

CHROME ET COMPOSES TRI- ET HEXAVALENTS

1 AVERTISSEMENT AU LECTEUR

Du fait d'une toxicité différente des composés tri- et hexavalents, les composés sont traités de manière séparée. Il appartient à l'utilisateur de définir le contexte le plus adapté à sa situation. En l'absence d'éléments démontrant la présence uniquement de composés trivalents, il est conseillé de retenir une approche protectrice et d'utiliser les valeurs retenues pour les composés hexavalents. Une approche intermédiaire peut s'envisager au cas par cas.

2 IDENTIFICATION DE LA SUBSTANCE

Les composés du chrome sont nombreux et ne peuvent être cités de manière exhaustive ici. Seuls les principaux composés sont présentés ci-dessous.

Substance chimique	Chrome élémentaire
Autres dénominations/synonymes	
Numéro CAS	7440-47-3
Formule moléculaire	Cr
Structure moléculaire	

Composés du chrome III

Substance chimique	Oxyde de chrome (III)
Autres dénominations/synonymes	dichromium trioxide
Numéro CAS	1308-38-9
Formule moléculaire	Cr ₂ O ₃
Structure moléculaire	

Substance chimique	Acétate de chrome (III)
Autres dénominations/synonymes	chromium acetate
Numéro CAS	17593-70-3
Formule moléculaire	C ₂ -H ₄ -O ₂ .x-Cr
Structure moléculaire	

Composés du chrome VI

Substance chimique	Trioxyde de chrome
Autres dénominations/synonymes	Chromic anhydride, Chromic oxide, Chromic trioxide, Chromium oxide, Chromium oxide, Chromium (VI) oxide, Chromium trioxide, Chromium (6+) trioxide
Numéro CAS	1333-82-0
Formule moléculaire	CrO ₃
Structure moléculaire	

Substance chimique	Chromate de sodium
Autres dénominations/synonymes	Chromium disodium oxide, Chromium sodium oxide, Disodium chromate, Sodium chromate (VI)
Numéro CAS	7775-11-3
Formule moléculaire	Na_2CrO_4
Structure moléculaire	

Substance chimique	Dichromate de sodium
Autres dénominations/synonymes	Bichromate de sodium, Disodium dichromate
Numéro CAS	10588-01-9
Formule moléculaire	$\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$
Structure moléculaire	

Substance chimique	Dichromate d'ammonium
Autres dénominations/synonymes	Bichromate d'ammonium, Ammonium bichromate, Ammonium dichromate (VI), Di-ammonium dichromate, Di-ammonium dichromate hepta-oxide
Numéro CAS	7789-09-5
Formule moléculaire	$(\text{NH}_4)_2\text{Cr}_2\text{O}_7$
Structure moléculaire	

Substance chimique	Dichromate de potassium
Autres dénominations/synonymes	Potassium bichromate, Dipotassium dichromate, Dipotassium bichromate, Dipotassium dichromium hepta-oxide
Numéro CAS	7778-50-9
Formule moléculaire	$\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$
Structure moléculaire	

Substance chimique	Chromate de potassium
Autres dénominations/synonymes	Potassium chromate, Dipotassium bichromate
Numéro CAS	7789-00-6
Formule moléculaire	K_2CrO_4
Structure moléculaire	

3 VTR RETENUES

3.1 Composés du chrome III

Type d'effet	Voie d'exposition	Facteur d'incertitude	Valeur de référence	Source, Année de révision
Composés solubles du chrome III				
Effets à seuil	Inhalation (sub-chronique)	300	0,1 µg Cr.m ⁻³	ATSDR, 2012
Effets à seuil	Orale (chronique)	100	5.10 ⁻³ mg Cr.kg ⁻¹ .j ⁻¹	RIVM, 2001
Composés insolubles du chrome III				
Effets à seuil	Inhalation (sub-chronique)	90	5 µg Cr.m ⁻³	ATSDR, 2012
Effets à seuil	Inhalation (chronique)	-	2 µg Cr.m ⁻³⁽¹⁾	INERIS, 2017
Effets à seuil	Orale (chronique)	1 000	0,3 mg Cr.kg ⁻¹ .j ⁻¹	EFSA, 2014

3.2 Composés du chrome VI

Pour les expositions par inhalation, sont distinguées les formes aérosol et particulaires.

Type d'effet	Voie d'exposition	Facteur d'incertitude	Valeur de référence	Source, Année de révision
Aérosol				
Effets à seuil	Inhalation (sub-chronique)	100	5.10 ⁻³ µg Cr.m ⁻³	ATSDR, 2012
Effets à seuil	Inhalation (chronique)	90	8.10 ⁻³ µg Cr.m ⁻³	US EPA, 1998a
Particules				
Effets à seuil	Inhalation (sub-chronique)	30	0,3 µg Cr.m ⁻³	ATSDR, 2012
Effets à seuil	Inhalation (chronique)	300	3.10 ⁻² µg Cr.m ⁻³	OMS CICAD, 2013
Effets sans seuil	Inhalation (chronique)	-	4.10 ⁻² (µg Cr.m ⁻³) ⁻¹	OMS CICAD, 2013
Effets à seuil	Orale (sub-chronique)	100	5.10 ⁻³ mg Cr.kg ⁻¹ .j ⁻¹	ATSDR, 2012
Effets à seuil	Orale (chronique)	100	9.10 ⁻⁴ mg Cr.kg ⁻¹ .j ⁻¹	ATSDR, 2012 OMS CICAD, 2013
Effets sans seuil	Orale (chronique)	-	0,5 (mg Cr.kg ⁻¹ .j ⁻¹) ⁻¹	OEHHA, 2011

¹ Valeur calculée à partir de la valeur pour une exposition sub-chronique de l'ATSDR, 2012

4 PRINCIPALES ÉTUDES

Cette section rapporte les études sur lesquelles s'appuient les Valeurs Toxicologiques de Référence (VTR).

4.1 Chrome III

Effets à seuil

Inhalation

Pour les expositions sub-chroniques aux sels solubles, une seule VTR à seuil est disponible, proposée par l'ATSDR : elle est basée sur l'étude Derelanko *et al.*, 1999.

Pour les expositions aux composés insolubles une VTR de l'ATSDR est disponible pour des expositions sub-chroniques, également basée sur l'étude de Derelanko *et al.*, 1999 et une du RIVM pour des expositions chroniques à partir du rapport de 1998 de l'ATSDR et d'études épidémiologiques qui en sont issues mais dont les références ne sont pas précisées.

Derelanko et al. (1999)

Espèce étudiée : rats

Sexe et nombre d'animaux par lot : 7 groupes de 15 rats de chaque sexe

Voie d'exposition : inhalation (nose only)

Substance – forme chimique : l'oxyde de chrome (III) (sel insoluble) et le sulfate de chrome (III) (sel soluble)

Temps et fréquence d'exposition : 6 heures par jour et 5 jours par semaine pendant 13 semaines

Doses d'exposition : poussières d'oxyde de chrome 4,4 – 15 et 44 mg.m⁻³ et poussières de sulfate de chrome 17 – 54 – 168 mg.m⁻³ ce qui correspond à des concentrations équivalentes en chrome (III) de 3 – 10 – 30 mg.m⁻³

Protocole : Un lot supplémentaire de 5 animaux pour chaque lot a été exposé puis maintenu sans exposition pendant une période supplémentaire de 15 jours. Des rats ont été ajoutés à chaque lot pour évaluer les effets sur le lavage broncho-alvéolaire (LBA). Un suivi clinique et des examens hématologiques, biochimiques et urinaires standards ont été réalisés. Des examens anatomopathologiques ont été pratiqués en fin d'étude. Des examens de numération, motilité et morphologiques ont été pratiqués sur le sperme. Des analyses statistiques ont été effectuées.

Lot témoin : oui

Résultats / effets observés : Une caractérisation de l'exposition a été réalisée au cours de l'étude et sur la taille des particules ou des gouttelettes (taille moyenne de la distribution des particules 1,8 µm pour l'oxyde de chrome et 4,2 µm pour le sulfate de chrome). Une diminution du poids corporel a été observée pour des expositions au sulfate de chrome aux deux concentrations les plus élevées chez les mâles et à la plus élevée chez les femelles ; ces effets sont réversibles.

Les principaux effets de l'exposition à ces deux composés du chrome sont respiratoires. L'oxyde chrome induit des altérations pathologiques au niveau alvéolaire et bronchiolaire, du ganglion lymphatique médiastinal et des poumons correspondant à une infiltration de macrophages chargés en pigments colorés et des hypertrophies du ganglion lymphatique médiastinal, hyperplasies septales (aux deux doses les plus élevées chez les mâles) et une inflammation pulmonaire interstitielle chronique modérée caractérisée par une infiltration des cellules de l'inflammation.

Le sulfate de chrome provoque des difficultés respiratoires pour les concentrations les plus élevées, ainsi que des effets sévères au niveau de la cavité nasale, du larynx, des poumons et des ganglions lymphatiques médiastinaux. Ces effets sont caractérisés par une infiltration cellulaire au niveau des alvéoles, une hyperplasie des cellules septales, et une inflammation granulomateuse chronique.

Au niveau du liquide de LBA, les effets observés sont la présence de cellules mononucléées pour l'exposition à l'oxyde chromique et une augmentation statistiquement significative du pourcentage des neutrophiles et des cellules mononucléées à la plus forte concentration chez les mâles pour l'exposition au sulfate de chrome.

Aucun effet sur d'autres organes internes n'a été observé.

Dose critique : En raison d'effets histologiques observés à la plus faible concentration chez certains animaux, les auteurs ne retiennent pas de NOAEC.

