non dilué, non rincé	6 Lapins Néo-Zélandais	Non irritant
	/	Non	Un groupe rincé et l'autre non	Non dilué	Lapin	Non irritant

4.3 Sensibilisation

4.3.1 Toxicité chez l'Homme

Dans une étude sur volontaires, Looney *et al.* (1998), ont étudié le potentiel immuno-toxique du D4. Cette étude fait suite à celle d'Utell *et al.* (1998) décrite à la section 3.1.1. Les 12 volontaires exposés à 10 ppm de D4 pendant 1 heure par inhalation ont été réexposés aux mêmes concentrations 3 mois plus tard. Cette étude n'a montré aucune anomalie immunologique ou biologique selon les bilans sanguins de ces volontaires, ni aucune anomalie des épreuves fonctionnelles respiratoires ou symptôme d'irritation pulmonaire. Des échantillons de sang ont été prélevés avant et immédiatement après l'exposition, puis à 1, 6 et 24 heures après exposition lors des deux expositions afin de faire des tests immunologiques et quantifier le D4 dans le plasma. Les tests consistaient en un ionogramme, la numération de la formule sanguine, la numération des sous-populations lymphocytaires, le dosage de diverses cytokines et des tests fonctionnels sur les cellules mononuclées. Ainsi, aucun effet immuno-toxique ou inflammatoire pulmonaire lié à l'exposition à 10 ppm de D4 par voie respiratoire n'a pu être mis en évidence chez l'Homme.

4.3.1 Toxicité chez l'animal

Un test de maximisation conforme aux lignes directrices OCDE 406 a été effectué chez le cobaye pour déterminer le potentiel sensibilisant du D4. Vingt femelles par groupe ont été utilisées. En phase d'induction, elles ont été exposées en intracutané à 1% de D4 dans de l'huile de paraffine, et au D4 pur en épicutané. Quatorze jours après, pour la phase de challenge, le D4 a été appliqué dilué à 10% dans de l'huile de paraffine ou non dilué. Il apparaît que le D4 n'est pas un sensibilisant cutané (SCCS, 2010, ECHA, 2016).

Comme chez l'Homme, aucune n'information n'est disponible sur le potentiel astmogène du D4 chez l'animal.

4.4 Toxicité subchronique et chronique

4.4.1 Toxicité chez l'Homme

Aucune information concernant la toxicité subchronique et chronique du D4 n'est disponible chez l'Homme.

4.4.1 Toxicité chez l'animal

Les études de toxicité répétée sont synthétisées dans le tableau 4. Toutes ces études ont été réalisées par les industriels de Dow Corning et rapportées par le SCCS (2010). Certaines de ces études ont été publiées dans des revues soumises à comité de lecture.

Tableau 6 : tableau résumé des études de toxicité par exposition répétée

Espèce	Doses/durée d'exposition	Effets	Référence
Orale			
Rats Sprague-Dawley	8 animaux/dose 25, 100, 400, ou 1600 mg/kg/jour par gavage 5 jours/semaine pendant 14 jours	Augmentation du poids du foie >10% chez les mâles aux doses de 400 et 1600 mg/kg/jour, et 8, 17, 24 et 24% chez les femelles aux doses successives. Légère diminution du poids pour les doses de 1600 mg/kg/j chez les mâles (-17%) et les femelles (-11%)	Dow Corning (1990) étude rapporté par SCCS (2010)
Lapin New-Zealand	6 femelles/dose 500 ou 1000 mg/kg/jour 7 jours/semaine pendant 14 jours	Pas de signe de toxicité Diminution statistiquement significative du gain de poids et de la consommation alimentaire aux 2 doses Diminution du poids du thymus et de la rate (aux 2 doses) Les ganglions lymphatiques mésentériques étaient plus petits à la faible dose chez certains animaux Des modifications histologiques ont été observées au niveau du foie (plus marquées à 1000 mg/kg).	Dow Corning (1992) étude rapporté par SCCS (2010)
Inhalation			
14 jours			
Rat Charles River Cd	5 animaux/sexe/concentration 0, 100, 200 ou 400 ppm (corps entier) 6h/j	Pas de mortalité Pas d'effet sur le poids des animaux Diminution de l'appétit à 400 ppm pendant les 7 premiers jours Pas de signe de toxicité à l'examen histologique	Dow Corning (1988a) rapportée par SCCS (2010)
Rat Sprague-Dawley	Adultes : 5 animaux/sexe/concentration Non-adultes : 5 animaux/sexe/concentration 0 ou 950 ppm (corps entier) 6h/j	Pas de mortalité Perte de poids significative à la fin de l'expérimentation (l'effet n'était plus significatif après 14 j d'arrêt de l'exposition) Pas de signe de toxicité à l'examen histologique	Dow Corning (1988b) rapportée par SCCS (2010)
28 jours			
Rat Fischer 344	25 animaux/concentration 0, 7, 20, 60, 180 ou 540 ppm (corps entier) 6 h/jour, 5 j/semaine (soit 20 jours d'exposition)	Augmentation statistiquement significative du poids absolu et relatif du foie chez les mâles (180 ppm) et les femelles (à partir de 20 ppm) Aucun changement du poids corporel, de la consommation de nourriture ou des paramètres d'analyse d'urine, ni d'altérations histopathologiques ou dans le fonctionnement du système immunitaire pour toutes les concentrations étudiées.	Klykken <i>et al.</i> (1999)
Rat Fischer	<i>Effet de doses répétées :</i>	Hépatomégalie et induction de l'expression pléiotropique des enzymes du cytochrome P450	McKim <i>et al.</i> (2001a)

344	<p>10 animaux/concentration 0 ou 700 ppm (corps entier) 6 h/jour, 5 j/semaine (soit 20 jours d'exposition)</p> <p><i>Effet des concentrations de D4 sur la prolifération des cellules hépatiques :</i></p> <p>10 animaux/concentration 0, 7, 30, 70, 150, 300, ou 700 ppm (corps entier) 6 h/jour pendant 5 jours</p>	<p>de manière similaire au phénobarbital</p> <p>L'exposition au D4 induit l'apparition initiale de prolifération cellulaire, avec un maximum atteint entre 1 et 6 jours d'exposition, suivie d'un retour rapide aux valeurs contrôles, même lors d'une exposition prolongée. L'augmentation de la prolifération des cellules hépatiques observée entre les jours 1 et 6 de l'exposition était concentration dépendante ;</p> <p>Augmentation légère mais statistiquement significative du poids de la thyroïde et augmentation de la prolifération des cellules de la thyroïde. L'augmentation de la prolifération des cellules de la thyroïde n'est pas toujours corrélée avec l'augmentation du poids de la thyroïde. Aucun changement notable dans le poids de la thyroïde ou la prolifération cellulaire observé avant 6 jours d'exposition à 700 ppm.</p>	
Rats Fischer 344	<p>10 animaux/sexe/concentration 0, 2500, 5000, 9000 ou 16000 mg.m⁻³ (nez seul) 6 h/jour OCDE 412</p>	<p>À partir de 5000 mg.m⁻³, le poids du foie augmente (16 à 26% par rapport à celui des contrôles pour les mâles et 19 à 43% pour les femelles). Hypertrophie hépatocellulaire observée chez plusieurs rats mâles et femelles à partir de 9000 mg.m⁻³</p> <p>Augmentation de l'inflammation alvéolaire (minimale à légère) à toutes les doses et prolifération des cellules calciformes de la cavité nasale à la plus forte dose.</p> <p>Augmentation de poids des glandes surrénales chez les mâles à la plus forte dose et chez les femelles aux 2 plus fortes doses (12-30% par rapport aux contrôles) avec augmentation de l'incidence de vacuolisation dans la zone fasciculée parfois.</p> <p>Diminution statistiquement significative du poids du thymus chez les mâles à la plus forte dose et chez les femelles aux 2 plus fortes doses (14-30% par rapport aux contrôles)</p> <p>Effets sur les ovaires : légère diminution du nombre de corps jaunes</p>	Dow Corning (1995a) rapportée par SCCS (2010)
35 jours			
Rats Sprague Dawley Souris CD-1 Hamsters Golden Syrian Lapins New Zealand	<p>10 animaux/sexe/concentration excepté pour les lapins (5 animaux/sexe/concentration) 0, 10 ou 700 ppm (corps entier) 6 h/jour, 5 j/semaine (soit 25 jours d'exposition)</p>	<p>La souris semble être l'espèce la plus sensible à l'hépatomégalie, avec des augmentations de poids du foie statistiquement significative de 60 à 80% à 700 ppm. A la même dose, augmentation de poids du foie pour les rats et les hamsters également, mais 20 à 40%.</p> <p>Aucun effet sur le poids du foie observé chez les lapins et les cobayes</p> <p>Augmentation de poids du foie corrélée avec la quantité de méthylsilanetriol détectable dans</p>	Dow Corning (2001) rapportée par SCCS (2010)

white Cobayes Hartley		l'urine	
3 mois – corps entier			
Rats Sprague- Dawley	50 mâles + 20 femelles (groupe contrôle et 300 ppm) 10 mâles + 10 femelles (5 et 10 ppm) 6 h/jour, 5 j/semaine (soit 65 jours d'exposition) Récupération de 4 semaines	Augmentation du poids du foie statistiquement significative seulement chez les femelles (11% pour 5 ppm, 14% pour 10 ppm, et 28% pour 300 ppm par rapport au groupe contrôle) Après la période de récupération, augmentation du poids du foie presque complètement inversée et aucun changement histopathologique observé.	GSPA (1991) rapportée par SCCS (2010)
Rats Sprague- Dawley	10 mâles + 10 femelles/ concentration 0, 50, 300 ou 700 ppm 6h/j, 7 j/semaine Récupération de 28 jours	Réduction du gain de poids corporel chez les femelles à la plus forte dose, réversible. Augmentation du poids du foie chez les femelles (10% pour 300 ppm et 20% pour 700 ppm par rapport au groupe contrôle) et chez les mâles (24% pour 50 ppm, 17% pour 300 ppm, et 27% pour 700 ppm par rapport au groupe contrôle). Après la période de récupération, augmentation du poids du foie presque complètement inversée et aucun changement histopathologique observé. Diminution du poids des ovaires à la plus forte dose après récupération seulement.	Dow Corning (1989) rapportée par SCCS (2010)
3 mois – nez-seul			
Rats Fischer 344	30 animaux/sexe (0 et 898 ppm) 20 animaux/sexe (35, 122 ou 488 ppm) 6 h/jour, 5 j/semaine (soit 65 jours d'exposition) Récupération : 1 mois	Aucune augmentation de poids du foie supérieure à 10% par rapport au groupe témoin chez les mâles. Chez les femelles, augmentation statistiquement significative du poids absolu (20% à 488 ppm, et 25% à 898 ppm par rapport au groupe contrôle) et relatif du foie. Ces changements ne sont pas observés après la période de récupération. Aucune modification histopathologique associée. Augmentation statistiquement significative de l'activité de la γ -GT à la plus forte concentration des chez les mâles (168%) et aux deux plus fortes concentrations chez les femelles (330% et 975%). Augmentation statistiquement significative de l'activité de l'ALAT à la plus forte concentration chez les deux sexes (mâles : 26%, femelles : 15%). Diminution dose dépendante et statistiquement significative des triglycérides à 122, 488 et 898 ppm chez les deux sexes. Seule l'élévation de l'ALAT chez les mâles n'est pas réversible. Augmentation statistiquement significative du poids absolu des poumons réversible chez les femelles à la plus forte concentration. Augmentation concentration dépendante de l'incidence et de la sévérité de l'accumulation de macrophages alvéolaires et de l'inflammation interstitielle chez les deux sexes. Ces effets sont	Burns-Naas <i>et al.</i> (2002)

		<p>toujours observés après arrêt du traitement.</p> <p>Augmentation statistiquement significative réversible du poids absolu (+ 17 et 29% aux deux plus fortes concentrations) et relatif des glandes surrénales chez les femelles. Non observé chez les mâles</p> <p>Diminution statistiquement significative réversible du poids absolu (21-14% par rapport aux contrôles) et relatif du thymus chez les femelles.</p> <p>Diminution statistiquement significative et réversible du poids des ovaires à la plus forte concentration (62% par rapport aux contrôles). Une hypoactivité réversible des ovaires est également observée (diminution du nombre de corps jaunes) à la plus forte concentration.</p> <p>Augmentation réversible du nombre d'animaux en diestrus et de l'apparition de mucification de la muqueuse vaginale à la plus forte concentration.</p>	
24 mois			
Rats Fischer 344	<p>10 mâles + 10 femelles/ concentration</p> <p>0, 10, 30, 150 ou 700 ppm (corps entier)</p> <p>6 h/jour, 5 j/semaine jusqu'à 24 mois</p> <p>Sacrifices après 6 mois (6 ♂ - 6 ♀), 12 mois (10 ♂ - 10 ♀) ou 24 mois (60 ♂ - 60 ♀)</p> <p>20 mâles + 20 femelles/concentration</p> <p>Exposés 12 mois et sacrifiés à 24 mois</p> <p>EPA OPPTS 870.4300</p>	<p>À 12 mois, augmentation du poids du foie chez les femelles (14% à 150 ppm, et 29% à 700 ppm) et chez les mâles (16% à 150 ppm, et 32% à 700 ppm) ; À 24 mois, augmentation du poids du foie chez les femelles aux deux plus fortes doses (14% et 30%), et chez les mâles seulement à 700 ppm (27%) ; Effet qui semble réversible malgré une légère augmentation du poids relatif chez les mâles du groupe C à la plus forte dose ; Hypertrophie des hépatocytes centrolobulaires chez les mâles à 700 ppm, (60% des rats) ; Aucune modification des paramètres sériques notable à 6, 9, ou 12 mois.</p> <p>Augmentation de la sévérité des néphropathies à 24 mois chez les deux sexes.</p> <p>Modifications histopathologiques du tractus respiratoire dans les deux sexes à 12 et 24 mois (hyperplasie des cellules caliciformes, globules éosinophiles intracytoplasmiques...). Effets réversibles.</p> <p>Augmentation de l'incidence et de la sévérité de l'hyperplasie épithéliale endométriale à la plus forte dose dans le groupe D. Non observé dans le groupe C.</p>	<p>Battelle Toxicology Northwest (2004) rapportée par SCCS (2010)</p>

Les études de 14 jours ne montrent pas d'effet jusqu'à 400 ppm chez le rat et montrent une perte de poids ou une réduction du gain de poids significatifs à 950 ppm.

Les études de 28 à 35 jours chez le rat montrent :

- une augmentation de poids du foie chez les mâles (à partir de 180 ppm) et les femelles (à partir de 20 ppm) sans modification du poids corporel, de la consommation alimentaire, ni d'altérations histopathologiques hépatique ou d'altération du système immunitaire ;
- une augmentation de la prolifération des cellules hépatiques observée entre le premier et le sixième jour d'exposition à partir de 70 ppm.
- une hypertrophie hépatocellulaire observée chez plusieurs rats mâles et femelles à partir de 700 ppm.