Une concentration critique de 3 mg Cr (III).m⁻³ a été déterminée (lésions nasales et pharyngées) pour le sulfate de chrome. La même concentration critique de 3 mg Cr (III).m⁻³ est retenue pour une inflammation chronique des poumons et une hyperplasie des cellules septales pour l'oxyde de chrome.

Qualité de l'étude : 2 Etude bien documentée et en accord avec les principes scientifiques, acceptable pour l'évaluation.

Voie orale

Concernant l'exposition par voie orale, les VTR disponibles sont toutes à seuil pour des durées d'expositions chroniques pour des sels solubles (RIVM) ou insolubles (US EPA et RIVM). Les valeurs développées par le RIVM reposent sur un rapport de l'ATSDR (1998) et très probablement sur l'étude expérimentale de Schroeder *et al.*, 1965 et de celle de Ivankovic et Preussman, 1975. Celle développée par l'US EPA est basée sur l'étude de Ivankovic et Preussman, 1975. Enfin, celle de l'EFSA est basée sur l'étude du NTP (2010).

Ivankovic et Preussman, 1975

Cette étude comporte à la fois une étude sub-chronique (exposition de 90 jours) et une étude de cancérogenèse.

Espèce étudiée : rats.

Sexe et nombre d'animaux par lot :

- étude 90 j : dose 2 % (14 ♂ et 5 ♀), 5 % (5 ♂ et 10 ♀),
- étude de cancérogenèse : témoins : 60 /sexe/dose.

Voie d'exposition : voie orale.

Temps et fréquence d'exposition : 5 j.sem⁻¹ pendant 2 ans.

Doses d'exposition / formes chimiques : exposition par introduction dans du pain avant cuisson de 1, 2 ou 5 % d'oxyde chromique (Cr₂O₃) soit au total 360, 720 ou 1 800 g.kg⁻¹ de poids corporel.

Lot témoin : étude 90 j : 6 ♂ et 6 ♀, étude cancérogenèse : 60 rats mâles et femelles.

Protocole : La consommation du pain contaminé est calculée par semaine. Il s'agit d'une étude de cancérogenèse au cours de laquelle les animaux ne sont pas euthanasiés à l'issue de la période d'exposition mais maintenus en vie jusqu'à leur mort naturelle ou euthanasiés s'ils deviennent moribonds. Les principaux organes dont le cerveau sont soumis à un examen histologique. Un bilan hématologique et urinaire ainsi qu'un test de fertilité (accouplement des mâles et femelles exposés à la même dose) ont été réalisés dans l'étude sub-chronique appariée au cours de laquelle les animaux ont été exposés aux doses de 2 ou 5 % d'oxyde chromique.

Résultats / Effet(s) observé(s) : Les examens menés lors de l'étude 90 jours n'ont pas révélé d'effets liés aux expositions à l'oxyde chromique. Trois fibroadénomes mammaires et un adénome de l'hypophyse ont été observés chez les animaux exposés, ces observations sont également retrouvées chez les témoins. Aucun effet lié à l'exposition à l'oxyde chromique n'est rapporté.

Dose critique : un NOAEL de 5 % soit 1 800 g.kg⁻¹ poids corporel est déterminé.

Qualité de l'étude : 2. Etude bien documentée et en accord avec les principes scientifiques, acceptable pour l'évaluation.

Schroder et al., (1965).

Dans cette étude des expositions à l'acétate de cadmium et de plomb ont également été pratiquées mais ne sont pas rapportées.

Espèce étudiée : rats Long-Evans

Sexe et nombre d'animaux par lot : 50/sexe par lot

Voie d'exposition : orale *via* l'eau de boisson

Substance – forme chimique : acétate de chrome (III)

Temps et fréquence d'exposition : quotidienne vie entière

Doses d'exposition : 5 ppm

Lot témoin : oui

Protocole : La consommation d'eau a été suivie tout au long de l'étude. Une mesure de la distribution des métaux dans le cœur, les poumons, la rate, les reins et le foie a été réalisée à la nécropsie ainsi qu'un examen histopathologique.

Résultats / effets observés : pas de diminution de la longévité.

Dose critique : NOAEL : 5 ppm pour l'absence de diminution de la longévité

Qualité de l'étude : 2. Etude bien documentée et en accord avec les principes scientifiques, acceptables pour l'évaluation.

NTP, 2010

L'étude a été menée chez les rats et les souris avec un protocole similaire, seuls les résultats chez les rats sont présentés ici, car ce sont les seuls utilisés dans l'élaboration des VTR.

Espèce étudiée : rats F344/N.

Sexe et nombre d'animaux par lot : 50 /sexe/dose.

Voie d'exposition : voie orale *via* la nourriture.

Temps et fréquence d'exposition : 5 j.sem⁻¹ pendant 2 ans.

Doses d'exposition / formes chimiques : 0 – 2 000 – 10 000 – 50 000 ppm de picolinate de chrome monohydraté (pureté 95 à 96 %) soit 0 – 11 – 55 – 286 mg Cr (III).kg⁻¹.j⁻¹ pour les mâles et 0 – 12 – 61 – 313 mg Cr (III).kg⁻¹.j⁻¹ pour les femelles.

Groupe témoin : 50 rats mâles et femelles.

Détail du protocole expérimental : Un suivi régulier des animaux a été mené tout au long de l'étude avec un examen clinique mensuel. A la fin de l'exposition, une analyse histopathologique complète a été menée sur l'ensemble des animaux.

Effet(s) observé(s) / conclusion : La survie pour l'ensemble des lots exposés est similaire aux lots témoins. Le poids corporel moyen et la consommation de nourriture ne sont pas altérés chez les animaux exposés par rapport aux témoins. L'incidence des adénomes au niveau de la glande préputiale est significativement élevée à la dose de 55 mg Cr(III).kg⁻¹.j⁻¹ chez les rats mâles (14,9 contre 2,2 % pour les témoins, p = 0,031) mais pas pour les doses inférieures et supérieures. Aucune augmentation significative des tumeurs n'a été démontrée chez les femelles exposées par rapport au lot témoin.

Possibilité de déterminer un NOAEL ou un LOAEL : un NOAEL de 286 et 313 mg Cr (III).kg⁻¹.j⁻¹ est déterminé respectivement pour les mâles et les femelles.

Qualité de l'étude : 2 Etude bien documentée et menée en suivant les Bonnes Pratiques de Laboratoire, acceptable pour l'évaluation.

4.2 Chrome VI

4.2.1 Effets à seuil

Inhalation

Concernant l'exposition par inhalation, les VTR développées pour des expositions sub-chroniques et chroniques pour des effets à seuil sont basées sur les mêmes études : une étude épidémiologique pour des aérosols (Lindberg et Hendenstierna, 1983) et une étude animale pour les particules (Glaser *et al.*, 1990).

Pour les études épidémiologiques

Aérosol

Lindberg et Hendenstierna, 1983

Type d'étude : étude épidémiologique cas-témoin.

Lieu : industrie du chromage en Suède.

Nombre de personnes étudiées : 85 hommes et 19 femmes. 22 sujets ont été exposés au niveau faible, 21 au niveau élevé et 61 à la catégorie moyenne.

Voie d'exposition : inhalation.

Niveaux d'exposition / formes chimiques : exposition à l'acide chromique pendant 0,1 à 36 ans (durée médiane de 4,5 ans) à trois niveaux d'exposition, exprimés en concentration moyenne journalière : niveau élevé (> 0,002 mg Cr(VI).m⁻³), niveau faible (< 0,002 mg Cr(VI).m⁻³) et d'autres polluants tels que l'acide nitrique, hydrochlorique ou borique, soude ou sels de zinc ou de cuivre. Les mesures d'exposition ont été effectuées au moyen de prélèvements auprès des baignoires d'acide.

Groupe témoin : 119 ouvriers non exposés au chrome.

Méthode développée dans l'étude : Une mesure des concentrations d'exposition a été réalisée sur les lieux de travail. Les sujets exposés ont été interrogés pour évaluer les effets potentiels et un examen clinique a été réalisé. Une évaluation des paramètres respiratoires a été menée. Une analyse statistique a été réalisée.

Symptômes observés : une irritation nasale est observée dès 1 µg.m⁻³ de trioxyde de chrome. Des atrophies et des ulcérations du septum nasal et des perforations sont observées lors de pic d'exposition ≥ 20 µg.m⁻³ de dioxyde de chrome. Une diminution des paramètres spirométriques (capacité vitale forcée, volume expiratoire maximal par seconde) est mesurée ≥ 2 µg.m⁻³ de trioxyde de chrome. Chez les sujets exposés au plus faible niveau, ces effets ne sont pas retrouvés.

Résultat de l'étude : une corrélation entre les effets observés et les niveaux d'exposition est établie aussi bien au niveau nasal que pulmonaire.

Dose critique :

Une LOAEC 2 $\mu\text{g.m}^{-3}$ pour la diminution transitoire de la fonction pulmonaire et pour le fait qu'une exposition court terme à au moins 20 $\mu\text{g.m}^{-3}$ peut entraîner des ulcérations et des perforation nasales.

Qualité de l'étude : 2, L'étude est bien documentée cependant le nombre d'individus dans l'étude reste faible et les niveaux d'exposition sont mal caractérisés notamment du fait de co-expositions dans la catégorie moyenne.

Pour les études expérimentales

Particules

Glaser et al., 1990

Espèce étudiée : rat Wistar.

Sexe et nombre d'animaux par lot : mâles, 30 animaux par lot.

Voie d'exposition : inhalation.

Temps et fréquence d'exposition : 22 heures/jour, 7 jours/semaine pendant 30 ou 90 jours ou 90 jours puis une période 30 jours sans exposition.

Concentrations d'exposition / formes chimiques : 0,05 – 0,1 – 0,2 – 0,4 mg Cr(VI). m^{-3} sous forme d'aérosol de particules de dichromate de sodium.

Lot témoin : 30 animaux non exposés.

Protocole : Une analyse des paramètres hématologiques, cliniques, chimiques et urinaires a été réalisée ainsi qu'un examen macroscopique et histologique limité à l'épithélium des voies aériennes supérieures, au lobe gauche du poumon et aux reins. Un LBA a également été pratiqué pour l'analyse des protéines totales, de l'albumine, de l'activité lactate déshydrogénase et β -glucuronidase.

Résultats / Effet(s) observé(s) : Une dyspnée respiratoire obstructive survient aux concentrations de 0,2 et 0,4 mg Cr(VI). m^{-3} après 30 et 90 jours. Le poids moyen du poumon est augmenté chez tous les groupes exposés et la différence est statistiquement significative à la concentration de 0,05 mg. m^{-3} pendant 30 jours, à 0,1 mg. m^{-3} pendant 90 jours et pour une exposition de 90 jours suivie d'une période de recouvrement de 30 jours. L'examen histologique révèle une légère hyperplasie, avec une forte incidence, à la concentration de 0,05 mg. m^{-3} pendant 30 jours. Lors d'une exposition plus longue, cette incidence est moindre ce qui témoigne d'un phénomène de réparation. Une fibrose pulmonaire est rapportée pour une exposition de 30 jours à 0,1 mg. m^{-3} mais n'est pas retrouvée pour une exposition de 90 jours. Une accumulation de macrophages est observée chez tous les rats exposés, cette histiocytose étant probablement à l'origine de l'augmentation pondérale des poumons. Une inflammation localisée aux voies aériennes supérieures est identifiée par examen histologique. Les résultats de l'analyse du LBA montrent une augmentation des activités lactate déshydrogénase et β -glucuronidase pour des expositions à 0,2 et 0,4 mg. m^{-3} pendant 30 et 90 jours.

Dose critique : l'effet critique est une inflammation pulmonaire objectivée par une hyperplasie bronchioalvéolaire et des modifications de l'activité de la lactate déshydrogénase, et des quantités de protéines dans le LBA. La concentration critique est la LOAEC de 0,05 mg. m^{-3}

Qualité de l'étude : 2, l'étude est bien documentée cependant la caractérisation de l'exposition et le choix des paramètres mesurés présentent des limites.

Voie orale

Concernant l'exposition par voie orale, deux études ont servi à l'élaboration des VTR pour des expositions sub-chroniques et chroniques pour des effets à seuil et sans seuil : NTP, 2008 et MacKenzie et al., 1958.

NTP, 2008

Espèce étudiée : le rat F344/N et les souris B6C3F1

Sexe et nombre d'animaux par lot : rats et souris (lots de 50 mâles et de 50 femelles)

Voie d'exposition : orale *via* l'eau de boisson

Substance – forme chimique : dichromate de sodium dihydraté (pureté : 99,73 %)

Temps et fréquence d'exposition : quotidienne pendant 2 ans

Doses d'exposition :

- Rats (mâles et femelles) et souris femelles : doses de 0 – 14,3 – 57,3 – 172 – 516 mg.L⁻¹ de dichromate de sodium dihydraté (soit 0 – 0,21 – 0,77 – 2,1 – 5,9 mg Cr(VI).kg pc⁻¹.j⁻¹ pour les rats mâles, 0 – 0,24 – 0,94 – 2,4 – 7,0 mg Cr (VI).kg pc⁻¹.j⁻¹ pour les rats femelles, et 0 – 0,38 – 1,4 – 3,1 – 8,7 mg Cr (VI).kg pc⁻¹.j⁻¹ pour les souris femelles).
- Souris mâles : doses de 0 – 14,3 – 28,6 – 85,7 – 257,4 mg.L⁻¹ de dichromate de sodium dihydraté (soit 0 – 0,38 – 0,91 – 2,4 – 5,9 mg Cr (VI).kg pc⁻¹.j⁻¹).

Protocole : Au cours de cette étude, des groupes satellites ont été exposés à une seule dose pour une durée d'exposition de 22 jours ou 53 semaines. Les paramètres hématologiques et les paramètres cliniques ont été suivis pendant cette période, ainsi que les effets sur le poids corporel et sur la consommation d'eau. Pour les groupes exposés pendant 2 ans des analyses plus complètes, comprenant des examens macroscopiques et microscopiques des organes, ont été réalisées afin d'évaluer la cancérogénicité du chrome.

Lot témoin : oui

Résultats / effets observés :

- A moins d'un an (groupes satellites) :

Une anémie microcytaire hypochrome est observée chez les rats pour des durées d'exposition sub-chronique comprises entre 22 jours et 3 et 6 mois. Les effets les plus marqués sont observés à 22 jours. Des effets similaires sont observés chez la souris.

Des effets sur le tractus gastro-intestinal ont aussi été notés chez le rat et la souris : infiltration histiocytaire duodénale, ulcères, hyperplasie épithéliale et métaplasie de l'estomac, lésions non néoplasiques du duodénum, néoplasmes de l'épithélium squameux de la muqueuse orale et de la langue et de l'épithélium de l'intestin grêle. Une altération cytoplasmique du pancréas a également été notée mais la signification biologique de cet effet est incertaine.

- A 2 ans :

Une augmentation statistiquement significative des tumeurs avec une relation dose-effet a été observée chez les rats et les souris des deux sexes, avec une plus forte sensibilité des souris femelles. Chez les souris, des tumeurs sont observées au niveau de l'intestin grêle (duodénum et jéjunum), avec une augmentation significative des adénomes du jéjunum et des carcinomes du duodénum chez les femelles, ainsi que des adénomes du duodénum chez les deux sexes (Tableau 1). Chez les rats, des tumeurs sont observées au niveau de la muqueuse de la cavité buccale et de la langue, avec une augmentation significative des carcinomes à cellules squameuses de la muqueuse de la cavité buccale, et des carcinomes et des papillomes à cellules squameuses au niveau de la muqueuse de la cavité buccale et de la langue.

Tableau 1 : Incidence des adénomes et des carcinomes de l'intestin grêle chez les souris (B6C3F1) mâles et femelles exposées au dichromate de sodium hydraté (NTP, 2008)

Genre	Concentration administrée en dichromate de sodium hydraté (mg.L ⁻¹)	Dose quotidienne ingérée estimée (Cr VI) (mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹)	Incidence des adénomes et des carcinomes (Pourcentage)
Mâles	0	0	1/49 (2 %)
	14,3	0,38	3/49 (6,1 %)
	28,6	0,91	2/49 (4,1 %)
	85,7	2,4	7/50 (14 %)
	257,4	5,9	20/48 (41,7 %)
Femelles	0	0	1/49 (2 %)
	14,3	0,38	1/50 (2 %)
	28,6	1,4	4/49 (8,2 %)
	85,7	3,1	17/49 (34,7 %)
	257,4	8,7	22/49 (44,9 %)

Qualité de l'étude : 1, l'étude est bien documentée et a été menée en suivant les Bonnes Pratiques de Laboratoire.

MacKenzie et al., 1958

Espèce étudiée : rats Sprague Dawley.

Sexe et nombre d'animaux par lot : 8 mâles et 8 femelles par lot pour la première série d'expériences et 12 mâles et 9 femelles, pour chacun des 2 lots, pour la deuxième d'expériences.

Voie d'exposition : eau de boisson.

Temps et fréquence d'exposition : 1 an.

Doses d'exposition / formes chimiques : 0,45-11,2 ppm (0,45-11,2 mg.L⁻¹) Cr (VI) sous la forme de K₂CrO₄ (pureté non précisée) pour la première série d'expériences et 25 ppm (25 mg.L⁻¹) Cr (VI) sous la forme de K₂CrO₄ (pureté non précisée) et 25 ppm sous la forme de chlorure de chrome pour la seconde expérience.

Lot témoin : 10 animaux /sexe ont reçu de l'eau distillée pour la première série d'expériences et 12 mâles et 9 femelles ont reçu de l'eau distillée pour la deuxième d'expériences.

Protocole : deux séries d'expériences indépendantes ont été menées.

Résultats / effets observés : aucun effet spécifique n'est rapporté en dehors d'une réduction de la consommation d'eau de boisson pour les animaux exposés à 25 ppm (25 mg/L) Cr (VI) sous la forme de K₂CrO₄.

Dose critique : basé sur un poids de rat estimé à 0,35 kg et une consommation moyenne d'eau par jour de 0,035 L, un NOAEL ajusté de 2,5 mg.kg⁻¹.j⁻¹ Cr(VI) est calculé (25 mg.L⁻¹ x 0,035 L.j⁻¹ / 0,35 kg = 2,5 mg.kg⁻¹.j⁻¹).

Qualité de l'étude : 2, l'étude est de qualité limitée car elle est ancienne et les effectifs des lots sont limités en nombre d'individus et la durée d'exposition est un peu courte (1 an).

4.2.2 Effets sans seuil

Inhalation

Pour les effets sans seuil plusieurs études épidémiologiques ont été utilisées (Gibb *et al.*, 2000 ; Hayes *et al.*, 1979 ; Langard *et al.*, 1980 ; Langard *et al.*, 1990 ; Mancuso, 1975).

Pour les études épidémiologiques

Mancuso, 1975

Type d'étude : actualisation de l'étude de mortalité sur une cohorte d'ouvriers de l'industrie des chromates de Mancuso et Huepper, 1951.

Lieu : Paineville, OH, USA.

Nombre de personnes étudiées : 332 ouvriers.

Voie d'exposition : inhalation.

Niveaux d'exposition / formes chimiques : exposition de 1931-1951 jusqu'en 1974 au chrome total. Les niveaux d'exposition sont exprimés en durée d'exposition 1931-1932, 1933-1934, et 1935-1937.

Groupe témoin : non déterminé.