L'augmentation de poids du foie variait selon les espèces. Ainsi, la souris serait l'espèce la plus sensible à l'augmentation de poids du foie. Il semble que cette augmentation soit liée à la quantité de méthylsilanetriol détectée dans les urines de l'animal.

D'autres fonctions ont également pu être modifiées à 700 ppm : il a notamment été observé une augmentation légère mais significative du poids de la thyroïde et une augmentation de la prolifération des cellules de la thyroïde, une diminution significative du poids du thymus ou encore une diminution du nombre de corps jaunes.

4.4.1.1 Effets hépatiques

Une étude par exposition subchronique est disponible dans la littérature (Burns-Naas *et al.*, 2002). Vingt rats Fischer 344 par sexe et par groupe ont été exposés (nez seul) 6 heures par jour, 5 jours par semaine à des doses de 0, 35, 122, 488 et 898 ppm. Dix animaux supplémentaires par sexe ont été ajoutés dans le groupe contrôle et à 898 ppm pour étudier la réversibilité des effets pendant 1 mois après la fin du traitement.

Chez les femelles, une augmentation statistiquement significative du poids absolu (20% à 488 ppm, et 25% à 898 ppm par rapport au groupe contrôle) et relatif du foie est observée. Cependant, chez les mâles, aucune augmentation de poids du foie supérieure à 10% par rapport au groupe contrôle n'est rapportée. Ces changements n'étaient plus observés après la période de récupération. Il est à noter qu'aucune modification histopathologique n'était associée.

Des modifications biochimiques étaient associées à cette hépatomégalie : une augmentation statistiquement significative de l'activité de la γ -GT à la plus forte concentration chez les mâles (+168%) et aux deux plus fortes concentrations chez les femelles (+330% et +975%), ainsi qu'une augmentation statistiquement significative de l'activité de l'ALAT à la plus forte concentration chez les deux sexes (mâles : +26%, femelles : +15%) sont observées. Enfin, une diminution statistiquement significative des triglycérides à 122, 488 et 898 ppm est également observée chez les deux sexes.

Parmi ces effets, seule l'augmentation de l'ALAT chez les mâles n'était pas réversible après la période de récupération.

Une étude combinée de toxicité chronique et de cancérogenèse non publiée a été réalisée chez des rats Fischer 344 (Battelle Toxicology Northwest, 2004, rapportée par SCCS, 2010). Quatre groupes de rats ont été exposés (corps entier) à des vapeurs de D4 aux concentrations de 30, 150 ou 700 ppm, 6 heures par jour, 5 jours par semaines jusqu'à 24 mois. 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 examen histologique a été réalisé au moment du sacrifice ou à la mort des animaux.

Des augmentations statistiquement significatives du poids du foie ont été observées dans tous les sous-groupes de l'étude :

- A 6 mois chez les femelles à la plus forte dose (20%) et chez les mâles (16% à 30 ppm, 14% à 150 ppm, et 27% à 700 ppm).
- À 12 mois aux deux plus fortes doses (14% et 29% chez les femelles, 16% et 30% chez les mâles) ;
- À 24 mois aux deux plus fortes doses chez les femelles (14% et 29%) et à la plus forte dose chez les mâles (27%).

L'augmentation du poids de foie semble être complètement réversible chez les femelles mais pas chez les mâles, car pour le groupe C, une augmentation relative du poids de foie n'a été observée que chez les mâles (22% à 700 ppm) et pas chez les femelles.

La seule modification histopathologique qui peut être associée à ces augmentations est une hypertrophie des hépatocytes centrolobulaires chez les mâles des sous-groupes B et D, à 700 ppm (6/10 rats à 12 mois et 5/60 à 24 mois).

Aucune modification significative des paramètres biochimiques n'était associée aux augmentations de poids du foie. Seule l'activité de la phosphatase alcaline était significativement diminuée à la plus forte dose chez les femelles à 6 (-15%) et 12 mois (-27%), et les deux sexes à 9 mois (mâles : -19%, femelles : -29%). Aucune modification statistiquement significative de l'activité de la γ -GT n'a été observée, et les activités de l'ALAT et de l'ASAT sont pratiquement toujours diminuées de façon dose-dépendante.

4.4.1.2 Effets respiratoires

Dans l'étude de Burns-Naas *et al.* (2002) décrite précédemment (cf. 4.4.1.1.), des effets pulmonaires sont rapportés.

Notamment, il a été observé une augmentation statistiquement significative du poids relatif des poumons (+5%) chez les femelles et absolu chez les mâles (+7%) à la plus forte concentration. Ces deux augmentations sont réversibles.

De plus, une augmentation concentration dépendante de l'incidence et de la sévérité de l'accumulation de macrophages alvéolaires et de l'inflammation interstitielle est également rapportée chez les deux sexes. Ces effets, bien que diminués, persistaient après arrêt du traitement.

Des effets sur la sphère respiratoire sont également rapportés dans l'étude de toxicité chronique décrite précédemment (Battelle Toxicology Northwest, 2004, rapportée par SCCS, 2010, cf. 4.4.1.1.)

Dans le groupe B, à 700 ppm, on retrouve quelques effets statistiquement significatifs dans les deux sexes : une hyperplasie modérée des cellules caliciformes de la cavité nasale, une hyperplasie de l'épithélium squameux du nez, une incidence accrue de la rhinite, une

augmentation de l'incidence de globules éosinophiles intra-cytoplasmiques dans l'épithélium respiratoire et l'épithélium olfactif adjacent. Une inflammation subpleurale chronique modérée, non significative, a été observée chez les femelles avec un épaississement des alvéoles adjacentes. Cette lésion arrive spontanément avec l'âge, elle a été observée chez les femelles témoins.

Dans le groupe D il y avait une augmentation significative de l'incidence de l'hyperplasie des cellules caliciformes à 700 ppm dans les deux sexes et chez les mâles exposés à 150 ppm. Comme dans le groupe exposé 12 mois, une hyperplasie de l'épithélium squameux était observée, mais qui n'était statistiquement significative que chez les mâles à la plus forte dose. Chez les mâles, aucune augmentation statistiquement significative de la rhinite n'a été observée, alors que chez les femelles dès 30 ppm cette rhinite apparaissait. La présence de globules éosinophiles intra-cytoplasmiques dans l'épithélium respiratoire était notée dans les deux sexes à 700 ppm et chez les femelles exposées à 150 ppm et 30 ppm voire 10 ppm. Enfin, une inflammation subpleurale chronique modérée, statistiquement significative est observée chez les femelles à toutes les concentrations.

Dans le groupe C, l'hyperplasie des cellules caliciformes très peu présente dans les deux sexes régressait pendant l'année de récupération. Cette lésion était plus importante chez le groupe exposé à 700 ppm. La rhinite suppurative était parfois présente mais rien ne permettait de distinguer les animaux traités des non traités, et l'inflammation chronique des alvéoles sous pleurales était également peu présente chez les animaux en récupération. Ces données vont dans le sens d'une réversibilité des effets sur la sphère respiratoire.

4.4.1.3 Effets rénaux

Des effets rénaux ont été observés dans l'étude de toxicité chronique décrite précédemment (Battelle Toxicology Northwest, 2004, rapportée par SCCS, 2010, cf. 4.4.1.1.)

Les auteurs rapportent une augmentation statistiquement significative du poids absolu et relatif des reins pour les rats exposés à 700 ppm des sous-groupes B et D. Cette augmentation n'a été observée que chez les femelles du sous-groupe C. Cet effet traduirait, selon les auteurs, un effet néphrotoxique.

Dans le sous-groupe D, une augmentation statistiquement significative ($p < 0,01$) de la sévérité de la néphropathie chronique chez les rats des deux sexes exposés à 700 ppm et chez les femelles exposées à 150 ppm, par comparaison avec le groupe contrôle (présentant également une néphropathie) a été observée.

De façon similaire, dans le sous-groupe C, les animaux des groupes contrôles de l'étude présentaient tous une néphropathie. La sévérité de cette néphropathie chronique apparaissait augmentée modérément dans le groupe exposé à 700 ppm. L'analyse statistique de ces données indique une augmentation significative de la sévérité chez les mâles exposés à 30, 150 et 700 ppm et chez les femelles exposées à 150 ppm ($p < 0,05$).

Tableau 7 : observations microscopique des lésions du rein

Sexe	Contrôle	10 ppm	30 ppm	150 ppm	700 ppm
Groupe D					
Mâles	56/58* 2,4**	58/59 2,6	57/59 2,6	57/60 2,6	60/60 3,3
Femelles	50/59 1,9	52/59 1,9	51/59 1,9	59/60 2,2	58/60 2,4
Groupe C					

Mâles	20/20 2,2	20/20 2,7	20/20 2,8	19/19 2,8	20/20 2,7
Femelles	15/20 1,7	18/20 1,4	18/20 1,7	18/20 2,1	18/20 1,9

* incidence des lésions/nombre total de tissus examinés au microscope

** sévérité moyenne des lésions, 1 = minimale, 2 = moyenne, 3 = modérée et 4 = sévère

4.5 Génotoxicité

La grande majorité des tests effectués *in vitro* ont montré des résultats négatifs : tests bactériens de mutation réverse avec et sans activation métabolique (test d'Ames), test de mesure de la réparation de l'ADN sur *E. coli*, test de mesure des dommages primaires de l'ADN sur cellules de lymphome de souris, tests de mesure de l'induction des aberrations chromosomiques et des échanges entre chromatides sœurs sur des cellules de lymphome de souris ou d'ovaires de hamster (SCCS, 2010 ; Vergnes *et al.*, 2000).

Seuls les tests d'aberrations chromosomiques et des échanges de chromatides sœurs avec activation métabolique ont montré des résultats ambigus avec des résultats positifs uniquement à la forte dose cytotoxique (SCCS, 2010).

Les études *in vivo* n'ont pas montré d'effets génotoxiques ou mutagènes du D4, que ce soit dans le test d'aberrations chromosomiques sur cellules de moelle osseuse de rats mâles et femelles après exposition par inhalation, ou dans le test de mutation létale dominante chez le rat après gavage pendant 8 semaines (SCCS, 2010).

4.6 Cancérogénicité

Il n'y a pas de données sur la cancérogénicité chez l'Homme.

Dans l'étude de Battelle Toxicology Northwest (2004) décrite précédemment (cf. 4.4.1.1.), la mortalité des animaux du sous-groupe D exposés à 700 ppm est statistiquement augmentée par rapport aux animaux des groupes contrôle (le taux de survie est de 38% pour les mâles exposés à 700 ppm et de 58% pour les mâles non-exposés, et de 58% chez les femelles exposés à 700 ppm et de 72% pour les femelles non-exposées).

Chez les mâles, des leucémies à cellules mononucléées ont été observées : 73% dans le groupe témoin (témoins historiques : 45%), 45% à 10 ppm, 43% à 30 ppm, 48% à 150 ppm et 69% à 700 ppm. Il peut être noté que la fréquence dans le groupe témoin est particulièrement importante par rapport aux témoins historiques. Au contraire, à 10, 30 et 150 ppm, la fréquence est similaire à celle des témoins historiques. Cet effet n'est pas retrouvé chez les femelles.

Les auteurs rapportent également une augmentation du poids relatif et absolu de l'utérus (46%) chez les femelles du sous-groupe D exposées à 700 ppm. L'examen histologique a montré une augmentation statistiquement significative de l'incidence et de la sévérité des hyperplasies endothéliales par rapport au groupe témoin. Quatre des 35 femelles exposées à 700 ppm et ayant survécu les 2 ans présentaient des adénomes au niveau de l'utérus.

4.7 Toxicité sur la reproduction

Aucune donnée de reprotoxicité chez l'Homme n'est disponible.

Les études des effets sur la reproduction animale sont présentées dans les tableaux suivants :

Tableau 8 : Etudes de reproduction (inhalation, corps entier)

<i>Espèce(s)</i>	<i>Doses/durée d'exposition</i>	<i>Effets</i>	<i>Référence</i>
Etudes 1 génération			
Rat Sprague Dawley	20 mâles + 20 femelles/dose 0, 70 ou 700 ppm 6 h/jour pendant 28 jours Mâles et femelles : avant et pendant la période d'accouplement et jusqu'au GD 21, puis du LD 4 à la nécropsie	À 700 ppm, réduction du nombre de corps jaunes, du nombre de sites d'implantation dans l'utérus, du nombre total de petits par portée et de la taille moyenne des portées de petits vivants (60 à 70% des valeurs des contrôles) Pas d'effet sur la viabilité de la portée Augmentation du nombre d'éjaculations	Dow Corning (1996a) rapportée par SCCS (2010)
Rat Sprague Dawley	22 mâles + 22 femelles/dose 0 ou 700 ppm 6 h/jour pendant 28 jours Mâles et femelles : avant et pendant la période d'accouplement et jusqu'au GD 20	Augmentation significative de la durée de gestation (22,3 jours) comparée aux contrôles (21,8 jours) À 700 ppm, réduction du nombre de corps jaunes, du nombre de sites d'implantation, du nombre total de petits par portée et de la taille moyenne des portées de petits vivants (60 à 70% des valeurs des contrôles) Pas d'effet sur la viabilité de la portée Augmentation du nombre d'éjaculations	Dow Corning (1996b) rapportée par SCCS (2010)
Rat Sprague Dawley	22 mâles + 22 femelles/dose 0, 70, 300, 500 ou 700 ppm 6 h/jour pendant 70 jours Mâles : avant et pendant la période d'accouplement	Les paramètres de reproduction (jours entre l'appariement et le coït, les indices de fertilité et d'accouplement et la durée de gestation et de parturition) n'ont pas été affectés par l'exposition au D4 Augmentation de la fréquence d'éjaculation Aucun effet noté suite aux examens microscopiques des tissus à la fin de la période de sevrage (semaine 12 des mâles F0) La mobilité et la morphologie des spermatozoïdes n'ont pas été affectées Pas d'effet sur la taille moyenne des petits ni sur le ratio mâles/femelles Aucun signe clinique relié à l'exposition chez les jeunes	Dow Corning (1997a) rapportée par SCCS (2010)
Rat Sprague Dawley	40 mâles + 40 femelles/dose 0, 500 ou 700 ppm 6 h/jour pendant 70 jours	Les paramètres de reproduction (jours entre l'appariement et le coït, les indices de fertilité et d'accouplement et la durée de gestation et de parturition) n'ont pas été affectés par	Dow Corning (1997b) rapportée par SCCS (2010)

	Mâles : avant et pendant la période d'accouplement et jusqu'au GD 13	<p>l'exposition au D4</p> <p>Augmentation de la fréquence d'éjaculation</p> <p>Aucun effet noté suite aux examens microscopiques (mâles F0)</p> <p>Pas d'effet sur la taille moyenne des petits ni sur le ratio mâles/femelles</p> <p>La survie des jeunes et le poids moyen des jeunes ne sont pas affectés par l'exposition au D4 durant la lactation</p> <p>Aucun effet relié à l'exposition n'a été observé lors de la nécropsie des jeunes (F1) au 21^{ème} jour postnatal.</p>	
Rat CrI:CD(SD)	<p>Phase totale</p> <p>24 femelles/dose</p> <p>0, 70, 300, 500 ou 700 ppm, 6h/j</p> <p>28 jours avant accouplement jusqu'à GD 19</p>	<p>Toxicité maternelle à partir de 700 ppm (diminution du gain de poids)</p> <p>Réduction du nombre de corps jaunes à partir de 300 et 500 ppm (plus observé à la plus forte concentration)</p> <p>Réduction du nombre de sites d'implantation et de foetus viables à 500 ppm</p>	Meeks <i>et al.</i> , 2007
	<p>Phase pré-accouplement (ovarienne)</p> <p>60 femelles/dose</p> <p>0 ou 700 ppm, 6h/j</p> <p>31 à 3 jours avant l'accouplement</p>	<p>Aucun effet de toxicité maternelle, sur la reproduction ou la portée.</p>	
	<p>Phase d'accouplement</p> <p>60 femelles/doses</p> <p>0 ou 700 ppm, 6h/j</p> <p>3 jours avant accouplement jusqu'à GD 3</p>	<p>Toxicité maternelle (réduction du gain de poids et diminution du poids de l'ovaire).</p> <p>Réduction du nombre de corps jaunes, de sites d'implantation, de pertes pré- et post-implantatoires et de foetus viables.</p>	
	<p>Phase d'implantation</p> <p>24 femelles/dose</p> <p>0 ou 700 ppm, 6h/j</p> <p>GD 2 à GD 5</p>	<p>Aucun effet de toxicité maternelle, sur la reproduction ou la portée.</p>	
Rat Sprague Dawley	<p>Phase d'accouplement</p> <p>Gpe 1 : 25 femelles</p> <p>Gpe 2 à 5 : 25 femelles/groupe/dose</p> <p>Gpe 6 : 125 femelles/dose</p> <p>Gpe 7 : 70 femelles/dose</p> <p>0 ou 700 ppm</p>	<p>Réduction du poids de l'utérus gravide, du nombre de corps jaunes et non statistiquement significative du nombre de sites d'implantation.</p>	Meeks <i>et al.</i> , 2007

	<p>Gpe 1 : pas d'exposition</p> <p>Gpe 2 à 5 : expo 6h 1, 2, 3 et 4 jours avant accouplement</p> <p>Gpe 6 : expo 6h/j de 3 à 1 jours avant accouplement</p> <p>Gpe 7 : expo 6h/j de 3 jours avant accouplement à GD 3</p>		
	<p>Phase d'implantation</p> <p>25 femelles/groupe/dose</p> <p>0 ou 700 ppm</p> <p>Gpe 2 : expo 6h GD 0</p> <p>Gpe 3 : expo 6h GD 1</p> <p>Gpe 4 : expo 6h GD 2</p> <p>Gpe 5 : expo 6h/j de GD 0 à GD 2</p>	Aucun effet de toxicité maternelle, sur la reproduction ou la portée.	
Etudes 2-génération			
Rat Sprague Dawley	<p>30 mâles + 30 femelles/dose</p> <p>0, 70, 300, 500 ou 700 ppm</p> <p>6 h/jour pendant 70 jours</p> <p>Avant et pendant la période d'accouplement et de GD 0 à GD 20 à puis de LD 5 à la nécropsie</p>	<p>Génération F0 et F1 : Dystocie à 500 et 700 ppm</p> <p>Réductions des tailles moyennes des portées et du nombre de fœtus viables à partir de 500 ppm à la génération F0. Diminution du nombre de sites d'implantation dose dépendante à la génération F0.</p> <p>Réduction des indices de l'accouplement et de fertilité chez la génération F1 à 700 ppm</p> <p>Perturbation du cycle œstral des femelles F2 et sénescence reproductive accélérée des femelles F1 à partir de 700 ppm</p> <p>Pas d'effet sur la distance anogénitale, l'ouverture vaginale et la séparation balanopréputiale</p> <p>Pas d'effet neurotoxique sur le développement pour la génération F2</p> <p>Aucun effet sur les paramètres fonctionnels de la reproduction chez le mâle, la spermatogénèse, l'évaluation microscopique des tissus reproducteurs mâles</p>	Siddiqui <i>et al.</i> (2007)

Tableau 9 : Etudes de tératogénicité

Espèce(s)	Doses/durée d'exposition	Effets	Référence
Voie orale			
Lapins New-	0, 50, 100, 500 ou 1 000	Les femelles ont été sacrifiées pour une	GSPA (1993a) rapportée par

Zealand	mg/kg/jour De GD 7 à GD 19	césarienne le 29 ^{ème} jour de gestation Toxicité maternelle < 50 mg/kg/j Aucune tératogénicité	SCCS (2010)
Inhalation			
Rat Sprague Dawley	30 rates/doses 0, 100, 300 ou 700 ppm 6 h/j de GD 6 à GD 15	Césariennes et examens de l'utérus et du fœtus effectués au 20 ^{ème} jour de gestation pour le rat et au 29 ^{ème} pour le lapin. Toxicité maternelle à 300 et 500 ppm (réductions de consommation de nourriture et de prise de poids) Pas de tératogénicité	GSPA (1993b) rapportée par SCCS (2010)
Lapins New-Zealand	20 lapines/dose 0, 100, 300 ou 500 ppm (corps entier) 6 h/j de GD 6 à GD 18		
Lapin New-Zealand	6 lapines/dose 0, 10, 100, 300 ou 700 ppm (corps entier) 6 h/j de GD 6 à GD 18	Les femelles ont été sacrifiées pour une césarienne le 29 ^{ème} jour de gestation Toxicité maternelle à 300 ppm (réductions de consommation de nourriture et de prise de poids) Pas de tératogénicité	GSPA (1993c) rapportée par SCCS (2010)
Rat Sprague Dawley	6 rates/dose 0, 10, 100, 300 ou 700 ppm (corps entier) 6h/j de GD 6 à GD 15	Les femelles ont été sacrifiées pour une césarienne le 20 ^{ème} jour de gestation Toxicité maternelle à 700 ppm (réductions de consommation de nourriture et de prise de poids) Pas de tératogénicité	GSPA (1993d) rapportée par SCCS (2010)

Chez les animaux, les études pour lesquelles seuls les mâles ont été exposés ne montrent pas d'effets reprotoxiques du D4, seulement des effets de toxicité à dose répétée sur le poids des animaux et leur alimentation. Plusieurs paramètres de la reproduction sont cependant touchés lorsque les femelles sont exposées par inhalation à 500 ou 700 ppm (voire 300 ppm pour certains paramètres) : diminution du nombre de corps jaunes, du nombre de sites d'implantation et réduction du nombre de petits par portée.

Dans une étude menée sur la reprotoxicité du D4, plusieurs périodes de la reproduction ont été investiguées (Meeks *et al.*, 2007).

Lors de l'exposition des rates 2 jours avant et pendant la période d'accouplement jusqu'au 19^{ème} jour de gestation, les auteurs ont rapporté une réduction du nombre de sites d'implantation (- 20,1% et - 32%) et du nombre de fœtus viables (- 24,1% et - 36,5%) chez les rates exposées à 500 ou 700 ppm, ainsi qu'une augmentation des pertes pré-implantatoires chez les rates exposées à 700 ppm (voir tableau ci-dessous).

Tableau 10 : Résumé des données fœtales au sacrifice – Phase totale (28 jours avant l'accouplement jusqu'à GD 19) - (Meeks *et al.*, 2007)

Groupe (ppm)	0	70	300	500	700
Nombre de femelles gravides	23	22	23	23	21

GD 0–20 : gain de poids corporel (g)					
Moyenne	131	132	132	121	113*
Ecart-type	14,5	19,8	18,3	25,0	28,1
Poids de l'utérus gravide (g)					
Moyenne	72,5	75,7	74,6	61,1	50,6**
Ecart-type	11,08	9,10	19,07	20,49	27,42
Nombre de corps jaunes					
Moyenne	16,2	15,8	14,6*	14,1**	14,7
Ecart-type	2,07	1,82	1,97	2,69	2,48
Nombre de sites d'implantation					
Moyenne	14,7	14,9	13,5	11,6**	10,0**
Ecart-type	1,68	1,88	2,87	3,67	4,03
Pertes pré-implantatoires (% par portée)					
Moyenne	8,6	6,0	7,3	19,4	31,1**
Ecart-type	8,91	6,29	15,64	20,45	26,82
Nombre de fœtus viables					
Moyenne	13,7	13,9	12,8	10,4**	8,7**
Ecart-type	2,27	1,66	3,47	3,80	4,72

Les investigations menées lors de la phase ovarienne (exposition à 700 ppm de 31 jours avant l'accouplement et de 3 jours après l'accouplement) et de la phase d'implantation (exposition à 700 ppm du jour de gestation 2 à 5) ne montrent pas de réduction du nombre de corps jaunes ni d'effets sur la survie intra-utérine. De plus, les expositions ayant lieu lors de la phase ovarienne n'ont pas d'effet sur le nombre de sites d'implantation ou sur le nombre de fœtus viables.

Les expositions ayant lieu pendant la période d'accouplement (exposition à 700 ppm 3 jours avant l'accouplement jusqu'au 3^{ème} jour de gestation) ont entraîné une réduction du nombre de corps jaunes, du nombre de sites d'implantation, du nombre de fœtus viables et une augmentation des pertes pré- ou post-implantatoires.

Tableau 11 : Résumé des données fœtales au sacrifice – Phase de fertilisation (3 jours avant l'accouplement jusqu'à GD 3) - (Meeks *et al.*, 2007)

Groupe (ppm)	0	700
Nombre de femelles gravides	28	19
GD 0–20 : gain de poids corporel (g)		
Moyenne	141	123**
Ecart-type	16,9	22,6
Poids de l'utérus gravide (g)		
Moyenne	77,5	44,5**
Ecart-type	11,1	23,9
Nombre de corps jaunes		
Moyenne	17,1	14,6**
Ecart-type	2,9	2,1
Nombre de sites d'implantation		
Moyenne	15,1	10,4**
Ecart-type	1,7	4,2
Pertes pré-implantatoires (% par portée)		

Moyenne	9,8	28,4**
Ecart-type	12,5	27,2
Résorptions précoces (% par portée)		
Moyenne	6,4	18,0*
Ecart-type	7,1	18,7
Pertes post-implantatoires (% par portée)		
Moyenne	6,4	18,0*
Ecart-type	7,1	18,7
Nombre de fœtus viables		
Moyenne	14,2	8,7**
Ecart-type	2,1	4,2

Dans la même étude les auteurs ont montré que les effets sur la reproduction étaient observés principalement lorsque les femelles étaient exposées peu de temps avant l'accouplement (1 jour avant) ou sur toute la période avant et pendant l'accouplement. Les femelles exposées uniquement 2 ou 3 jours avant l'accouplement ne présentaient pas de modifications des paramètres de reproduction. Dans cette étude, les expositions post-accouplement n'avaient pas d'effets sur la portée.

Une étude menée sur 2 générations (Siddiqui *et al.*, 2007) montre des effets très proches de ceux observés dans l'étude de Meeks *et al.* En particulier, pour la génération F0, une diminution du nombre de sites d'implantation dose dépendante et statistiquement significative à la plus haute dose (- 26,8%) et une diminution du nombre de fœtus viables statistiquement significative aux deux plus hautes doses (- 21,8% et - 27,1%) sont observées. De plus, une réduction dose dépendante et statistiquement significative aux deux plus fortes doses de la taille moyenne des portées a également été observée.

Une augmentation de la durée de parturition et des dystocies a été observée mais sans relation dose-réponse dans les générations F0 et F1. Un allongement statistiquement significatif de la durée du cycle œstral a été observé à 700 ppm pour la génération F1.

Les indices de fertilité et d'accouplement étaient diminués de façon statistiquement significative chez les mâles et les femelles de la génération F1 à la forte dose.

Tableau 12 : Résumé des données fœtales au sacrifice pour la génération F0 (Siddiqui *et al.* 2007)

Groupe (ppm)	0	70	300	500	700
Nombre de sites d'implantation					
Moyenne	14,2	13,7	12,8	11,6	10,4**
Ecart-type	2,9	4,4	3,3	4,6	5
Nombre de fœtus viables					
Moyenne	13,3	13,4	11,9	10,4*	9,7**
Ecart-type	3,3	3,8	3,1	3,8	3,8

Il est à noter que quelques effets non-reprotoxiques³ sont observés à la plus forte dose chez les mères de la génération F0. Ceux-ci n'ont cependant pas été considérés pertinents et n'ont donc pas permis d'écartier les effets observés sur la reproduction et le développement.

³ Réduction du gain de poids durant la gestation, augmentation du poids du foie, hypertrophie des cellules folliculaires thyroïdiennes, inflammation pulmonaire et histiocytose alvéolaire

5 Mécanismes d'action - Cohérence animal/Homme

5.1 Toxicité hépatique

Des études ont été réalisées pour identifier le mode d'action du D4 concernant les effets hépatiques.

Dans une étude mécaniste étudiant l'induction d'enzymes hépatiques, des rats Sprague-Dawley (mâles et femelles, 3-4 animaux par groupe) ont été exposés pendant 4 jours par gavage à des doses de 0, 1, 5, 20 ou 100 mg/kg de D4, dissous dans de l'huile de maïs, ou à 50 mg/kg de phénobarbital par voie intrapéritonéale (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 13 : Activités des enzymes PROD et EROD

Dose (mg/kg)	PROD (pmol/min par mg)		EROD (pmol/min par mg)	
	Mâles	Femelles	Mâles	Femelles
0	13,4 ± 3,8	2,7 ± 0,2	49,8 ± 15,2	50,1 ± 6,8
1	17,2 ± 4,1	3,8 ± 0,6	44,1 ± 3,2	55,2 ± 30,7
5	39,8 ± 12,7*	6,7 ± 1,3	58,8 ± 2,1	59,7 ± 15,8
20	172 ± 55,6*	36,3 ± 12,6*	83,2 ± 36,1*	89,3 ± 11,3
100	290 ± 38,4*	36,6 ± 7,6*	88,8 ± 2,7*	85,3 ± 2,7*
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 D4. Au contraire, le niveau de protéine immunoréactive CYP2B1/2 augmentait de façon similaire à l'activité de PROD. Une augmentation significative a été observée pour la protéine immunoréactive CYP3A1/2 chez les mâles traités avec 100 mg/kg de D4. Chez les femelles, une augmentation dose dépendante était observée dès 20 mg/kg. La protéine immunoréactive NADPH cytochrome P450 réductase était également significativement augmentée chez les femelles traitées à 100 mg/kg (Zhang *et al.*, 2000).