Symptômes observés : le taux de mortalité par cancer pulmonaire augmente en fonction des niveaux d'exposition au chrome total.

Méthode développée dans l'étude : actualisation de l'étude de 1951.

Résultat de l'étude : plus de 50 % de la cohorte étudiée est décédée à la date de l'étude (1974). Ce taux de mortalité est de 63,6 %, 62,5 % et 58,3 % chez les ouvriers employés respectivement depuis 1931-1932, 1933-1934 et 1935-1937. Une déposition significative de chrome est observée au niveau pulmonaire, même après l'arrêt de l'exposition. Les auteurs ont rapporté que les morts par cancer pulmonaire étaient liées à l'exposition au chrome (III) insoluble, au chrome (VI) soluble et au chrome total. Cependant, la faible taille de la cohorte n'a pas permis de conclure sur la forme exacte du chrome responsable du développement de ces cancers.

Qualité de l'étude : 2, la qualité de l'étude est limitée du fait de la faible taille de la cohorte et n'a pas permis de conclure sur la forme exacte du chrome responsable du développement de ces cancers.

Hayes *et al.*, 1979 et Gibb *et al.*, 2000

Deux études ont évalué la même cohorte, Hayes *et al.* (1979) ont fait une première analyse puis Gibb *et al.* (2000) ont réanalysé les mêmes données en excluant les travailleurs pour lesquels les expositions étaient mal connues.

Type d'étude : étude de mortalité

Lieu : usine de production du chrome située à Baltimore, USA.

Nombre de personnes étudiées :

Hayes : 2 101 employés. Les travailleurs qui ont travaillé moins de 90 jours ont été exclus car faiblement exposés.

Gibb : 2 357 employés. Les travailleurs qui ont commencé à travailler avant le 1^{er} août 1950 ont été exclus : date qui correspond à la mise en place de nouvelles installations et d'un programme de mesures de Cr(VI) dans l'air au sein de l'usine.

Voie d'exposition : inhalation.

Niveaux d'exposition / formes chimiques :

Hayes : non clairement précisés (tient compte de la durée d'occupation au poste de travail).

Gibb : exposition cumulée au Cr(VI) estimée pour chaque employé avec une moyenne de 0,134 mg.m⁻³.an⁻¹ (tient compte du poste de travail et de l'ancienneté).

Groupe témoin :

Hayes : population de la ville de Baltimore (pas de justification)

Gibb : population de l'Etat du Maryland (incluant Baltimore).

Symptômes observés : mortalité par cancer pulmonaire.

Méthodes développées dans les études : une comparaison du taux de mortalité par cancer pulmonaire des ouvriers de l'usine est réalisée par rapport à celui de la population générale de Baltimore ou du Maryland.

Résultats des études :

Hayes : le taux de mortalité des employés est significativement plus élevé que celui de la population de Baltimore. Une relation dose-effet est établie en fonction de la durée de l'exposition au poste de travail.

Gibb : l'exposition au Cr(VI) est associée à une augmentation du risque de cancer pulmonaire, indépendamment de l'effet de la cigarette. La relation dose-effet est confirmée en fonction de l'exposition cumulée au Cr(VI).

La relation entre l'exposition au Cr(VI) et le cancer des poumons est établie par les deux études, toutefois, l'étude de Gibb est plus complète. L'étude de Gibb étant plus récente, l'analyse de la mortalité par cancer des poumons est plus fournie, en outre, une analyse de l'influence de la cigarette sur la relation dose-effet a été effectuée².

Qualité des deux études : 2, les études sont bien documentées et en accord avec les principes scientifiques, acceptable pour l'évaluation.

Langard et al., 1980

Type d'étude : étude rétrospective.

Lieu : usine de production du chrome située à Hordaland, Norvège.

Nombre de personnes étudiées : 976 employés exposés à des ferrosilicones et à des ferrochromes, pendant plus d'un an entre 1928 et 1977 (l'étude s'est principalement intéressée aux personnes employées avant 1960).

Voie d'exposition : inhalation.

Niveaux d'exposition / formes chimiques : Concentration moyenne en chrome total varie de 0,04 à 0,29 mg.m⁻³.

Groupe témoin : population norvégienne (registre norvégien des cancers).

Symptômes observés : mortalité par cancer pulmonaire.

Méthode développée dans l'étude : une comparaison du taux de mortalité par cancer pulmonaire des ouvriers de l'usine est réalisée par rapport à celui de la population générale de Norvège.

Résultat de l'étude : La mortalité et l'incidence des cancers se sont avérées plus faibles par rapport à ce qui était attendu en comparaison des chiffres nationaux. Neuf cas de cancers du poumon ont été recensés, dont 7 dans la population exposée aux ferrochromes. Il apparaît dans cette étude qu'il existerait un lien entre l'apparition de cancers du poumon et l'exposition au ferrochrome. Des perforations de la paroi nasale ont également été observées (2 cas). Cependant des relevés non négligeables en chrome VI (chromates) dans l'atmosphère de travail des employés du ferrochrome ont soulevés des interrogations sur la forme du chrome responsable de ces cancers. Le taux de mortalité par cancer pulmonaire est élevé chez les ouvriers de l'usine avec un risque relatif de 8,5 chez la population produisant des ferrochromes.

Qualité de l'étude : 2, Etude bien documentée et en accord avec les principes scientifiques, acceptable pour l'évaluation.

² A noter qu'une réévaluation de l'étude menée en 2015, confirme les résultats (Gibb et al., 2015). Ces nouveaux résultats pourraient conduire à la révision des valeurs actuelles.

Langard et al., 1990

Type d'étude : étude rétrospective reprenant les données de l'étude de Langard *et al.*, 1980 : la période d'observation de cette cohorte a été étendue jusqu'en 1985, ce qui a permis d'augmenter la taille de la cohorte.

Lieu : usine de production du chrome située à Hordaland, Norvège.

Nombre de personnes étudiées : 1 235 employés.

Voie d'exposition : inhalation.

Niveaux d'exposition / formes chimiques : Concentration totale en poussières près des fours ferrochromes variant de 0,04 à 0,29 mg.m⁻³.

Groupe témoin : population norvégienne (registre norvégien des cancers).

Symptômes observés : mortalité par cancer pulmonaire.

Méthode développée dans l'étude : une comparaison du taux de mortalité par cancer pulmonaire des ouvriers de l'usine est réalisée par rapport à celui de la population générale de Norvège.

Résultat de l'étude : Le nombre total de cancers du poumon et de l'arbre bronchique est passé de 9 à 17 entre l'étude de 1980 et celle de 1990. Le risque relatif de cancers du poumon est de 4,3 pour le groupe « ferrochromes ». L'excès d'incidence de cancers du poumon dans la sous-population « ferrochromes » a été réduit dans les 8 années d'extension de l'étude. Le risque relatif est passé de 8,5 à 4,3. Un faible excès de risque du cancer de la prostate dans la population totale est rapporté. Des tumeurs malignes des reins et des mélanomes malins de la peau sont également décrits en excès par rapport au groupe témoin.

Qualité de l'étude : 2, l'étude est bien documentée et en accord avec les principes scientifiques, acceptable pour l'évaluation.

5 CLASSIFICATION

	Classement Cancérogène Mutagène Reprotoxique	Source
Cancérogénèse	Chrome III	
	Les composés du chrome (III) n'ont pas été classés par l'Union Européenne pour leur potentiel cancérogène.	CLP
	Composés du chrome (III) dans le groupe 3 : « l'agent (ou le mélange) ne peut être classé pour sa cancérogénicité pour l'homme »	CIRC – IARC, 1990
	Composés du chrome (III) en groupe D : « substance non classifiable quant à sa cancérogénicité pour l'homme » (1998).	US EPA, 1998b.
	Chrome VI	
	Plusieurs dérivés du chrome VI sont classés pour leurs effets cancérigènes par l'Union européenne : en catégorie 1A pour le trioxyde de chrome, chromates de zinc et 1B pour le dichromate de sodium, le dichromate d'ammonium, chromate de sodium, chromate de calcium, dichromate de potassium, chromate de strontium, chromate de plomb, molybdène orange.	CLP
	Ensemble des composés du chrome VI en groupe1 (2012)	IARC, 2012
Les composés du chrome VI sont classés en groupe A pour les expositions par inhalation et en groupe D pour les expositions par voie orale	US EPA, 1998a	

	Classement Cancérogène Mutagène Reprotoxique	Source
Mutagenèse	Chrome III Les composés n'ont pas été classés par l'Union Européenne pour leur potentiel génotoxique.	CLP
	Chrome VI Concernant les effets mutagènes, certains de ces composés sont des mutagènes reconnus, classés par l'Union Européenne en classe 1B (trioxyde de chrome, chromate de sodium, dichromate de sodium, dichromate d'ammonium, dichromate de potassium, chromate de potassium).	CLP
Toxicité pour la reproduction	Certains composés du chrome (VI essentiellement) comme le chromate de plomb ou le molybdène orange sont classés en catégorie 1A, d'autres comme le dichromate de sodium, le dichromate d'ammonium, le chromate de sodium ou le dichromate de potassium en catégorie 1B, d'autres comme le trioxyde de chrome en catégorie 2. Enfin d'autres composés ne sont pas classés.	CLP

Chrome III

En l'absence de potentiel cancérigène et génotoxique, seuls des VTR à seuil d'effet ont été développées par les différents organismes.

Chrome VI

Les dérivés du chrome VI sont considérés comme des cancérigènes génotoxiques et des VTR sans seuil sont proposées.

6 VALEURS TOXICOLOGIQUES DE RÉFÉRENCE ET CHOIX DE VTR

Pour les expositions au chrome VI et III, les organismes proposent des valeurs en fonction de la forme physico-chimique du chrome (aérosol, particules, composés solubles, insolubles...). Les définitions des composés couverts par les VTR de chacun des organismes ne sont pas toujours bien précisées. Aussi, afin de clarifier notre choix de VTR, nous avons regroupé les VTR qui correspondent aux mêmes formes physico-chimiques, sur la base notamment des études sources, mêmes si les intitulés des organismes ne semblent pas toujours en adéquation.

Pour mémoire, les composés trivalents du chrome, à l'exception de l'acétate, du chlorure d'hexahydrate et des sels de nitrate, sont généralement insolubles dans l'eau. Par contre, certains des composés hexavalents ont une solubilité dans l'eau assez importante, c'est le cas par exemple du chromate de sodium, du chromate de potassium, du dichromate de potassium ou du dichromate de sodium.

6.1 Composés du Chrome III

Substances chimiques (n°CAS)	Valeur de référence	Source, Année de révision
EFFETS A SEUIL		
<i>Inhalation (sub-chronique)</i>		
Particules solubles	MRL = 0,1 µg Cr.m ⁻³	ATSDR, 2012
Particules insolubles (CAS 16065-83-1)	MRL = 5 µg Cr.m ⁻³	ATSDR, 2012

Substances chimiques (n°CAS)	Valeur de référence	Source, Année de révision
Inhalation (chronique)		
Métal et insoluble	TCA = 60 µg Cr.m ⁻³	RIVM, 2001
Orale (chronique)		
Soluble	TDI = 5.10 ⁻³ mg Cr.kg ⁻¹ .j ⁻¹	RIVM, 2001
Insoluble (CAS 16065-83-1)	RfD = 1,5 mg Cr.kg ⁻¹ .j ⁻¹	US EPA, 1998b
Métal et insoluble	TDI = 5 mg Cr.kg ⁻¹ .j ⁻¹	RIVM, 2001
Chrome (III) insoluble	TDI = 0,3 mg Cr.kg ⁻¹ .j ⁻¹	EFSA, 2014

6.1.1 VTR à seuil

Inhalation

Exposition sub-chronique

1) Sels solubles

➤ ATSDR

L'ATSDR propose un MRL de 0,1 µg Cr.m⁻³ pour une exposition sub-chronique par inhalation de composés solubles du chrome (III) (ATSDR, 2012).

Cette valeur a été établie à partir de l'étude de Derelanko *et al.*, 1999 au cours de laquelle des rats ont été exposés par inhalation à plusieurs composés du chrome (III) (l'oxyde de chrome, insoluble et le sulfate de chrome basique, soluble), 6 heures par jour et 5 jours par semaine pendant 13 semaines. Les organes des animaux ont été étudiés macroscopiquement et microscopiquement. Une concentration critique de 3 mg Cr.m⁻³ a été déterminée (lésions histologiques nasales et pharyngées) pour le sulfate de chrome.

Cette concentration a ensuite été ajustée pour prendre en compte le caractère discontinu de l'exposition :

$$\text{LOAEC}_{\text{ADJ}} : \text{LOAEC} \times 6 \text{ h} / 24 \text{ h} \times 5 \text{ j} / 7 \text{ j} = 0,54 \text{ mg Cr.m}^{-3}.$$

Une LOAEC équivalente pour l'homme a ensuite été calculée au moyen du ratio de dose déposée en fonction de la région (RDDR) : $\text{LOAEC}_{\text{HEC}} = \text{LOAEC}_{\text{ADJ}} \times \text{RDDR}$.

La LOAEC_{HEC} la plus basse entre celles calculées pour les mâles et les femelles et pour les lésions nasales et celles du larynx et pour les effets alvéolaires, a été retenue comme point de départ. Il s'agit de la LOAEC_{HEC} de 0,04 mg Cr.m⁻³ basée sur les lésions du larynx et nasales.

Une approche par calcul de benchmark concentration a également été menée mais a été abandonnée car les résultats ne se sont pas révélés plus satisfaisants.

Facteurs d'incertitude : un facteur global de 300 est appliqué qui correspond à un facteur 10 pour l'utilisation d'une LOAEC, un facteur 3 pour tenir compte de la variabilité inter-espèce et un facteur 10 pour la variabilité intra-espèce.

$$\text{Calcul} : 0,04 \text{ mg Cr. m}^{-3} \times 1/300 = 1.10^{-4} \text{ mg Cr.m}^{-3}$$

➤ **CHOIX DE L'INERIS**

L'INERIS propose de retenir pour une exposition sub-chronique aux composés solubles du chrome III par inhalation la VTR sub-chronique de 0,1 µg Cr.m⁻³ de l'ATSDR (2012).

Seul l'ATSDR (2012) propose une valeur pour des expositions sub-chroniques par inhalation aux sels solubles de chrome (III). Cette valeur est basée sur une étude expérimentale de 13 semaines chez le rat exposé par inhalation au sulfate de chrome basique (Derelanko *et al.*, 1999). Cette étude est de bonne qualité. L'élaboration de la VTR est cohérente et l'ensemble de la démarche est bien détaillée.

Cette valeur est retenue par l'INERIS.

Cette valeur de construction récente à partir d'une étude sub-chronique chez le rat de 1999, est bien détaillée, les éléments sont recevables et de bonne qualité. Cette valeur est de qualité élevée.

Indice de confiance : élevé

2) Sels insolubles

➤ **ATSDR**

L'ATSDR propose une MRL de 5 µg Cr.m⁻³ pour une exposition sub-chronique par inhalation de composés insolubles du chrome (III) (ATSDR, 2012).

Cette valeur, pour les sels insolubles, a été établie à partir de l'étude de Derelanko *et al.*, 1999 également décrite pour les sels de chrome (III) solubles. Des rats ont été exposés par inhalation à plusieurs composés du chrome (III) (oxyde de chrome, insoluble et sulfate de chrome, soluble), 6 heures par jour et 5 jours par semaine pendant 13 semaines. Les organes des animaux ont été étudiés macroscopiquement et microscopiquement.

Une concentration critique de 3 mg Cr.m⁻³ a été déterminée pour une inflammation chronique des poumons et une hyperplasie des cellules septales pour l'oxyde de chrome.

Cette concentration a été ajustée pour tenir compte des conditions expérimentales d'exposition :

$$LOAEC_{ADJ} = LOAEC \times 6 \text{ h}/24 \text{ h} \times 5 \text{ j}/7 \text{ j} = 0,535 \text{ mg.m}^{-3}$$

Une LOAEC équivalente pour l'homme a ensuite été calculée au moyen du ratio de dose déposée en fonction de la région (RDDR) : $LOAEC_{HEC} = LOAEC_{ADJ} \times RDDR$.

La LOAEC_{HEC} la plus basse calculée en fonction de la région d'effet (soit un RDDR de 0,789) correspond à l'inflammation chronique des poumons et l'hyperplasie des cellules septales chez les rats mâles et a été retenue pour le calcul de la VTR.

$$LOAEC_{HEC} = LOAEC_{ADJ} \times RDDR = 0,535 \text{ mg Cr.m}^{-3} \times 0,789 = 0,43 \text{ mg Cr.m}^{-3}.$$

Facteurs d'incertitude : un facteur global 90 a été appliqué correspondant à un facteur 3 pour l'utilisation d'une LOAEC, un facteur 3 pour tenir compte de la variabilité inter-espèce (avec le réajustement dosimétrique) et un facteur 10 pour la variabilité intra-espèce.

$$\text{Calcul} : 0,43 \text{ mg Cr.kg}^{-1} \times 1/90 = 0,0043 \text{ mg Cr.m}^{-3} \text{ arrondi à } 5 \cdot 10^{-3} \text{ mg Cr.m}^{-3}$$

➤ **CHOIX DE L'INERIS**

L'INERIS propose de retenir pour une exposition sub-chronique aux composés insolubles du chrome III par inhalation la VTR sub-chronique de 5 µg Cr.m⁻³ de l'ATSDR (2012).

Seul l'ATSDR (2012) propose une valeur pour des expositions sub-chroniques par inhalation aux sels insolubles de chrome (III). Cette valeur est basée sur une étude expérimentale de 13 semaines chez le rat exposé par inhalation à l'oxyde de chrome (Derelanko *et al.*, 1999), de bonne qualité. L'élaboration de la VTR est cohérente et l'ensemble de la démarche est bien détaillée. Par ailleurs, cette valeur a été

récemment retenue par l'ANSES

L'ANSES a réalisé un choix de VTR et propose de retenir cette valeur (ANSES, 2015).

Cette valeur est retenue par l'ANSES et l'INERIS.

L'étude est de bonne qualité et la démarche de construction de la VTR détaillée et argumentée de manière satisfaisante.

Indice de confiance : élevé

Exposition chronique

➤ RIVM

Le RIVM propose une TCA de 60 $\mu\text{g Cr.m}^{-3}$ pour une exposition au chrome (III) insoluble par inhalation (Baars *et al.*, 2001).

Une NOAEC de 0,6 mg Cr.m^{-3} a été rapportée pour une exposition par inhalation chez l'homme (ATSDR, 1998). Des études utilisant des composés insolubles du chrome (III) ont abouti à des NOAEC d'environ 2 mg Cr.m^{-3} (ATSDR, 1998). D'après ces valeurs, le RIVM propose une TCA de 60 $\mu\text{g.m}^{-3}$.

Facteurs d'incertitude : Un facteur 10 est appliqué pour tenir compte des différences de sensibilité au sein de l'espèce humaine.

Calcul: 0,6 mg Cr.m^{-3} x 1/10 = 0,06 mg Cr.m^{-3}

Indice de fiabilité : Selon le RIVM, la fiabilité de cette valeur est moyenne.

➤ **CHOIX DE L'INERIS**

L'INERIS propose de retenir pour une exposition chronique aux composés insolubles du chrome (III) par inhalation la VTR chronique de 2 $\mu\text{g Cr.m}^{-3}$.