McKim *et al.* (1998) ont exposé 3 à 6 rats Fischer 344 à 70 ou 700 ppm (corps entier), 6h/j, 5j/semaine, pendant 28 jours. L'activité enzymatique ainsi que les niveaux de protéines immunoréactives ont été évalués.

Il a été observé une augmentation de l'activité de CYP1A1/2 d'environ 2 à 3 fois durant la période d'exposition. Cependant, l'observation des protéines immunoréactives n'a révélé aucune induction de CYP1A1 et une suppression de CYP1A2. L'activité enzymatique de CYP2B1/2 a été augmentée dès 3 jours d'exposition aux 2 concentrations testées. L'activité de PROD était augmentée d'un facteur 10 et d'un facteur 20 à 70 et 700 ppm à la fin des 28 jours, et l'augmentation de la protéine immunoréactive était similaire. Enfin, il a été observé une augmentation de l'activité et de protéines immunoréactive de CYP 3A1/2.

Des rats Sprague-Dawley ont été exposés à 0, 5, 20 ou 100 mg/kg/jour de D4 dilué dans de l'huile de maïs (nombre d'animaux par dose non précisé). Trois profils de rats différents ont été utilisés : des rats jeunes, des femelles gestantes, et des femelles matures (femelles ayant eu déjà 4-5 portées). L'exposition au D4 a eu lieu pendant 8 jours consécutifs (Falany et Li, 2005).

Il a été observé une induction statistiquement significative de CYP2B1/2 chez les jeunes et les femelles matures (5, 20 et 100 mg/kg) et chez les femelles gestantes (20 et 100 mg/kg). L'induction de PROD était statistiquement significative à 20 et 100 mg/kg chez tous les rats et également à 5 mg/kg chez les femelles matures.

Il a également été observé une induction statistiquement significative de EROD chez les femelles matures et gestantes à 20 et 100 mg/kg. Cependant, elle n'était pas corrélée à une augmentation de l'activité de CYP1A/2.

Enfin, il a été observé une induction statistiquement significative de l'enzyme hépatique CYP3A1/2 chez les femelles matures (5, 20 et 100 mg/kg), les jeunes, et les femelles gestantes (20 et 100 mg/kg).

Ces résultats, très semblables dans les trois études, tendent à confirmer que le D4 est bien un inducteur enzymatique. La comparaison avec le phénobarbital dans l'étude de Zhang *et al.* (2000) montre que même si les effets peuvent être comparés, ce dernier à une action bien plus importante.

5.2 Toxicité pour la reproduction

La publication de Quinn *et al.* (2007a) met en évidence une faible capacité du D4 à lier et activer le récepteur ER α mais pas l'ER β *in vitro*. Toutefois ces effets sont observés uniquement à forte concentration, ce qui suggère une très faible affinité du D4 pour l'ER α .

In vivo, des effets de type œstrogénomimétiques faibles ont été observés sur des tests utéro-trophiques sur rates ovariectomisées exposées à 700 ppm par voie respiratoire (Quinn *et al.*, 2007a).

Un potentiel anti-œstrogénique faible a été mis en évidence chez les rates de souche Fisher uniquement. Aucune activité anti-androgénique n'a pu être mise en évidence dans un test de Hershberger. Dans les autres études *in vivo*, les auteurs réfutent la possibilité d'un mécanisme d'action œstrogénomimétique car aucun effet n'a pu être noté sur des paramètres considérés comme des marqueurs pertinents de l'activité œstrogénique (distance anogénitale, séparation préputiale et âge à l'ouverture vaginale). Or s'il est indéniable qu'un effet positif sur ces paramètres dénote une activité œstrogénique, le contraire n'est pas vrai ; ces effets pouvant être modulés en fonction des affinités respectives pour les différents types de récepteurs aux œstrogènes et/ou voies de signalisation mises en jeu (Quinn *et al.*, 2007a).

Par ailleurs, une étude par voie orale a été réalisée chez le rat (Fischer 344 et Sprague-Dawley) afin d'étudier le potentiel anti-œstrogénique du D4 lors d'expositions de courte durée (10, 50, 100, 250, 500 ou 1 000 mg/kg/j pendant 4 jours). Les effets du D4 sur l'utérus des rates ont été

comparés aux effets de l'éthyniloestradiol, du dipropionate de diéthylstilbestrol et du coumestrol. Tous les composés ont été administrés dans de l'huile de maïs (5 ml/kg) par gavage de 18 à 21 jours après la naissance (12 animaux par groupe de dose et 1 groupe de 12 animaux non-exposés). Les auteurs rapportent une augmentation du poids relatif de l'utérus et des modifications histologiques à partir de 100 mg/kg/j. L'augmentation maximale de poids de l'utérus induit par le D4 a été observée pour la dose de 1000 mg/kg/j (comparé au contrôle) et était d'environ 160% pour les rats Sprague-Dawley et 86% pour les rats Fischer (McKim *et al.*, 2001b).

Lee *et al.* (2015) ont également étudié le potentiel oestrogénique du D4 *in vitro* et *in vivo* chez des rats Sprague Dawley.

Les auteurs ont regardé l'expression de calbindin-D9k (CaBP-9K), un biomarqueur pour l'oestrogénicité, suite à une exposition des cellules GH3 de la glande pituitaire de rats. Dans ce premier essai, le D4 augmentait l'expression de l'ARNm et de la protéine CaBP-9K ainsi que de l'ARNm et de la protéine du récepteur à la progestérone (PR). Cependant, le D4 diminuait l'expression de l'ARNm et de la protéine de l'ER α . Le D4 a donc des effets similaires à ceux de l'œstradiol bien que moins marqués.

Un test utéro-trophique a également été réalisé après administration de D4 à des rates à des doses de 500 et 1000 mg/kg. Les résultats indiquent que l'effet du D4 n'est pas suffisamment fort pour induire des modifications sur l'utérus.

Enfin, l'expression de CaBP-9K a également été analysée *in vivo* après administration de D4 à des rates à des doses de 500 et 1000 mg/kg. Comme pour les résultats du test *in vitro*, le D4 augmentait l'expression de l'ARNm et de la protéine CaBP-9K et diminuait l'expression de l'ARNm et de la protéine de l'ER α . Cependant, contrairement au test *in vitro*, il diminuait l'expression de l'ARNm et de la protéine du PR.

Quinn *et al.* (2007b) ont également étudié les niveaux d'hormones chez des rats Sprague-Dawley suite à une exposition de 3 jours à 700 ou 900 ppm de D4.

Concernant l'effet du D4 sur le pic de LH, les concentrations plasmatiques étaient significativement diminuées aux deux doses testées, 18h après l'administration, le jour du proestrus. Quand les données étaient centrées sur le pic de LH (celui-ci pouvant avoir quelques différences temporelles selon les rats), la significativité statistique de la diminution des niveaux plasmatiques de LH n'était plus visible qu'à 900 ppm. Tous les animaux qui n'ont pas pu produire ce pic de LH n'ont pas ovulé. L'exposition au D4 a en conséquence diminué significativement le nombre d'animaux ayant ovulé (79% chez les contrôles, 42% à 700 et 31% à 900 ppm). Aucune modification notable n'a été observée sur les niveaux plasmatiques de prolactine. Enfin, en phase de proestrus, il a été observé une augmentation des concentrations d'œstrone et de progestérone aux deux doses.

En phase d'œstrus, il a été observé une augmentation des concentrations plasmatiques d'œstrone, d'œstradiol et une diminution des niveaux de FSH, aux deux doses.

Enfin, les auteurs ont également analysé la morphologie des oviductes des rats. Le nombre d'ovules était significativement réduit aux deux doses de traitement. Cependant, quand les données sont analysées par statut d'ovulation, cette différence n'était plus significative.

Une étude *in vitro* a été menée par Plotzke *et al.* (2006) sur le potentiel du D4 à agir comme un ligand de récepteur de progestérone. Les auteurs ont testé le récepteur de la progestérone HitHunter™ pour évaluer la liaison potentielle du D4 au récepteur alpha recombinant de progestérone humain ainsi que le test commercial du gène rapporteur PR CALUX® Bioassay pour évaluer son action comme ligand fonctionnel pour le récepteur bêta. L'éthanol a été utilisé comme véhicule dans chaque essai et les concentrations nominales utilisées de D4 étaient de 0,1 –

1000 μM dans le test HitHunter™ et de 10^{-6} – 3000 μM pour le test PR CALUX® Bioassay. Aucune liaison avec les récepteurs α ou β n'a été observée. Il n'y a donc pas de preuve d'activation du récepteur de progestérone par le D4 chez l'Homme.

Les effets décrits sur la reproduction mâle et femelle sont souvent observés à des doses fortes (à partir de 500 ppm). A ces doses, les auteurs rapportent des signes de stress comme une réduction de poids corporel et de prise alimentaire.

En ce qui concerne l'étude de Siddiqui *et al.* (2007), différents effets sont notés sur la reproduction aux plus fortes doses. Ces altérations ont été observées de concert avec de faibles signes de toxicité générale qui pourraient laisser penser qu'une partie des effets observés sur la reproduction pourraient relever d'une toxicité générale (notamment la diminution de la taille de la portée). Cependant, ces effets de toxicité générale sont considérés comme transitoires et adaptatifs.

Siddiqui *et al.* (2007) concluent que le D4 altère les fonctions de reproduction en supprimant ou retardant la décharge de LH provoquant l'ovulation. Une homologie d'action avec le phénobarbital (un barbiturique qui agit sur les récepteurs GABA et sur une multitude d'autres récepteurs) est suggérée sans qu'aucune preuve ne soit apportée pour conforter cette hypothèse. L'effet inhibiteur des barbituriques sur le pic préovulatoire de LH ne relève pas de leur action en tant qu'inducteur hépatique mais procède de leur action au niveau du système nerveux central. Par ailleurs, l'effet des barbituriques sur la sécrétion de LH est relativement peu spécifique et résulte de leur action inhibitrice de la libération de différents neuromédiateurs dans le système nerveux central.

Les auteurs s'appuient par la suite sur cette hypothèse pour conclure que le D4 ne peut affecter la reproduction chez la femme en raison d'une régulation ovarienne de la décharge ovulante chez celle-ci (et donc de l'absence de toute régulation centrale). Or, cette argumentation semble infondée pour les raisons suivantes :

- Chez les rongeurs comme chez les primates, mammifères à ovulation spontanée, la décharge ovulante de LH est induite par l'augmentation des niveaux ovariens d'œstradiol qui agissent par la suite au niveau central (Bakker et Baum, 2000). Parmi les facteurs régulés par l'œstradiol au niveau central figurent la kisspeptine, la noradrénaline, le NPY, les opiacés, le monoxyde d'azote...
- Aucune différence n'a été, pour le moment, rapportée dans la littérature quant à l'absence d'une régulation centrale chez la femme. L'un des deux papiers (Ordog *et al.*, 1998) cité par les auteurs pour étayer leur propos explore en fait l'implication de l'œstradiol au niveau hypophysaire dans la régulation de la décharge ovulante de LH.

Un travail effectué chez la femme suggère d'ailleurs un effet de barbituriques (utilisé comme antiépileptique) sur les niveaux de LH (Rościszewska *et al.*, 1985).

Ainsi les effets sur la reproduction observés chez l'animal après exposition au D4, ne peuvent pas être exclus chez l'humain.

6 Construction des VLEP et recommandations

Plusieurs effets ont été observés dans les différentes études disponibles sur le D4 :

- **Toxicité hépatique** : l'effet hépatique est l'effet le plus fréquemment observé dans le panel d'études réalisées sur le D4. 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 est associée, dans l'étude de Burns-Naas *et al.* (2002), à une forte augmentation de l'activité de la γ -GT à la plus forte concentration chez les mâles (168%), et aux deux plus fortes concentrations chez les femelles (330% à 488 ppm et 975% à 898 ppm), ainsi qu'à une légère augmentation de l'activité de l'ALAT à la plus forte concentration chez les deux sexes (mâles : 26%, femelles : 15%). Il n'est cependant pas observé dans cette étude de lésions histopathologiques. Dans son guide sur les effets hépatiques, l'US EPA (2002), précise que l'augmentation de l'activité de l'ALAT ne devrait pas être considérée adverse avant d'avoir atteint 2 ou 3 fois les niveaux du groupe témoin. Au contraire, selon l'US EPA, l'augmentation de l'activité de la γ -GT dans cette étude est suffisante pour signer la toxicité d'un composé sur le foie. L'US EPA précise également qu'en l'absence de lésions histopathologiques, les niveaux sériques d'au moins deux paramètres sériques devraient être significativement augmentés pour que cela puisse être assimilé à une toxicité hépatique. En conséquence, le manque de reproductibilité de cette augmentation de l'activité de la γ -GT et le fait que cette augmentation ne soit pas associée à d'autres modifications de paramètres biochimiques ou histopathologiques dans la même étude serait donc en faveur d'un effet adaptatif du foie, et non d'une toxicité.
- **Effets respiratoires** : les effets respiratoires observés sont des effets locaux peu spécifiques, considérés comme relatifs à l'anatomie et à la physiologie du rat. En effet, chez les rats, l'épithélium olfactif est beaucoup plus développé que chez l'Homme, ce qui rend donc ces effets difficilement transposables à l'Homme. De plus, le rat a une respiration exclusivement nasale ;
- **Toxicité rénale** : les effets observés sur le rein ne démontrent pas de relation dose réponse, et, de plus, aucun marqueur sérique ne permet de prouver une altération fonctionnelle ;
- **Toxicité sur la reproduction** : deux études sont disponibles pour évaluer les effets sur la reproduction du D4 (Meeks *et al.*, 2007 ; Siddiqui *et al.*, 2007) et présentent une grande cohérence dans les résultats obtenus. Les effets retenus sont de deux types : une diminution du nombre de sites d'implantations et une diminution du nombre de foetus viables. Ces effets, significatifs et dose dépendants, sont observés dans ces deux études et ne peuvent pas être exclus chez l'Homme (cf. 5.2).

6.1 Construction de la VLEP-8h

6.1.1 Choix de l'effet critique et de l'étude clé

Au regard des données disponibles, ce sont les effets sur la reproduction rapportés dans des études chez le rat qui apparaissent les plus robustes pour la construction de la VLEP-8h. Les deux paramètres pour lesquels une significativité statistique et une relation dose réponse apparaissent ont été analysés (diminution du nombre de sites d'implantations et diminution du nombre de fœtus viables).

Deux études mettent en évidence une diminution de nombre de site d'implantation et une diminution du nombre de fœtus viables chez le rat avec des résultats très comparables : Siddiqui *et al.* (2007) et Meeks *et al.* (2007).

Les protocoles d'exposition sont légèrement différents : dans l'étude de Siddiqui, 30 rats par sexe et par dose sont exposés pendant 70 jours avant l'accouplement jusqu'au sevrage. Dans l'étude de Meeks, 20 rats femelles par dose sont exposées pendant 19 jours avant l'accouplement jusqu'au 19^{ème} jour de gestation. De plus, l'étude de Siddiqui *et al.* a été conduite selon les lignes directrices OPPTS et selon les BPL, ce qui n'est pas le cas de l'étude de Meeks *et al.*

Compte tenu de ces observations, l'étude clé retenue pour la construction de la VLEP-8h du D4 est l'étude de Siddiqui *et al.*, 2007.

La construction de benchmark concentrations (BMC) (voir ci-dessous) à partir de l'étude de Siddiqui *et al.* (2007), ayant révélé que la diminution du nombre de sites d'implantation semble se déclarer à une concentration légèrement plus basse que la diminution du nombre de fœtus viables, ce paramètre a donc été retenu pour la détermination de la dose critique pour la construction d'une VLEP.

Les données expérimentales établies sur la diminution du nombre de sites d'implantation ont pu être modélisées à l'aide des modèles mathématiques utilisés par le logiciel Proast (Proast software version 38) élaboré par le RIVM afin d'établir une Benchmark concentration (BMC).

L'objectif de la démarche est d'estimer la concentration correspondant à un niveau de réponse défini ou à un pourcentage défini de réponse supplémentaire par rapport au témoin. Ce niveau ou ce pourcentage est appelé BMR pour Benchmark Response et correspond à un excès de risque de 5% (BMR recommandé par l'Anses et l'EFSA pour les données quantales pour des effets sur la reproduction).

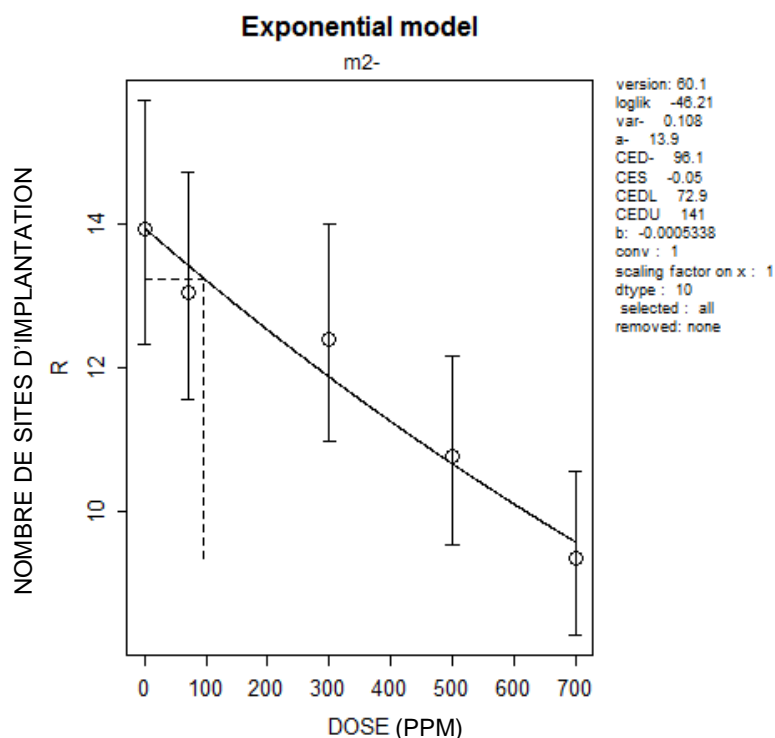


Figure 5 : Modélisation de la diminution du nombre de sites d'implantation

Lors de la détermination de la BMCL (limite inférieure de l'intervalle de confiance de la BMC), plusieurs modèles mathématiques ont été testés. La méthode d'ajustement du modèle aux données est le maximum de vraisemblance.

Dans le cas du D4, le modèle s'ajustant le mieux aux données expérimentales est le modèle exponentiel.

Les valeurs retenues sont les suivantes :

- BMC_{5%} : 96 ppm
- BMC_{5%}L_{95%} : 73 ppm

6.1.2 Application de facteurs d'ajustement

Ajustement dosimétrique

Des modèles PBPK ont été développés, permettant de modéliser le devenir du D4 dans les organismes de différentes espèces tel que le rat (Andersen, *et al.*, 2001, Sarangapani *et al.*, 2003, McMullin *et al.*, 2016) ou l'Homme (Reddy *et al.*, 2008, McMullin *et al.*, 2016) pour différentes voies d'exposition (orale, respiratoire, cutanée).

La démarche via l'utilisation du modèle consiste à convertir la dose externe d'exposition chez l'animal en une dose interne à l'aide d'un modèle PBPK (exprimé en mg/L).

Ainsi, pour une dose critique calculée ($BMC_{5\%L_{95\%}} = 73$ ppm) chez le rat, la dose interne associée serait de 0,6 mg/L.

Chez l'Homme, il est considéré ici qu'une même dose interne provoque les mêmes effets.

A partir de la dose interne calculée précédemment chez le rat, la dose d'exposition en D4 chez l'Homme a été estimée à partir d'un modèle PBPK développé par McMullin (2016).

Les paramètres utilisés pour la modélisation ont été intégralement repris de la publication de McMullin (2016).

Ainsi, une exposition sur une journée de travail à une concentration de D4 de **80 ppm**, entraînerait une quantité de substance en interne proche de 0,6 mg/L. Cette valeur peut être considérée comme la $BMC_{5\%L_{95\%}} HEC$.

Facteurs d'ajustement

Le calcul de la VLEP-8h à partir de la $BMC_{5\%L_{95\%}} HEC$ a été effectué à l'aide des facteurs d'ajustement suivants :

- Variabilité inter-espèces (FA_A) : 2,5

Ce facteur est justifié par l'ajustement dosimétrique qui permet de s'affranchir de la composante toxicocinétique (IPCS, 2005)

- Variabilité interindividuelle (FA_H) : 3

En l'absence de données quantifiées sur la variabilité inter-individuelle, la valeur de 3 est attribuée par défaut à ce facteur afin de tenir compte de la variabilité au sein de la population des travailleurs.

- Transposition subchronique à chronique (FA_S) : 1

L'étude clé retenue pour la construction de la VLEP-8h est une étude dans laquelle les animaux ont été exposés 70 jours. Cependant, il est constaté que ce temps d'exposition couvre un cycle de reproduction complet, et qu'aucun effet plus sensible n'est observé dans les études par exposition subchronique ou chronique. L'application d'une valeur de 1 pour le FA_S est donc jugée pertinente.

Ainsi l'application d'un facteur d'ajustement global de 7,5 conduit à une VLEP-8h de $80/7,5 = 10,66$ ppm soit $10,66 \times 12,33 = 131,4$ mg.m⁻³ arrondi à 130 mg.m⁻³.

Le CES recommande donc une VLEP-8h de 130 mg.m⁻³.

6.2 Construction de la VLCT

6.2.1 Choix de l'effet critique

Faute de données disponibles quant aux effets toxiques à court terme du D4, afin de limiter l'importance et le nombre de pics d'exposition, le CES recommande, conformément à sa méthodologie (Anses, 2017), de ne pas dépasser sur une période de 15 minutes la valeur de 5 fois la valeur de la VLEP-8h, soit 650 mg.m⁻³.

Ainsi le CES recommande une VLCT-15 min pragmatique de **650 mg.m⁻³**.

6.3 Mention « peau »

Comme détaillé dans le document, l'absorption cutanée du D4 apparaît très faible, toutes les études rapportant une absorption inférieure à 1%. En l'absence de données quantitatives supplémentaires, l'attribution de la mention « peau » n'apparaît pas nécessaire pour le D4.

6.4 Mention « bruit »

Aucune étude disponible ne suggère d'effet ototoxique du D4. En conséquence, la mention « bruit » n'est pas attribuée.

7 Conclusions

VLEP-8h : 130 mg.m⁻³

VLCT-15min pragmatique : 650 mg.m⁻³

Mention « peau » : non attribuée

Mention « bruit » : non attribuée

8 Bibliographie

- Agence Européenne des Produits Chimiques (ECHA). Substances enregistrées. Octaméthylcyclotétrasiloxane. <http://echa.europa.eu/fr/registration-dossier/-/registered-dossier/15289> (consulté le 26/02/2016)
- Anses. 2017. Document de référence pour l'élaboration de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel. (Agence nationale de sécurité sanitaire pour l'alimentation, l'environnement et le travail, France). 142 p
- Andersen M.E., Sarangapani R., Reitz R.H., Gallavan R.H., Dobrev I.D., Plotzke K.P. (2001) Physiological modeling reveals novel pharmacokinetic behavior for inhaled octamethylcyclotetrasiloxane in rats. *Toxicological Sciences* 60(2): 214-231
- Bakker, J, Baum, MJ (2000). Neuroendocrine regulation of GnRH release in induced ovulators. *Frontiers in Neuroendocrinology* 21(3):220-262
- Brisson J, Holowaty EJ, Villeneuve PJ, et al. (2006). Cancer incidence in a cohort of Ontario and Quebec women having bilateral breast augmentation. *Int J Cancer* 118(11):2854-62.
- Burns-Naas LA, Meeks RG, Kolesar GB, et al. (2002). Inhalation toxicology of octamethylcyclotetrasiloxane (D4) following a 3-month nose-only exposure in Fischer 344 rats. *Int J Toxicol* 21:39-53.
- Carpenter CP, Weil CS, Smyth HF. (1974) Range-Finding Toxicity Data: List VIII. *Toxicology And Applied Pharmacology* 28,313-319
- Dobrev ID, Nong A, Liao KH, Reddy MB, Plotzke KP, Andersen ME. (2008). Assessing kinetic determinants for metabolism and oral uptake of octamethylcyclotetrasiloxane (D4) from inhalation chamber studies. *Inhal Toxicol* 20(4):361-73.
- Falany CN and Li G. (2005). Effects of age and pregnancy on cytochrome P450 induction by octamethyltetracyclosiloxane in female Sprague-Dawley rats. *J Biochem Mol Toxicol* 19(2):129-38.
- Hanssen L, Warner NA, Braathen T, et al. (2013). Plasma concentrations of cyclic volatile methylsiloxanes (cVMS) in pregnant and postmenopausal Norwegian women and self-reported use of personal care products (PCPs). *Environ Int* 51:82-7.
- International Program on Chemical Safety (IPCS) (2005) Harmonization Project Document No. 2 Chemical-specific adjustment factors for interspecies differences and human variability: guidance document for use of data in dose/concentration assessment (OMS, Genève) 100p.
- 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). *Regul Toxicol Pharmacol* 50:239-48.
- Klykken PC, Galbraith TW, Kolesar GB, et al. (1999). Toxicology and humoral immunity assessment of octamethylcyclotetrasiloxane (D4) following a 28-day whole body vapor inhalation exposure in Fischer 344 rats. *Drug Chem Toxicol* 22(4):655-77.
- Lee D, Ahn C, An B-S, Jeung E-B. (2015) Induction of the Estrogenic Marker Calbindin-D9k by Octamethylcyclotetrasiloxane. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 12, 14610-14625
- Looney RJ, Frampton MW, Byam J, et al. (1998). Acute respiratory exposure of human volunteers to octamethylcyclotetrasiloxane (D4): absence of immunological effects. *Toxicological Sciences* 44(2):214-20.

- McMullin, T.S., Yang, Y., Campbell, J., Clewell, H.J., Plotzke, K., Andersen, M.E. (2016). Development of an integrated multi-species and multi-dose route PBPK model for volatile methyl siloxanes - D4 and D5. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 74:S1-S13
- McKim JM, Jr., Wilga PC, Kolesar GB, Choudhuri S, Madan A, Dochterman LW., Breen JG., Parkinson A, Mast RW, Meeks RG. (1998). Evaluation of octamethylcyclotetrasiloxane (D4) as an inducer of rat hepatic microsomal cytochrome P450, UDP-glucuronosyltransferase, and epoxide hydrolase: a 28-day inhalation study. *Toxicological Sciences* 41(1):29-41.
- McKim JM, Jr., Kolesar GB, Jean PA, Meeker LS, Wilga PC, Schoonhoven R, Swenberg JA, Goodman JI, Gallavan RH, Meeks RG (2001a). Repeated inhalation exposure to octamethylcyclotetrasiloxane produces hepatomegaly, transient hepatic hyperplasia, and sustained hypertrophy in female Fischer 344 rats in a manner similar to phenobarbital. *Toxicol Appl Pharmacol* 172(2):83-92.
- McKim JM., Jr., Wilga PC., Breslin WJ., Plotzke KP. Gallavan RH., Meeks RG. (2001b) Potential Estrogenic and Antiestrogenic Activity of the Cyclic Siloxane Octamethylcyclotetrasiloxane (D4) and the Linear Siloxane Hexamethyldisiloxane (HMDS) in Immature Rats Using the Uterotrophic Assay. *Toxicological Sciences* 63, 37- 46
- Meeks RG, Stump DG, Siddiqui WH, Holson JF, Plotzke KP, Reynolds VL. (2007). An inhalation reproductive toxicity study of octamethylcyclotetrasiloxane (D4) in female rats using multiple and single day exposure regimens *Reprod Toxicol*. 23: 192-201.
- Ördög, T, Goldsmith, JR, Chen, M-D, Connaughton, MA, Hotchkiss, J, Knobil, E (1998). On the mechanism of the positive feedback action of estradiol on luteinizing hormone secretion in the rhesus monkey. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 83(11):4047-4053
- Plotzke KP, Crofoot SD, Ferdinandi ES, et al. (2000). Disposition of radioactivity in fischer 344 rats after single and multiple inhalation exposure to [(14)C]Octamethylcyclotetrasiloxane ([[(14)C]D(4)). *Drug Metab Disp* 28(2):192-204.
- Plotzke KP, Jean PA, Arthurton JA, Crofoot SD (2006) In vitro evaluation of octamethylcyclotetrasiloxane (D4) and decamethylcyclopentasiloxane (D5) as progesterone receptor ligand. *Toxicol Sci* 90(1-S):397
- Quinn AL, Regan JM, Tobin JM, Marinik BJ, McMahan JM, McNett DA, Sushynski CM, Crofoot SD, Jean PA, Plotzke KP. (2007a). *In vitro* and *in vivo* evaluation of the estrogenic, androgenic, and progestagenic potential of two cyclic siloxanes. *Toxicol Sci*. 96(1):145-53.
- Quinn AL, Dalu A, Meeker LS, et al. (2007b). Effects of octamethylcyclotetrasiloxane (D4) on the luteinizing hormone (LH) surge and levels of various reproductive hormones in female Sprague-Dawley rats. *Reprod Toxicol* 23:532-40.
- Reddy MB, Andersen ME, Morrow PE, et al. (2003). Physiological modeling of inhalation kinetics of octamethylcyclotetrasiloxane in humans during rest and exercise. *Toxicol Sci* 72:3-18.
- Reddy MB, Looney RJ, Utell MJ, Plotzke KP, Andersen ME. (2007). Modeling of human dermal absorption of octamethylcyclotetrasiloxane (D(4)) and decamethylcyclopentasiloxane (D(5)). *Toxicol Sci* 99(2):422-31.
- Rościszewska, D, Dudkiewicz, J, Blecharz, A (1985). Serum luteinizing hormone (LH) level during menstrual cycle in women treated for epilepsy. *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 19(3):205-210
- Sarangapani R, Teeguarden J, Andersen ME, Reitz RH, Plotzke KP. (2003). Route-specific differences in distribution characteristics of octamethylcyclotetrasiloxane in rats: analysis using PBPK models. *Toxicol Sci* 71:41-52.
- Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS). (2010). Opinion on Cyclomethicone. Octamethylcyclotetrasiloxane (Cyclotetrasiloxane, D4) and Decamethylcyclopentasiloxane

(Cyclopentasiloxane, D5) - The SCCS adopted this opinion at its 7th plenary meeting of 22 June 2010.