Seul le RIVM (2001) propose une valeur pour des expositions chroniques par inhalation aux sels insolubles de chrome (III). Les fondements de cette valeur manquent de transparence. En l'absence d'autre valeur disponible pour une exposition chronique et dans la mesure où l'ATSDR en 2012 a établi une valeur de 5 $\mu\text{g Cr.m}^{-3}$ pour une exposition sub-chronique de bonne qualité, l'INERIS propose d'utiliser la valeur de l'ATSDR pour une exposition sub-chronique en lui appliquant un facteur supplémentaire de 3 pour l'extrapolation du sub-chronique au chronique soit 1,6 $\mu\text{g Cr.m}^{-3}$ arrondi à 2 $\mu\text{g Cr.m}^{-3}$.

Cette valeur est retenue par l'INERIS.

En l'absence de VTR construite pour une exposition chronique de qualité, nous proposons une valeur extrapolée à partir d'une VTR pour une exposition sub-chronique. Du fait de l'extrapolation, cette valeur est de qualité moyenne.

Indice de confiance : moyen

*Voie orale***Exposition chronique****1) Sels solubles**➤ **RIVM**

Le RIVM propose une TDI de 5.10^{-3} mg Cr.kg⁻¹.j⁻¹ pour une exposition chronique par voie orale aux composés solubles du chrome (III) (Baars *et al.*, 2001).

Un NOAEL de 0,46 mg.kg⁻¹.j⁻¹ a été établi chez le rat après exposition à l'acétate de chrome (III) (très soluble). Les études sont présentées dans le document de l'ATSDR, 1998. Ni le document du RIVM (2001), ni la précédente évaluation du RIVM de 1991, ne précise la référence de l'étude source et le document de l'ATSDR (1998) n'est plus disponible. Toutefois, au regard des études publiées, il nous paraît plausible de penser que cette valeur dérive de l'étude de Schroder *et al.*, 1965.

Facteurs d'incertitude : Un facteur 10 est appliqué pour l'extrapolation des données expérimentales à l'homme et un facteur 10 pour tenir compte des différences de sensibilité au sein de l'espèce humaine.

Calcul : $0,46 \text{ mg Cr.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}/100 = 4,6.10^{-3} \text{ mg Cr.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ arrondi à $5.10^{-3} \text{ mg Cr.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$

Indice de confiance : Selon le RIVM, la fiabilité de ces valeurs est moyenne.

➤ **CHOIX DE L'INERIS**

L'INERIS propose de retenir pour une exposition chronique aux composés solubles du chrome (III) par voie orale la VTR chronique de 5.10^{-3} mg Cr.kg⁻¹.j⁻¹ du RIVM (2001).

Seul le RIVM (2001) propose une valeur pour des expositions chroniques par voie orale aux sels solubles de chrome (III). Les détails de la construction de cette VTR ne sont pas clairement rapportés : l'étude source n'est pas précisée.

En l'absence d'autre valeur, l'INERIS propose de retenir cette valeur par défaut.

Compte tenu de l'absence de transparence de la construction de cette valeur, et que la valeur se base probablement sur l'absence d'effet à la seule dose testée dans l'étude source, la confiance est faible.

Indice de confiance : retenue par défaut.

2) Sels insolubles➤ **US EPA**

L'US EPA (IRIS) propose une RfD de 1,5 mg Cr.kg⁻¹.j⁻¹ pour une exposition chronique par voie orale aux sels insolubles de chrome (III) (US EPA (IRIS), 1998a).

Cette valeur a été établie à partir d'une étude expérimentale pratiquée chez le rat (Ivankovic et Preussman, 1975). Les animaux ont été exposés à l'oxyde de chrome dans leur nourriture aux doses de 0 – 1 % - 2 % - 5 %, 5 j par semaine pendant 2 ans ce qui correspond à des doses totales moyennes respectivement de 0 – 360 – 720 – 1 800 g.kg⁻¹ de poids corporel. Un suivi clinique et histologique des principaux organes n'a pas révélé d'effet à ces doses. Cette étude a retenu la dose la plus élevée comme NOAEL de 1 800 g.kg⁻¹ de poids corporel pour l'oxyde chromique pour la totalité de la dose administrée ce qui correspond à un NOAEL de 1 468 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pour le chrome (III).

$1\ 800\text{g Cr}_2\text{O}_3 \text{ kg}^{-1} \text{ pc} \times 1\ 000 \text{ mg.g}^{-1} \times 0,6849 \text{ g Cr.g}^{-1} \text{ Cr}_2\text{O}_3/600 \times 5 \text{ j}/7 \text{ j} = 1\ 468 \text{ mg Cr.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$

Facteurs d'incertitude : un facteur global de 100 tient compte à la fois de l'extrapolation des données expérimentales à l'homme et de la différence de sensibilité au sein de l'espèce humaine. Un autre facteur 10 tient compte du manque de données expérimentales disponibles (absence d'étude chez des rongeurs et manque de données concernant les effets sur la reproduction).

Calcul : $1\,468 \text{ mg Cr.kg}^{-1}.\text{j}^{-1} \times 1/100 \times 1/10 = 1,47 \text{ mg Cr.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ arrondi à $1,5 \text{ mg Cr.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$

Indice de confiance : La confiance de l'US EPA est faible pour son étude, sa base de données et sa valeur. La confiance dans l'étude est limitée en l'absence de détails explicites concernant le protocole et les résultats. La confiance dans la base de données est également faible du fait de l'absence d'autres études rapportant les mêmes effets.

➤ **RIVM**

Le RIVM propose une TDI de $5 \text{ mg Cr.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour une exposition chronique par voie orale au chrome (III) insoluble (Baars *et al.*, 2001).

Le RIVM considère que les études expérimentales pour des expositions chroniques donnent des résultats très variables. Un NOAEL de $2\,040 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ a été établi chez le rat après exposition à l'oxyde de chrome (III) (insoluble), un NOAEL de $3,6 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ après exposition au chlorure de chrome (III) (peu soluble). Ces études sont rapportées dans le document de l'ATSDR, 1998 mais les auteurs des études sources ne sont pas précisés dans le rapport du RIVM. Il est probable que l'étude rapportant des expositions à l'oxyde de chrome soit celle de Ivankovic et Preussman, 1975 et au chlorure de chrome celle de MacKenzie *et al.*, 1958. La toxicité des composés du chrome (III) dépend de leur solubilité dans l'eau. La toxicité des composés insolubles du chrome (III) est environ 1 000 fois plus faible que pour les composés solubles, le RIVM propose une TDI de $5 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ calculée pour les composés insolubles du chrome (III) (incluant le chrome métallique).

Calcul pour les composés insolubles : $5 \cdot 10^{-3} \text{ mg Cr.kg}^{-1}.\text{j}^{-1} \times 1\,000 = 5 \text{ mg Cr.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$

Indice de confiance : Selon le RIVM, la fiabilité de sa valeur est moyenne.

➤ **EFSA**

L'EFSA propose une TDI de $0,3 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour une exposition chronique par voie orale au chrome (III) insoluble (EFSA, 2014).

Cette valeur est basée sur une étude expérimentale menée chez le rat et la souris exposés au picolinate de chrome monohydraté (pureté 95 à 96 %) *via* la nourriture NTP (2010). Les rats ont été exposés à 0 – 2 000 – 10 000 – 50 000 ppm (soit 0 – 11 – 55 – 286 mg Cr (III).kg⁻¹.j⁻¹ pour les mâles et 0 – 12 – 61 – 313 mg Cr (III).kg⁻¹.j⁻¹ pour les femelles). Un NOAEL de 286 mg Cr (III).kg⁻¹.j⁻¹ a été retenu pour les mâles.

Facteurs d'incertitude : un facteur 100 tient compte à la fois de l'extrapolation des données expérimentales à l'homme et de la différence de sensibilité au sein de l'espèce humaine. Un autre facteur 10 tient compte du manque de données adéquates concernant les effets sur la reproduction et le développement.

Calcul : $286 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1} \times 1/100 \times 1/10 = 0,286 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ arrondi à $0,3 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$

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

➤ **CHOIX DE L'INERIS**

L'INERIS propose de retenir pour une exposition chronique aux composés insolubles du chrome (III) par voie orale la VTR chronique de 0,3 mg Cr.kg⁻¹.j⁻¹ de EFSA (2014).

Trois valeurs sont disponibles, celle de l'US EPA de 1998 et celle du RIVM de 2001, celle de l'EFSA de 2014. L'ANSES a réalisé un choix de VTR et recommande la valeur développée par l'EFSA (ANSES, 2016).

La valeur de l'US EPA est basée sur une étude chronique chez le rat exposé à l'oxyde chromique *via* la nourriture (Ivankovic et Preussmann, 1975). Cette valeur est de qualité recevable malgré un manque de transparence dans la description de l'étude. L'élaboration de la VTR est simple mais argumentée et le choix des facteurs d'incertitude adapté par rapport à l'étude source.

La valeur du RIVM se base sur les publications de l'ATSDR 1998, cependant ces informations ne sont plus accessibles car le document a été remplacé par une nouvelle version et il n'est donc pas possible de juger de leur pertinence.

La valeur de l'EFSA est basée sur une étude expérimentale chronique chez le rat et la souris du NTP (2010). Cette étude est de bonne qualité. En l'absence d'effet rapporté à la plus forte de dose, celle-ci est retenue comme un NOAEL alors que des effets sur la reproduction ou le développement auraient probablement été plus pertinents mais ne peuvent pas être pris en compte en l'absence de relation dose-effet claire. Comme la valeur de l'US EPA, l'élaboration de la VTR est simple mais argumentée et le choix des facteurs d'incertitude adapté par rapport à l'étude source. Cette valeur de l'EFSA a été retenue par l'ANSES en 2016.

La valeur proposée par l'EFSA est malgré tout basée sur une étude de bonne qualité, elle est construite de manière cohérente au regard des éléments disponibles. Cette valeur est retenue par l'ANSES et l'INERIS.

Compte tenu des limites de cette valeur, la confiance est faible.

Indice de confiance : faible.

6.2 Composés du chrome VI

Substances chimiques (n°CAS)	Valeur de référence	Source, Année de révision
EFFETS A SEUIL		
<i>Inhalation (sub chronique)</i>		
Chrome (VI) (aérosol) (18540-29-9)	MRL = $5.10^{-3} \mu\text{g.m}^{-3}$	ATSDR, 2012
Chrome (VI) (particulaire) (18540-29-9)	MRL = $3.10^{-1} \mu\text{g.m}^{-3}$	ATSDR, 2012
<i>Inhalation (chronique)</i>		
Chrome (VI) (aérosol) (18540-29-9)	MRL = $5.10^{-3} \mu\text{g.m}^{-3}$	ATSDR, 2012
Chrome (VI) (aérosol) (18540-29-9)	RfC = $8.10^{-3} \mu\text{g.m}^{-3}$	US EPA (IRIS), 1998b
Chrome (VI) (aérosol) (18540-29-9)	TC = $5.10^{-3} \mu\text{g.m}^{-3}$	OMS CICAD, 2013
Trioxyde de chrome (CrO ₃) 1330-82-0	REL = $2.10^{-3} \mu\text{g.m}^{-3}$	OEHHA, 2012
Chrome (VI) (particulaire) (18540-29-9)	RfC = $1.10^{-1} \mu\text{g.m}^{-3}$	US EPA (IRIS), 1998b
Chrome (VI) (particulaire) (18540-29-9)	TC= $3.10^{-2} \mu\text{g.m}^{-3}$	OMS CICAD, 2013
Chrome (VI) (soluble sauf CrO ₃)	REL = $2.10^{-1} \mu\text{g Cr.m}^{-3}$	OEHHA, 2008
<i>Orale (sub-chronique)</i>		
Chrome (VI)(18540-29-9)	MRL = $5.10^{-3} \text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$	ATSDR, 2012
<i>Orale (chronique)</i>		
Chrome (VI)(18540-29-9)	MRL = $9.10^{-4} \text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$	ATSDR, 2012
Chrome (VI)(18540-29-9)	RfD = $3.10^{-3} \text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$	US EPA (IRIS), 1998b
Chrome (VI)(18540-29-9)	<i>Projet de valeur</i> RfD = $9.10^{-4} \text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$	US EPA, 2010
Chrome (VI)(18540-29-9)	TDI = $9.10^{-4} \text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$	OMS CICAD, 2013
Chrome (VI)	pTDI = $5.10^{-3} \text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$	RIVM, 2001
Chrome (VI) (soluble sauf CrO ₃)	REL = $2.10^{-2} \text{mg Cr.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$	OEHHA, 2008
EFFETS SANS SEUIL		
<i>Inhalation (chronique)</i>		
Chrome (VI) (18540-29-9)	ERU _i = $1,2 \cdot 10^{-2} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$	US EPA (IRIS), 1998b
Chrome (VI)	ERU _i = $4 \cdot 10^{-2} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$	OMS, 2000
Chrome (VI)	ERU _i = $4 \cdot 10^{-2} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$	OMS CICAD, 2013
Chrome (VI)	CR _{inhal} = $2,5 \cdot 10^{-3} \mu\text{g.m}^{-3}$ soit un ERU _i = $4 \cdot 10^{-2} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$	RIVM, 2001
Chrome total	ERU _i = $10,9 \cdot 10^{-3} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$	Santé Canada, 2010
Chrome (VI)	ERU _i = $7,6 \cdot 10^{-2} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$	Santé Canada, 2010
<i>Orale (chronique)</i>		
Chrome (VI) (18540-29-9)	<i>Projet de valeur</i> ERU _o = $0,5 (\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1})^{-1}$	US EPA, 2010
Chrome (VI)	ERU _o = $0,5 (\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1})^{-1}$	OEHHA, 2011

6.2.1 VTR à seuil

Inhalation

Exposition sub-chronique

1) Aérosol et trioxyde de chrome

➤ ATSDR

L'ATSDR propose un MRL de $5.10^{-3} \mu\text{g Cr.m}^{-3}$ pour une exposition sub-chronique par inhalation au chrome (VI) sous forme d'acide chromique (brouillard de trioxyde de chrome) et aux autres aérosols et mélanges à base de chrome VI (ATSDR, 2012).

Cette valeur a été établie à partir d'une étude épidémiologique suédoise (Lindberg et Hedenstierna, 1983). Les salariés ont été exposés à des concentrations supérieures ou égales à $2 \mu\text{g Cr.m}^{-3}$ sur une période moyenne de 2,5 ans. Les principaux facteurs étudiés ont été les fonctions pulmonaires et des atrophies et des ulcérations du septum nasal lors de l'exposition au chrome (VI) sous la forme de trioxyde de chrome. L'effet critique retenu est l'irritation nasale, une atrophie de la muqueuse et une diminution des paramètres spirométriques (capacité vitale forcée, volume expiratoire maximal par seconde). Cette étude a permis de définir une LOAEC de $2 \mu\text{g Cr.m}^{-3}$ pour une exposition de 8 heures par jour, 5 jours par semaine. Un ajustement pour une exposition continue a été pratiqué :

$$\text{LOAEC}_{\text{ADJ}} = \text{LOAEC} \times 8 \text{ h}/24 \text{ h} \times 5 \text{ j}/7 \text{ j} = 0,002 \text{ mg Cr.m}^{-3} \times 8 \text{ h}/24 \text{ h} \times 5 \text{ j}/7 \text{ j} \\ = 0,0005 \text{ mg Cr.m}^{-3}$$

Facteurs d'incertitude : un facteur 10 est appliqué pour les différences de sensibilité chez l'homme et un facteur 10 pour l'extrapolation à partir d'une LOAEC.

Calcul : $0,0005 \text{ mg Cr.m}^{-3} \times 1/100 = 0,000005 \text{ mg Cr.m}^{-3} = 5 \text{ ng Cr.m}^{-3}$

Indice de confiance : cet organisme ne propose pas d'indice de confiance

➤ **CHOIX DE L'INERIS**

L'INERIS propose de retenir pour une exposition sub-chronique à des aérosols de chrome (VI) par inhalation la VTR chronique de $5.10^{-3} \mu\text{g Cr.m}^{-3}$ de ATSDR (2012).

Seul l'ATSDR (2012) propose une valeur pour des expositions sub-chroniques par inhalation à des aérosols de chrome (VI). Cette valeur est basée sur une étude épidémiologique de 2,5 ans chez des travailleurs (Lindberg et Hedenstierna, 1983). Cette étude est de qualité limitée par la faible taille de la population étudiée et les incertitudes concernant les niveaux d'exposition et les co-expositions. L'élaboration de la VTR est cohérente et l'ensemble de la démarche est bien détaillée. L'INERIS retient cette valeur.

Cette valeur est construite à partir d'une étude épidémiologique de qualité limitée par la faible taille de la population étudiée et les incertitudes concernant les niveaux d'exposition et les co-expositions.

Indice de confiance : moyen

2) Chrome particulaire

➤ ATSDR

L'ATSDR propose un MRL de $3.10^{-1} \mu\text{g Cr.m}^{-3}$ pour une exposition sub-chronique par inhalation aux composés du chrome (VI) sous forme particulaire (ATSDR, 2012).

Cette valeur a été établie à partir d'une étude chez le rat exposé à un aérosol de particules de dichromate de sodium à 0 – 0,05 – 0,1 – 0,2 – 0,4 mg.m^{-3} 22 h/j, 7 j/semaine pendant 30 ou 90 jours (Glaser *et al.*, 1990). Un calcul de benchmark concentration a été pratiqué sur plusieurs paramètres de l'inflammation pulmonaire (poids des poumons, activité de la lactate déshydrogénase et quantité de protéines dans le LAB) prenant en compte un ajustement au temps pour une exposition continue (22 h/24 h) (Malsch *et al.*, 1994). La valeur la plus basse correspondant à une concentration de $0,016 \text{ mg Cr.m}^{-3}$ déterminée pour les modifications d'activité de la lactate déshydrogénase dans le LAB a été retenue comme point de départ pour la construction de la VTR.

Cette benchmark concentration à 10 % a été convertie en benchmark concentration équivalente pour l'homme (BMC_{HEC}) :

$$BMC_{HEC} = 0,016 \text{ mg Cr.m}^{-3} \times 0,630^* = 0,010 \text{ mg Cr.m}^{-3}$$

* la valeur de correction utilisée est un RDDR (*regional deposited dose ratio for particulates to account for differences between rats and humans*), facteur multiplicatif permettant d'extrapoler l'exposition humaine de particules à partir de l'exposition chez l'animal de particules. Ce paramètre tient compte du poids de l'animal et de la taille des particules.

Facteurs d'incertitude : un facteur 3 est appliqué pour tenir compte des différences pharmacodynamie et un facteur 10 pour tenir des variabilités intra-espèce.

Calcul : $0,010 \text{ mg Cr.m}^{-3} \times 1/30 = 0,0003 \text{ mg Cr.m}^{-3} = 0,3 \text{ } \mu\text{g Cr.m}^{-3}$

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

➤ CHOIX DE L'INERIS

L'INERIS propose de retenir pour une exposition sub-chronique aux composés du chrome (VI) sous forme particulaire par inhalation la VTR chronique de $0,3 \text{ } \mu\text{g Cr.m}^{-3}$ de l'ATSDR (2012).