Siddiqui WH, Stump DG, Plotzke KP, Holson JF, Meeks RG. (2007). A two-generation reproductive toxicity study of octamethylcyclotetrasiloxane (D4) in rats exposed by whole-body vapor inhalation. *Reprod Toxicol* 23:202-15.

Utell MJ, Gelein R, Yu CP, et al. (1998). Quantitative exposure of humans to an octamethylcyclotetrasiloxane (D4) vapor. *Toxicol Sci* 44:206-13.

U.S. EPA (2002) Hepatocellular hypertrophy. HED guidance document #G2002.01. Technical Report.

Varaprath S, Salyers KL, Plotzke KP, Nanavati S. (1998). Extraction of octamethylcyclotetrasiloxane and its metabolites from biological matrices. *Anal Biochem* 256(1):14-22.

Vergnes JS, Jung R, Thakur AK, Barfknecht TR, Reynolds VL. (2000). Genetic toxicity evaluation of octamethylcyclotetrasiloxane. *Environ Mol Mutagen* 36(1):13-21.

Zareba G, Gelein R, Morrow PE, Utell MJ. (2002). Percutaneous absorption studies of octamethylcyclotetrasiloxane using the human skin/nude mouse model. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 15:184-94.

Zhang J, Falany JL, Xie X, Falany CN. (2000). Induction of rat hepatic drug metabolizing enzymes by dimethylcyclodioxanes. *Chem Biol Interact* 124(2):133-47.

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 D4 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.

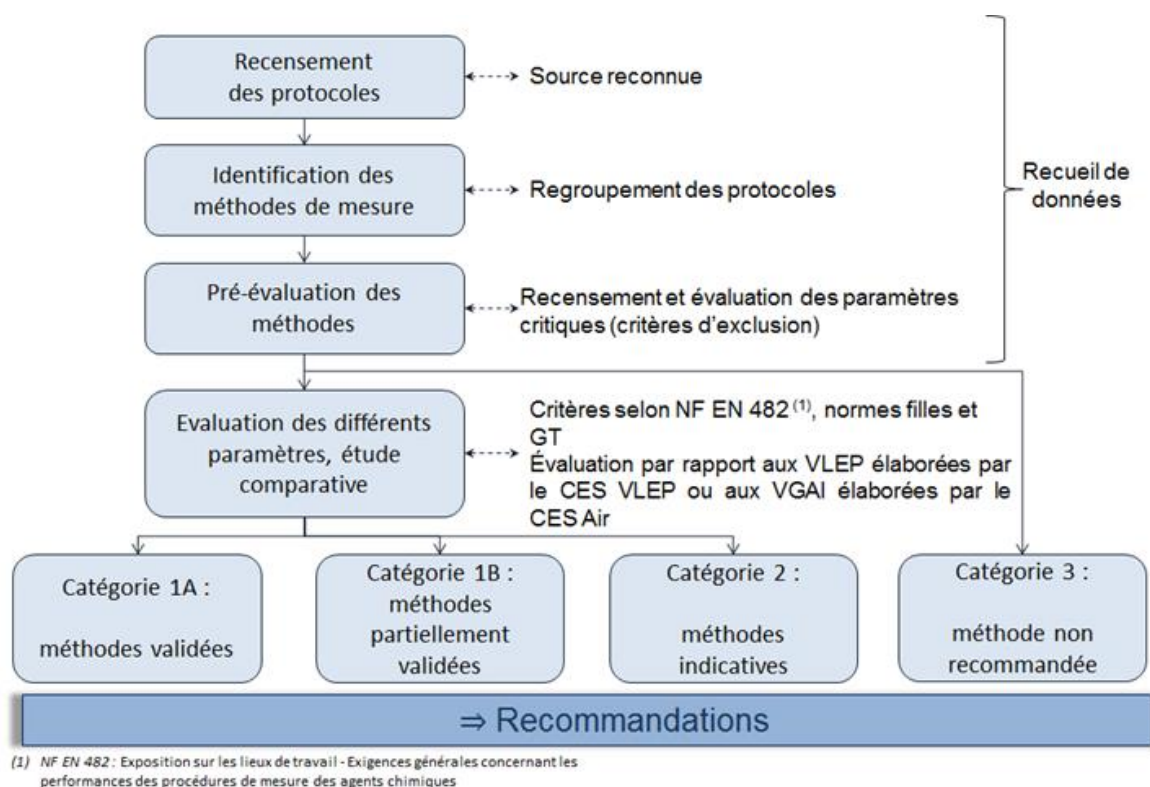


Figure 6 : Principe général (Anses, 2017)⁴

⁴ 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 VLEP-8h de 130 mg.m⁻³ et de la VLCT-15min pragmatique de 650 mg.m⁻³.

Le domaine de mesure recherché est de :

- 13 à 260 mg.m⁻³ (0,1 VLEP-8h – 2 VLEP-8h) pour le suivi et le contrôle technique réglementaire de la VLEP-8h,
- 325 à 1300 mg.m⁻³ (0,5 VLCT-15min – 2 VLCT-15min) pour le suivi des expositions court terme sur 15 minutes,
- 65 à 1300 mg.m⁻³ (0,1 VLCT-15min – 2 VLCT-15min) pour le contrôle technique réglementaire de la VLCT-15min.

Le Tableau 14 présente les deux méthodes recensées pour la mesure des vapeurs du D4 dans l'air des lieux de travail.

Tableau 14 : 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 SKC N° 575-001, charbon actif, désorption solvant, analyse par chromatographie gazeuse avec détection par ionisation de flamme	ISO 16200-2 (2000)
3	Prélèvement actif sur filtre en fibre de quartz et tube de charbon actif, désorption solvant, analyse par chromatographie gazeuse avec détection par ionisation de flamme	MétroPol M-427 (2018)

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 report 1890, 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,
- prélèvement actif sur cartouche ISOLU ENV+ - désorption hexane, analyse par GC (Yucuis *et al.* 2013)

Ces méthodes ont généralement été développées et utilisées pour évaluer la concentration des vapeurs de siloxanes dans les unités de génération de biogaz (Raich-Montiu *et al.* 2014, Pierce

2011, Hayes *et al.* 2003, Wang *et al.* 2001, Tansel *et al.* 2016) et n'ont pas fait l'objet d'une évaluation.

1.2 Évaluation des méthodes de mesure

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 (mélange de particules et de 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 précise dans son annexe B, paragraphe B.2, « Pour les agents chimiques dont la pression de vapeur est supérieure à 100 Pa à température ambiante, les gouttelettes s'évaporent en un court laps de temps (par exemple, quelques secondes). Ces agents chimiques sont prélevés sous forme de vapeurs. ».

La pression de vapeur du D4, légèrement supérieure à 100 Pa à 20°C, oriente sur l'emploi d'un dispositif de prélèvement des vapeurs. Toutefois les modalités d'utilisation de cette substance peuvent conduire à une brumisation, nécessitant l'utilisation d'un dispositif de prélèvement du D4 sous forme de phase mixte.

Le tableau suivant présente le classement des méthodes recensées et évaluées pour l'air des lieux de travail.

Tableau 15 : Classement des méthodes de mesure du D4 dans l'air des lieux de travail

Méthode		Protocole	Evaluation	
N°	Descriptif	Air des lieux de travail	VLEP-8h	VLCT-15min pragmatique
				Suivi des expositions
1	Prélèvement actif sur tube Amberlite XAD-2 Désorption solvant Analyse par GC/FID	NF X43-267 MétroPol M19		3 (phase vapeur)
2	Prélèvement passif sur badge disque charbon actif Désorption solvant Analyse par GC/FID	ISO 16200-2 (2000)	2 (phase vapeur)	3 (phase vapeur)
3	Prélèvement actif sur filtre en fibre de quartz et tube de charbon actif, désorption solvant, analyse par GC/FID	MétroPol M-427 (2018)		2 (phase mixte ou phase vapeur)

Les données relatives au domaine de validation et limites de quantification de la méthode au regard de la VLEP-8h et de la VLCT-15min sont présentées dans les deux figures suivantes.

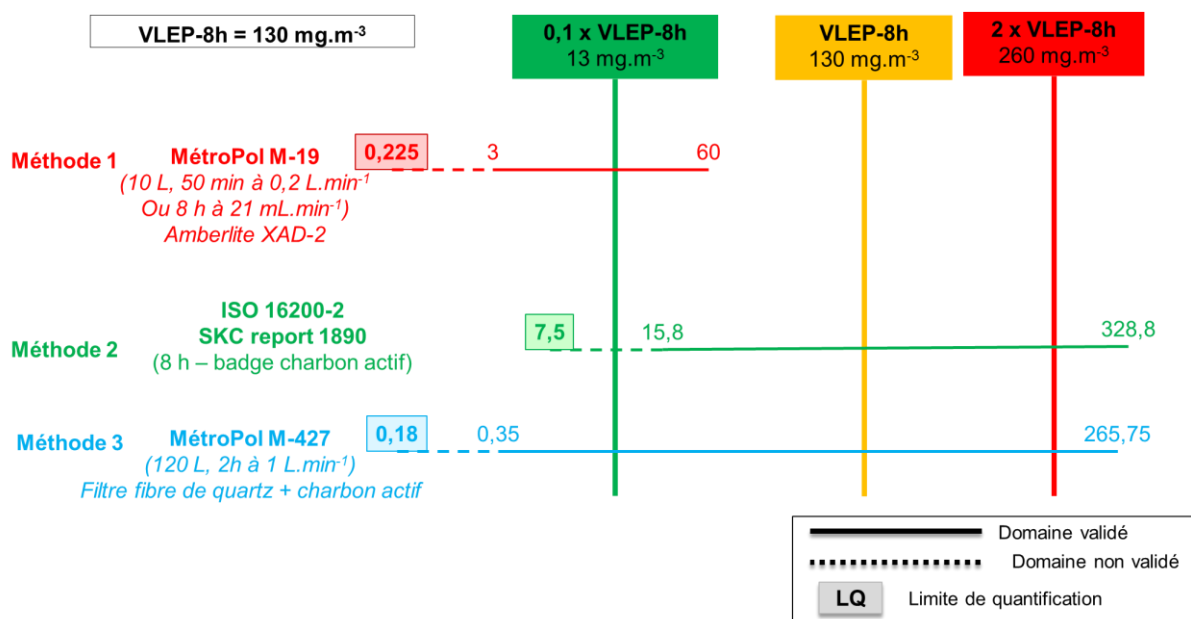


Figure 7 : Domaine de validité et limite de quantification des méthodes comparés au domaine 0,1 à 2 fois la VLEP-8h proposée par le CES.

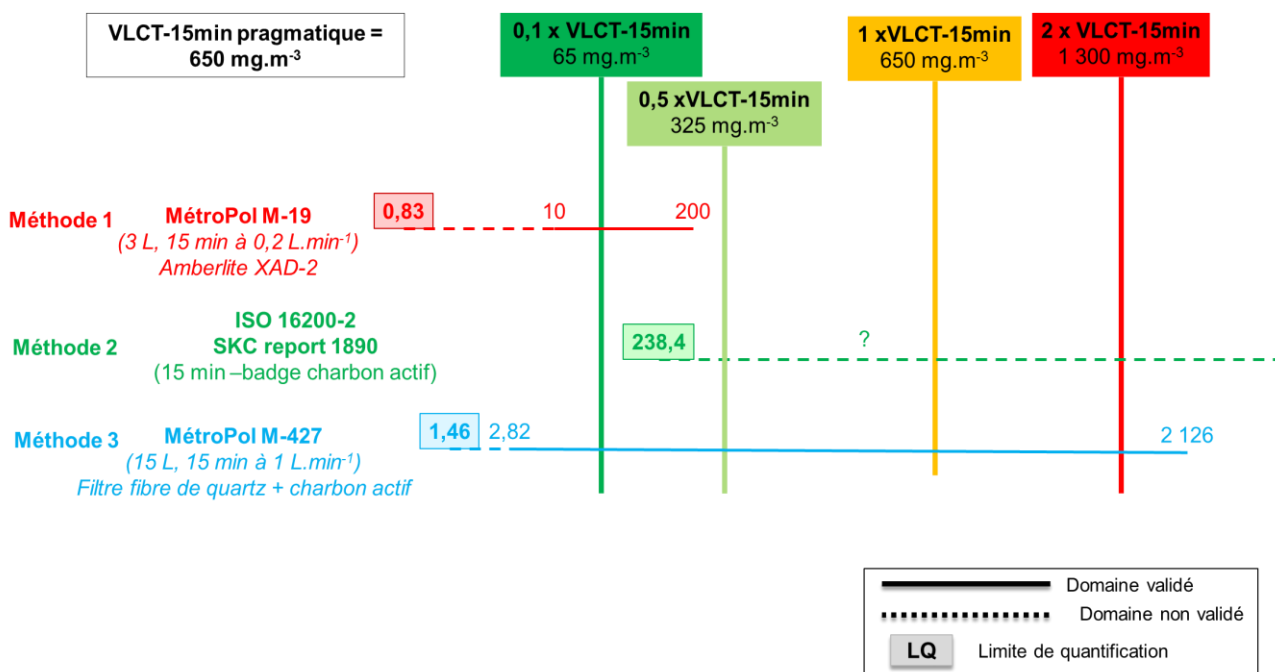


Figure 8 : Domaine de validité et limite de quantification des méthodes comparés au domaine 0,1 à 2 fois la VLCT-15min pragmatique proposée par le CES.

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

1.2.2.1 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 du badge SKC 575-001 édité par le fabricant et revendeur du badge.

La validation porte donc uniquement sur ce badge et ne peut être transposée à d'autres supports de prélèvement passif.

Caractéristiques du support de prélèvement

Le dispositif de prélèvement est un badge, de type disque, désorbable au solvant. La surface exposée a un diamètre de 20 mm et est percée de 342 puits de 0,22 mm² x 1,5 mm au travers desquels diffusent les polluants jusqu'au support adsorbant, 350 mg de charbon actif.

Conditions de prélèvement : détermination du débit de diffusion

Le débit de diffusion est déterminé expérimentalement par génération dynamique dans un banc générant du D4 à une concentration de 20 ppm, soit 238,4 mg.m⁻³, dans une atmosphère à 30°C et sous une humidité relative de 80%. Vingt-trois mesures ont été réalisées sur 6 durées différentes étagées entre 15 et 480 minutes. Le débit de diffusion moyen calculé est de 6,32 mL.min⁻¹ avec un écart type relatif de 7,3%.

Les quatre mesures réalisées sur une durée de 15 minutes donnent un débit de diffusion moyen de 5,71 mL.min⁻¹ avec un écart type relatif de 2,4%. Cette valeur de débit génère, pour une mesure sur 15 minutes, un biais de 9,7 % sur le volume d'air prélevé par rapport au débit de 6,32 mL.min⁻¹ déterminé pour les durées comprises entre 15 minutes et 8 heures et recommandé dans le guide de prélèvement rédigé par le fabricant, (<http://www.skcinco.com/catalog/passive-guide.php>).

Par ailleurs, les essais en atmosphère contrôlée pour mesurer l'efficacité de la désorption réalisés à plusieurs concentrations entre 15,8 et 328,8 mg.m⁻³ montrent que le débit ne varie pas ou très peu en fonction de la concentration. Ils valident donc ce débit entre 15,8 et 328,8 mg.m⁻³ pour une durée de prélèvement de 480 min.

Conditions d'analyse

Le charbon actif est désorbé dans 2 mL d'un mélange acétone/disulfure de carbone 10/90 vv et agité à intervalles réguliers pendant 30 minutes. L'analyse est réalisée par chromatographie gazeuse et détection par ionisation de flamme. La séparation est réalisée avec une colonne faiblement polaire maintenue à 175°C, RTX-5 ou colonne équivalente, longueur 5,30 m, diamètre interne 0,32 mm et 1µm d'épaisseur de film.

Domaine de validation

Pour un prélèvement de 8 heures, le badge a été validé expérimentalement entre 15,8 et 328,8 mg.m⁻³.

La qualité de la conservation est déterminée pour des supports exposés 8 heures à une concentration en D4 de 119,2 mg.m⁻³ dans une atmosphère à 30 °C sous 80% d'humidité.

Pour un prélèvement de 15 minutes, le badge est validé pour le calcul du débit de diffusion à 238,4 mg.m⁻³. Les mesures d'efficacité de désorption et de conservation ne renseignent pas sur la validité du débit de diffusion aux concentrations que représentent ces valeurs recalculées pour un prélèvement de 15 minutes à savoir 504 à 10523 mg.m⁻³. A de très fortes concentrations le débit de diffusion peut être modifié par la saturation en D4 de la surface du support en contact avec l'atmosphère elle-même très chargée.

Limite de détection et de quantification

La limite de détection est de 10 µg de D4 sur le support soit 3,3 mg.m⁻³ pour 8 heures d'exposition. La limite de quantification de la méthode est donnée par la concentration la plus faible déterminée sur le banc, sur 15 minutes (20 ppm soit 238,4 mg.m⁻³ dans les conditions de l'essai) soit, rapporté à 8 heures, une limite de quantification inférieure ou égale à 7,5 mg.m⁻³.

Pour 15 minutes d'exposition, la limite de détection est de 10 µg sur le badge soit 105,5 mg.m⁻³ ce qui donne une limite quantification calculée de 351,6 mg.m⁻³ supérieure à la concentration de 238,4 mg.m⁻³ générée pour le calcul du débit de diffusion. La limite de quantification est donc égale ou inférieure à 238,4 mg.m⁻³.

Capacité de piégeage

A la concentration maximale générée dans le banc, 997,6 µg de D4 sont piégés sur le support soit pour une exposition de 8 heures, 328,8 mg.m⁻³.

Pour une exposition de 15 minutes, 997,6 µg de D4 piégés sur le support représenteraient une concentration de 10523 mg.m⁻³, niveau où le débit de diffusion n'est pas validé.

Efficacité de piégeage et de désorption

L'efficacité du piégeage et de la désorption a été déterminée par dopage à quatre niveaux de concentrations entre 15,8 et 328,8 mg.m⁻³ générés sur 8 heures sous 20% d'humidité relative. Elle a également été déterminée à 80% d'humidité relative mais uniquement à 15,8 mg.m⁻³. L'efficacité de désorption a été déterminée entre 15,8 et 328,8 mg.m⁻³ sous 20 % d'humidité relative pour le calcul de l'efficacité de désorption (concentrations calculées à partir de la quantité dopée (47,8 à 997,6 µg, du débit de diffusion moyen de 6,32 mL.min⁻³ en considérant 8h de prélèvement). Elle a également été déterminée à 80% d'humidité relative mais uniquement à 15,8 mg.m⁻³.

L'efficacité globale du piégeage cumulée avec la désorption est de 95,5 ± 1,8% (n=4). Seule l'influence de l'humidité est étudiée à 20 et 80% HR, aucune donnée ne concerne l'influence de la température.

Conditions environnementales

Le badge fonctionne avec une vitesse faciale d'air minimale, les badges sont placés sur un support rotatif dans le banc, cette vitesse n'est pas précisée dans le rapport de validation.

Conservation des échantillons

Le taux de récupération des échantillons au niveau de 10 ppm (119,2 mg.m⁻³) prélevés dans une atmosphère humide, 80% RH, et à 30 °C est respectivement de : 94,2%, 90,1% et 83,6% pour 1, 2 et 3 semaines de conservation à 22°C ; 98,7%, 100% et 86,3% pour une conservation sur les mêmes durées à une température inférieure à 4°C.

La conservation des échantillons pendant deux semaines à une température inférieure à 4°C ne pose donc pas problème.

Domaine de mesure accessible

Le domaine accessible du badge SKC 575-001, pour une mesure sur 8h, est compris entre 7,5 et 328,8 mg.m⁻³ soit entre 0,06 et 2,5 VLEP-8h.

Pour un prélèvement de courte durée, le débit de diffusion du badge n'a été validé qu'à la concentration de 238,4 mg.m⁻³.

Incertitudes

Les seules données d'incertitudes disponibles dans le rapport SKC 1890 sont des écarts-types relatifs déterminés lors des différents essais de validation réalisés :

Pour l'efficacité de piégeage et de désorption :

- 0,85 % (n=4) pour 47,8 µg de D4 générés dans une atmosphère à 30°C et 80% RH (15,7 mg.m⁻³ pour 8 heures de prélèvement, 504,2 mg.m⁻³ pour 15 minutes).
- 3,52 % (n=4x4) pour quatre quantités générées comprises entre 47,8 et 997,6 µg dans une atmosphère à 30°C et 20% RH, 15,7 à 328,8 mg.m⁻³ pour 8 heures de prélèvement.
- Pour la détermination du débit de diffusion :
- 7,34 % pour 23 déterminations sur six durées d'exposition à 30°C, 80% HR et 246,6 mg.m⁻³ pour 8 heures de prélèvement;
- 2,36 % pour 4 déterminations sur 15 minutes de prélèvement à 30°C, 80% HR et 7,7 mg.m⁻³ avec un biais de 9,7% par rapport au débit de diffusion moyen calculé pour un prélèvement d'une durée comprise entre 15 minutes et 8 heures.

Le fabricant dans son guide de prélèvement indique que ce badge est partiellement validé pour le prélèvement du D4 au regard du protocole de validation du NIOSH et que seuls le débit de diffusion, l'efficacité de désorption et la qualité de la conservation ont été étudiés. Les données de validation du badge SKC 575-001 montrent que les exigences de la norme NF EN 482 concernant le domaine de mesure sont respectées uniquement pour le contrôle technique réglementaire de la VLEP-8h. Le débit de diffusion a été déterminé expérimentalement pour des durées de 15 à 480 min, et validé pour des concentrations allant de 15,8 à 328,8 mg.m⁻³ pour des prélèvements de 8h mais pour des prélèvements de 15 min ce débit n'a été validé qu'à la concentration de 238,4 mg.m⁻³.

L'absence de données sur la vitesse faciale minimale de l'air, son orientation par rapport au flux, l'influence de la température et des co-polluants conduisent à classer la méthode appliquée avec le badge SKC 575-001 en catégorie 2 pour le contrôle réglementaire de la VLEP-8h. Ces paramètres peuvent modifier le débit de diffusion et abaisser sensiblement la capacité de piégeage.

Le domaine de mesure pour le suivi des expositions court terme (0,5 à 2*VLCT-15min pragmatique) et le contrôle technique réglementaire de la VLCT-15min pragmatique (0,1 à 2

****VLCT-15min pragmatique) ne sont pas validés. La méthode est donc classée en catégorie 3 pour le contrôle technique réglementaire de la VLCT-15min pragmatique et le suivi des expositions court terme.***

1.2.2.2 Méthode n°3 : Prélèvement actif sur filtre en fibre de quartz et tube de charbon actif, désorption acétone/méthanol et analyse par GC/FID

Cette méthode est décrite dans le protocole MétroPol M-427 de l'INRS.

Le dispositif de prélèvement est constitué d'une cassette 37 mm fermée avec un filtre en fibre de quartz, suivie d'un tube de charbon actif (400/200 mg), et permet le prélèvement du D4 sous forme de phase mixte.

Le prélèvement est effectué au débit de 1 L.min⁻¹ pendant 2h au maximum.

A l'issue du prélèvement de la substance, il est nécessaire d'effectuer un prélèvement d'air pur pendant 30 min en connectant un tube de charbon actif en amont de la cassette, afin de transférer la masse de D4 collectée sur le filtre vers la première plage de charbon actif du tube. En effet les faibles quantités de D4 prélevées sur le filtre ne se conservent pas même à 4°C.

L'ensemble du dispositif (filtre + charbon actif) est ensuite désorbé avec un mélange acétone/méthanol, et l'analyse est réalisée par GC/FID.

Domaine de validation :

La méthode est validée sur la gamme 42,31 µg à 31,89 mg, ce qui correspond à :

- 0,35 à 265,75 mg.m⁻³ pour 120 L d'air prélevé soit 0,003 à 2*VLEP-8h
- 2,82 à 2126 mg.m⁻³ pour 15 L d'air prélevé soit 0,004 à 3,3*VLCT-15min

La méthode couvre bien la gamme de mesure souhaitée.

Limite de détection et de quantification :

Les limites de quantification analytiques sont les suivantes :

- filtre = 2,80 µg.mL⁻¹ soit 11,2 µg.
- tube = 2,66 µg.mL⁻¹ soit 10,64 µg

Ces limites de quantification correspondent à :

- Filtre + tube :
 - o 0,09 mg.m⁻³ pour 120 L d'air prélevé
 - o 0,75 mg.m⁻³ pour 15 L d'air prélevé

Ces limites de quantification sont nettement inférieures au dixième de la VLEP-8h ou de la VLCT-15min.

Capacité de piégeage :

Le protocole mentionne que le claquage se produit entre 2 et 4 h de prélèvement.

Dans les conditions d'essais de validation, il n'est pas observé de claquage à la masse max testée à 38,89 mg (2h de prélèvement à 1 L.min⁻¹).

La méthode permet donc de prélever une atmosphère de concentration supérieure à 2*VLEP-8h, pendant 2h maximum.

Elle permet également de prélever pendant 15min une atmosphère de concentration supérieure à 2*VLCT-15min.

Efficacité de piégeage et de désorption :

L'efficacité de piégeage et de désorption a été déterminée par dopage liquide et passage d'un flux d'air à 20°C et une humidité relative de 50%. Les masses de D4 déposées varient de 42,31µg à 31,89 mg.

Le taux de récupération moyen varie de 95,4 % (CV = 1,5%) à 100% (CV = 3,6%).

Influence des conditions environnementales et interférences

L'influence des conditions environnementales ou d'interférents sur la capacité de piégeage n'est pas renseignée.

Spécificité de la méthode, Sélectivité / interférences:

La méthode permet de mesurer le D4 présent dans l'air des lieux de travail en présence d'autres COV. Tout COV ayant un temps de rétention voisin du D4 peut provoquer une interférence. Le choix d'une colonne (capillaire ou semi capillaire) et de conditions chromatographiques adaptées permet de s'en affranchir.

Conservation des échantillons :

Deux études de conservation ont été réalisées sur le tube seul. Deux niveaux de charge ont été testés : 33,34 µg et 29,63 mg, ainsi que deux durées de conservation : 7 et 28 jours à 4°C.

Les échantillons prélevés sont stables pendant 28 jours à 4°C.

Incertitudes

L'incertitude élargie, déterminée selon les normes EN 1076, EN 13936, EN 482 et EN 13890 est de 22,6%.

La méthode est validée sur une gamme de concentration couvrant les domaines de 0,1 à 2*VLEP-8h, avec un prélèvement de 2h, et 0,1 à 2*VLCT-15min avec un prélèvement de 15min.

Compte tenu du risque de claquage, le prélèvement en vue d'un suivi de la VLEP-8h ne doit pas excéder 2h, ce qui nécessite de réaliser 4 prélèvements successifs afin de couvrir l'ensemble de la période de travail. De plus, l'influence des interférents et des conditions environnementales sur la capacité de piégeage n'est pas renseignée.

Pour ces raisons, la méthode est classée en catégorie 2 pour le contrôle technique réglementaire de la VLEP-8h et de la VLCT-15min pragmatique, ainsi que pour le suivi des expositions court-terme.

1.2.3 Explicitation de la classification des méthodes classées en catégorie 3

Une méthode a été classée en catégorie 3 pour le contrôle technique réglementaire de la VLEP-8h et de la VLCT-15min pragmatique ainsi que pour le suivi des expositions court terme :

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

Cette méthode est décrite dans le protocole partiellement validé INRS – MétroPol fiches 19 (prélèvement et analyse) et 33 (données de validation). Elle consiste à prélever l'air par pompage au travers d'un tube rempli d'une résine Amberlite XAD-2 copolymère du polystyrène. La résine est désorbée avec 5 mL d'un mélange acétone/méthanol 96/4vv puis passée 15 minutes aux ultrasons. Le désorbat est analysé par chromatographie en phase gazeuse couplée à la détection à ionisation de flamme (GC/FID).

Les données indiquent que la méthode a été développée par dopage du support à trois niveaux de concentrations. Ils correspondent à une gamme de concentration s'étendant de 3 à 60 mg.m⁻³ pour 10 L prélevés, insuffisante au regard des 13 à 260 mg.m⁻³ requis pour couvrir 0,1 à 2 fois la VLEP-8h.

L'absence de données complémentaires sur la capacité de piégeage du support et l'incertitude élargie, comprenant le prélèvement et l'analyse, conduisent à classer cette méthode en catégorie 3 conformément aux critères méthodologiques retenus par le groupe de travail pour le classement des méthodes.

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

Au regard des valeurs proposées, la méthode est classée en catégorie 3 pour le contrôle technique réglementaire de la VLEP-8h et de la VLCT-15min pragmatique, ainsi que pour le suivi des expositions court terme.

2 Conclusions et recommandations

Pour la détermination du D4 uniquement en phase gazeuse dans l'atmosphère des lieux de travail, 2 méthodes ont été recensées :

- Méthode 1 : prélèvement actif sur tube adsorbant renfermant de la résine Amberlite XAD-2, désorption solvant et analyse par GC/FID ;
- Méthode 2 : prélèvement passif sur badge disque renfermant du charbon actif, désorption solvant et analyse par GC/FID.

Une troisième méthode, permettant de prélever le D4 sous forme de phase mixte (prélèvement conjoint de la phase gazeuse et de la phase particulaire) a également été recensée :

- Méthode 3 : prélèvement actif sur filtre en fibre de quartz et tube de charbon actif, désorption solvant et analyse par GC/FID.

La méthode 1, décrite par le protocole INRS MétroPol 19, a été classée en catégorie 3 pour le contrôle technique réglementaire de la VLEP-8h et de la VLCT-15min pragmatique ainsi que pour le suivi des expositions court terme. Cette méthode présente en effet un domaine de mesure accessible trop restreint - 0,1 à 0,46 fois la VLEP-8h et 0,1 à 0,31 la VLCT-15min pragmatique - ainsi que des données de validations incomplètes sur la capacité de piégeage du support et des incertitudes non conformes aux prescriptions de la NF EN 482.

La méthode 2 décrite par le protocole ISO 16200-2 et mettant en œuvre un badge SKC 575-001 a été classée, sur la base des données de validation du protocole ISO 16200-2 complétées par les données de validation publiées par le constructeur du badge, en :

- **catégorie 2 pour le contrôle de la VLEP-8h** : En effet, bien que le débit de diffusion ait été validé expérimentalement sur un domaine couvrant 0,1 à 2 *VLEP-8h, l'influence de l'environnement du badge, l'effet de la température, de la vitesse faciale minimale de l'air, de l'orientation par rapport au flux et des co-polluants capables de rentrer en concurrence sur les sites d'adsorption tels d'autres siloxanes parfois associés au D4 n'ont pas été étudiés et peuvent affecter la vitesse de diffusion et la capacité de piégeage du badge.
- **catégorie 3 pour le suivi des expositions court terme et le contrôle technique réglementaire de la VLCT-15min pragmatique**, cette méthode ne présentant pas un domaine de mesure accessible compatible avec la mesure de la VLCT-15min pragmatique.

La méthode 3, décrite par le protocole INRS MétroPol M-427, a été classée en catégorie 2 pour le contrôle réglementaire de la VLEP-8h et de la VLCT-15min pragmatique ainsi que pour le suivi des expositions court terme. En effet bien que validée sur le domaine de mesure recherché (0,1 à 2 VLEP-8h et 0,1 à 2*VLCT-15min), les conditions de claquage sont contraignantes : la méthode permet d'effectuer des prélèvements de 2h au maximum et l'influence des conditions environnementales et des interférents sur la capacité de piégeage n'est pas renseignée.

Le groupe recommande lorsque le D4 est présent uniquement en phase vapeur :

- **Pour le contrôle technique réglementaire de la VLEP-8h : la méthode 2 indicative appliquée avec le badge SKC 575-001 et la méthode 3 indicative.**
- **Pour le contrôle technique réglementaire de la VLCT-15min pragmatique et le suivi des expositions court-terme : la méthode 3 indicative.**

Lorsque le D4 est présent sous forme de phase mixte, le groupe recommande la méthode 3 indicative pour le contrôle réglementaire de la VLEP-8h et de la VLCT-15min pragmatique ainsi que pour le suivi des expositions court terme.

Tableau 16 : Méthode recommandée pour la mesure du D4 dans l'air des lieux de travail

Méthode		Protocoles	Classement		
N°	Descriptif		Pour le contrôle technique réglementaire		Suivi des expositions court terme
			VLEP-8h	VLCT-15min pragmatique	
2	Prélèvement passif sur badge SKC N° 575-001, charbon actif, désorption solvant, analyse par GC/FID	ISO 16200-2 (2000) <i>Appliqué avec le badge SKC 575-001</i>	2 (phase vapeur)	3 (phase vapeur) (non recommandée)	
3	Prélèvement actif sur filtre en fibre de quartz et tube de charbon actif, désorption solvant, analyse par GC/FID	MétroPol M-427 (2018)	2 (phase vapeur ou phase mixte)		

3 Bibliographie

3.1 Publications

- Anses. 2017. Document de référence pour l'élaboration de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel. (Agence nationale de sécurité sanitaire pour l'alimentation, l'environnement et le travail, France). 142 p
- Hayes, Heidi C., Guy J. Graening, Sepideh Saeed, and Sandia Kao. 2003. "A summary of available analytical methods for the determination of siloxanes in biogas." 2003.
- Pierce, Jeffrey L. 2011. "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." Accessed 18/08/2016. <https://www.epa.gov/sites/production/files/2016-06/documents/pierce.pdf>
- Raich-Montiu, J., C. Ribas-Font, N. de Arespacochaga, E. Roig-Torres, F. Broto-Puig, M. Crest, L. Bouchy, and J. L. Cortina. 2014. "Analytical methodology for sampling and analysing eight siloxanes and trimethylsilanol in biogas from different wastewater treatment plants in Europe." *Analytica Chimica Acta* 812:83-91. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aca.2013.12.027>.
- Tansel, Berrin, and Sharon C. Surita. 2016. "Selectivity and limitations of carbon sorption tubes for capturing siloxanes in biogas during field sampling." *Waste Management* 52:122-129. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.wasman.2016.03.057>.
- Wang, X. M., S. C. Lee, G. Y. Sheng, L. Y. Chan, J. M. Fu, X. D. Li, Y. S. Min, and C. Y. Chan. 2001. "Cyclic organosilicon compounds in ambient air in Guangzhou, Macau and Nanhai, Pearl River Delta." *Applied Geochemistry* 16 (11-12):1447-1454. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0883-2927\(01\)00044-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0883-2927(01)00044-0).
- Yucuis, R. A., C. O. Stanier, and K. C. Hornbuckle. 2013. "Cyclic siloxanes in air, including identification of high levels in Chicago and distinct diurnal variation." *Chemosphere* 92 (8):905-10. doi: 10.1016/j.chemosphere.2013.02.051.

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 – Octaméthylcyclotétrasiloxane – Fiche M 19, http://www.inrs.fr/publications/bdd/metropol/fiche.html?refINRS=METROPOL_19, accédé le 16/08/2016.

INRS Fiche MétroPol – Octaméthylcyclotétrasiloxane – Fiche M 427., http://www.inrs.fr/publications/bdd/metropol/fiche.html?refINRS=METROPOL_427, accédé en mars 2018

INRS Fiche Toxicologique de référence FT 271 – 2008. http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_271, accédé le 17/02/2017

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. 2000.

SKC - Research report 1890 rev. 1603: Validation of a diffusive sampler for monitoring the siloxane octamethylcyclotetrasiloxane (D4) in air. <http://skcinc.com/catalog/infopage.php?id=5500>, accédé le 17/08/2016.

Date de validation du rapport d'expertise collective par le CES VSR : 21 Juin 2018

[La version papier signée par les président du GT et du CES est gardée dans le dossier d'archives de la saisine]

ANNEXES

Annexe 1 – Annexes 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-19		
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	10 L pour 50 min 3 L pour 15 min
	Durée	< 50 min
Analyse	Préparation échantillon	Désorption 5 mL Acétone/Méthanol 96/4 _w ultra-son 15 min
	Technique d'analyse	GC/FID étalonnage interne ou externe
	Paramètres analytiques	Colonne capillaire ou semi-capillaire de phase apolaire ou peu polaire équivalente à AT-1 ou 5, HP-5, DB-1, CPSil 5 CB ou 8 CB
Données de validation		
Domaine de validation	10 L : 3 à 60 mg.m ⁻³ 3 L : 10 à 200 mg.m ⁻³	
Efficacité de piégeage + désorption	Piquage dans flux d'air en entrée du tube, 3 niveaux de concentration 3, 30 et 60 mg.m ⁻³ pour 10 L prélevés et 10, 100 et 200 mg.m ⁻³ pour 3 L : KT = 97,4 ± 1,6 %	
Capacité / Volume de claquage	Pas de claquage constaté à 0,6 mg sur le support soit 60 mg.m ⁻³ pour 10 L prélevés et 200 mg.m ⁻³ pour 3 L	
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 concentrations 3, 30 et 60 mg.m ⁻³ pour 10 L prélevés et 10, 100 et 200 mg.m ⁻³ pour 3 L : KC = 96,8 ± 1,6 %	
Conditions environnementales	Non étudiées	
Sélectivité / Interférences	Selon colonne et programme GC	
Estimation de l'incertitude élargie	Non étudiée	
Limite de détection	0,75 µg sur le support soit 0,075 mg.m ⁻³ pour 10 L prélevés, 0,25 mg.m ⁻³ pour 3 L	
Limite de quantification	3,3 fois la LD soit 0,248 mg.m ⁻³ pour 10 L prélevés, 0,83 mg.m ⁻³ pour 3 L	

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

Méthode 2 – SKC 575-001 - Validation report 1890		
Paramètres descriptifs		
Gaz/vapeur - Aérosol - Mixte		Gaz
Prélèvement	Actif / passif	Prélèvement passif
	Système de prélèvement	Badge disque 350 mg charbon actif
	Débit étudié	6,32 ± 0,46 mL.min ⁻¹ validé expérimentalement en atmosphère contrôlée à 238,4 mg.m ⁻³ . de 15 à 480 min et 23 mesurages (T = 30°C, HR = 80%) (5,71 ± 0,14 mL.min ⁻¹ pour 4 mesurages sur une durée de 15 min, écart par rapport à la valeur validée : 9,7%)
	Volume étudié	0,095 à 3,034 L (15 min à 8 h)
	Durée étudiée	15 min à 8 h
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, phase peu polaire, RTX-5 ou équivalente. Isotherme 175°C 5,5 min, injecteur et détecteur à 250°C
Données de validation		
Domaine de validation	47,8 à 997,6 µg soit VLEP-8h (3,034 L) : 15,8 à 328,8 mg.m ⁻³ Par ailleurs, il a été mesuré 238,4 mg.m ⁻³ pendant 15min, soit une quantité de 22,648 µg ce qui rapporté à 480 min correspond à 7,56 mg.m ⁻³ VLCT-15 min (0,095 L) : 238,4 mg.m ⁻³ , 20 ppm sur 15 min	
Efficacité de piégeage + désorption	Pour 3,034 L prélevés sur 8 h et à 4 niveaux de concentration entre 15,8 et 328,8 mg.m ⁻³ : KT = 97,2 ± 3,52 %	
Capacité / Volume de claquage	Capacité de piégeage suffisante pour 328,8 mg.m ⁻³ sur une durée de 8 h de prélèvement (997,6 µg)	
Linéarité réponse du détecteur (instrument d'analyse)	Linéarité du FID vérifiée sur le domaine de validation	
Conservation avant analyse	A 119,2 mg.m ⁻³ pour 8 h de prélèvement, 3815 mg.m ⁻³ pour 15 min (HR = 80%, T=30°C) : 1 semaine 22°C : 94,2 %, < 4°C : 98,7 % 2 semaines 22°C : 90,1 %, < 4°C : 100 % 3 semaines 22°C : 83,6 %, < 4°C : 86,3 %	
Conditions environnementales	Étude à 20 et 80 HR%, pas d'étude sur la vitesse et la direction de l'air, l'influence de copolluants (D5 et D6) sur l'efficacité de piégeage	
Sélectivité / Interférences	Selon colonne et programme GC	
Estimation de l'incertitude élargie	Précision prélèvement + analyse (déviations standard relatives, 3 à 4 injections de 6 concentrations de 0,1 à 2 VLEP-8h : 7,34 % précision analyse (déviations standard relatives, 4 analyses de 4 concentrations de 0,1 à 2 VLEP-8h : 3,52 %	
Limite de détection	0,27 ppm (10 µg) soit 3,33 mg.m ⁻³ pour 8h de prélèvement 105,5 mg.m ⁻³ pour 10 µg sur 15 min	
Limite de quantification	concentration la plus faible déterminée sur le banc, sur 15 minutes (20 ppm soit 238,4 mg.m ⁻³ dans les conditions de l'essai) soit, rapporté à 8 heures, LQ ≤ 7,5 mg.m ⁻³	

LQ. ≤ 238,4 mg.m⁻³ pour 15 min**Annexe B.3 : Méthode 3 – prélèvement actif sur filtre en fibre de quartz et charbon actif-désorption Acétone/Méthanol – Analyse GC/FID**

Méthode 1 – MétroPol M-427		
Paramètres descriptifs		
Gaz/vapeur - Aérosol - Mixte	Mixte	
Prélèvement	Actif / passif	actif
	Système de prélèvement	Cassette 37 mm fermée + filtre en fibre de quartz + tube charbon actif (400/200 mg)
	Débit	1 L.min ⁻¹
	Volume	120 L
	Durée	2 h
Analyse	Préparation échantillon	à la fin du prélèvement, effectuer un prélèvement de 30min d'air pur (en connectant un tube de charbon actif en amont de la cassette), afin de transférer la masse de D4 collectée sur le filtre vers la 1ère plage du tube de charbon actif. Désorber le filtre et la 1ère partie du tube de charbon actif ensemble avec 4 mL d'acétone/méthanol (94/4 v/v). Agiter pendant 20 min
	Technique d'analyse	GC/FID
	Paramètres analytiques	Colonne apolaire,, injecteur split/splitless
Données de validation		
Domaine de validation	42,31 µg à 31,89 mg	
Efficacité de piégeage + désorption	95,4 à 100 %	
Capacité / Volume de claquage	claquage se produit entre 2 et 4 h de prélèvement => pas de claquage observé à la masse max testée : 38,89 mg.	
Linéarité réponse du détecteur (instrument d'analyse)	vérifiée jusqu'à 15 mg.mL ⁻¹	
Conservation avant analyse	échantillons stables jusqu'à 28 jours à 4°C Dopage tube charbon actif avec 33,34 µg - Taux récupération = 91,4 % (CV = 2,3%) Dopage tube charbon actif avec 29,63 mg - Taux récupération = 99,9 % (CV = 1,3%)	
Conditions environnementales	essais réalisés à 20°C et HR = 50%. Effet humidité non testé	
Sélectivité / Interférences	NR. Sélectivité assurée par le choix des conditions chromatographiques	
Estimation de l'incertitude élargie	incertitude élargie = 22,6%	
Limite de détection	NR	

Limite de quantification	filtre = 11,2 µg tube = 10,64 µg
---------------------------------	-------------------------------------

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
	01	Première version pour consultation publique
Juin 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, du CES Substances et du GT Métrologie (2017-2020)- Ajout évaluation méthode 3 (protocole INRS MétroPol M-427) dans la partie B et annexe B.3.- Modification des conclusions et recommandations de la partie B, et de la partie « EXPERTISE COLLECTIVE : SYNTHÈSE ET CONCLUSIONS »



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)