Une seule VTR est disponible un MRL de $1.10^{-3} \text{ mg Cr.m}^{-3}$ pour une exposition sub-chronique de l'ATSDR (2012).

Cette VTR est établie à partir de l'étude expérimentale chez le rat de Glaser *et al.*, 1990 pour des expositions à un aérosol de particules de dichromate de sodium. Cette étude est considérée de qualité recevable même si la caractérisation de l'exposition est limitée. L'effet critique retenu est la modification de l'activité de la lactate déshydrogénase dans le liquide de LBA. Une Benchmark Dose a été calculée et un ajustement au temps et une dose équivalente chez l'homme ont été pratiqués. L'ATSDR utilise un facteur d'incertitude de 3 pour prendre en compte des différences de pharmacodynamie et un facteur de 10 pour tenir compte des différences inter-espèces. La construction de cette valeur est cohérente, elle est recommandée par l'INERIS pour des expositions sub-chroniques.

Cette valeur est retenue par l'ANSES et l'INERIS.

Cette valeur est construite à partir d'une étude sub-chronique chez le rat de bonne qualité malgré la caractérisation de l'exposition qui est limitée, cette valeur est de qualité moyenne.

Indice de confiance : moyen

Exposition chronique

1) Aérosol et trioxyde de chrome

➤ ATSDR

L'ATSDR propose le même MRL de $5.10^{-3} \text{ } \mu\text{g Cr.m}^{-3}$ pour une exposition chronique que celui décrit ci-dessus pour une exposition sub-chronique par inhalation au chrome (VI) sous forme d'acide chromique (brouillard de trioxyde de chrome) et aux autres aérosols et mélanges à base de chrome VI (ATSDR, 2012).

Cette valeur a été établie à partir d'une étude épidémiologique suédoise (Lindberg et Hedenstierna, 1983), elle est identique à celle pour des expositions sub-chroniques. Un ajustement pour une exposition continue a été pratiqué :

$$\begin{aligned} LOAEC_{ADJ} &= LOAEC \times 8 \text{ h}/24 \text{ h} \times 5 \text{ j}/7 \text{ j} = 2 \text{ } \mu\text{g Cr.m}^{-3} \times 8 \text{ h}/24 \text{ h} \times 5 \text{ j}/7 \text{ j} \\ &= 0,0005 \text{ mg Cr.m}^{-3} \end{aligned}$$

Facteurs d'incertitude : un facteur global de 100 est appliqué correspondant à un facteur 10 pour les différences de sensibilité chez l'homme et un facteur 10 pour l'extrapolation à partir d'une LOAEC.

Calcul : $5 \text{ } \mu\text{g Cr.m}^{-3} \times 1/100 = 5.10^{-3} \text{ } \mu\text{g Cr.m}^{-3}$

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

➤ **US EPA**

L'US EPA (IRIS) propose une RfC de $8.10^{-3} \mu\text{g Cr.m}^{-3}$ pour l'acide chromique et les aérosols de chrome (VI) (US EPA (IRIS), 1998b).

Cette valeur a été établie à partir de la même étude épidémiologique suédoise que celle utilisée pour la détermination de la valeur de l'ATSDR (Lindberg et Hedenstierna, 1983). Dans ce cas, la LOAEC proposée est de $2 \mu\text{g.m}^{-3}$ pour une atrophie du septum nasal. Un ajustement de la durée d'exposition à une exposition continue a été pratiqué. Cet ajustement tient compte de la durée de travail hebdomadaire et du volume d'air inhalé pendant les heures de travail (10 m^3) par jour (20 m^3).

$$\text{LOAEC}_{\text{ADJ}} = \text{LOAEC} \times 5 \text{ j/7 j} \times 10 \text{ m}^3/20 \text{ m}^3 = 2 \mu\text{g Cr.m}^{-3} \times 10 \text{ m}^3/20 \text{ m}^3 \times 5 \text{ j/7 j} = 0,714 \mu\text{g Cr.m}^{-3}$$

Facteurs d'incertitude : un facteur 90 a été appliqué correspondant à un facteur 3 qui tient compte de l'extrapolation des résultats d'une exposition sub-chronique à chronique, un facteur 3 tient compte de l'extrapolation d'une LOAEC à une NOAEC et un facteur 10 des différences de sensibilité chez l'homme.

Calcul : $0,714 \mu\text{g Cr.m}^{-3} \times 1/90 = 8 \cdot 10^{-3} \mu\text{g Cr.m}^{-3}$

Indice de confiance : l'US EPA attribue un indice faible à l'étude source, la base de données et la valeur élaborée. La confiance dans l'étude est faible du fait des incertitudes concernant la caractérisation de l'exposition, et la part de l'effet de contact dans l'effet critique retenu. La confiance dans la base de données est faible parce que les études supports présentent également des incertitudes quant à la caractérisation de l'exposition.

➤ **OMS CICAD**

L'OMS CICAD propose une TC de $5.10^{-3} \mu\text{g Cr.m}^{-3}$ pour une exposition chronique à l'acide chromique ou au trioxyde de chrome par inhalation (OMS CICAD, 2013).

L'OMS CICAD précise que la construction de cette valeur reprend la construction de la MRL de l'ATSDR pour une exposition chronique par inhalation au chrome (VI) sous forme d'aérosol : même étude source, même choix d'effet critique, même calcul de LOAEC ajustée et même facteur d'incertitude.

Facteurs d'incertitude : Un facteur global de 100 a été retenu correspondant à un facteur 10 pour tenir compte de la variabilité au sein de l'espèce humaine et un facteur 10 pour tenir compte de l'utilisation d'une LOAEC.

Calcul : $0,0005 \text{ mg Cr.m}^{-3} \times 1/100 = 0,000005 \text{ mg Cr.m}^{-3} = 5 \text{ ng Cr.m}^{-3}$

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

➤ **OEHHA**

L'OEHHA propose un REL de $2.10^{-6} \text{ mg Cr.m}^{-3}$ pour une exposition au trioxyde de chrome par inhalation (OEHHA, 2008).

Cette valeur est issue de la même étude épidémiologique (Lindberg et Hedenstierna, 1983) réalisée chez des travailleurs exposés à l'acide chromique par inhalation durant une période moyenne de 2,5 ans. Une LOAEC de $1,9 \mu\text{g Cr.m}^{-3}$ correspondant au niveau bas d'exposition dans l'étude a été établi pour les effets sur le système respiratoire (ulcérations de la muqueuse nasale et perforations du septum nasal, changements transitoires des fonctions pulmonaires). Un ajustement de cette valeur a été pratiqué pour une exposition continue :

$$\text{LOAEC}_{\text{ADJ}} = (1,9 \mu\text{g Cr.m}^{-3} \times 10 \text{ m}^3/20 \text{ m}^3 \times 5 \text{ j/7 j}) = 0,68 \mu\text{g Cr.m}^{-3}$$

Facteurs d'incertitude : Un facteur 300 est appliqué correspondant à un facteur 3 pour l'utilisation d'une LOAEC, un facteur 10 pour tenir compte des différences de sensibilité au sein de l'espèce humaine et un facteur 10 pour la faible durée d'exposition moyenne des travailleurs (sub-chronique).

Calcul : $0,68 \mu\text{g Cr.m}^{-3} \times 1/300 = 0,002 \mu\text{g Cr.m}^{-3}$

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

➤ **CHOIX DE L'INERIS**

L'INERIS propose de retenir pour une exposition chronique à des aérosols de chrome (VI) par inhalation la VTR chronique de $8.10^{-3} \mu\text{g Cr.m}^{-3}$ de l'US EPA (1998).

Quatre organismes proposent des valeurs l'ATSDR (2012), l'US EPA (1998), l'OMS CICAD (2013) et l'OEHHA (2008).

Ces quatre valeurs sont basées sur la même étude épidémiologique (Lindberg et Hedenstierna, 1983) au cours de laquelle les travailleurs ont été exposés à un aérosol de trioxyde de chrome. Cette étude est de bonne qualité malgré la faible taille de la population étudiée et des co-expositions possibles dans la catégorie intermédiaire.

Les quatre organismes retiennent la même concentration critique de $2.10^{-3} \text{mg Cr.m}^{-3}$ pour un même effet critique : l'irritation nasale, une atrophie de la muqueuse et une diminution des paramètres spirométriques.

Chacun des organismes calcule une LOAEC ajustée pour une exposition continue en prenant en compte soit les différences de durée d'exposition (8 h/24 h x 5 j/7 j) pour l'ATSDR et l'OMS CICAD, soit les différences de volume d'air inhalé au cours de la période de travail et de la journée ($10 \text{ m}^3/20 \text{ m}^3 \times 5 \text{ j/7 j}$) pour l'US EPA et l'OEHHA ce qui est à peu près équivalent.

Enfin, les facteurs d'incertitudes appliqués couvrent différemment les incertitudes :

Détails des facteurs d'incertitude utilisés par les différents organismes pour construire leur VTR pour une exposition chronique par inhalation (aérosol).

	ATSDR (2012)	US EPA (1998)	OMS CICAD (2013)	OEHHA (2008)
UF _H	10	10	10	10
UF _L	10	3	10	3
UF _S	-	3	-	10
UF _T	100	90	100	300

UF : facteur d'incertitude, UF_H : variabilité inter-individuelle, UF_L : utilisation d'une LOAEL, UF_S : utilisation d'une étude sub-chronique, UF_T : Total des facteurs d'incertitude utilisés.

L'ensemble des organismes a retenu un facteur 10 pour prendre en compte la variabilité au sein de l'espèce humaine. De même, du fait de l'utilisation d'une LOAEC, l'ensemble des organismes a retenu un facteur d'incertitude, d'une valeur de 10 pour l'ATSDR et l'OMS CICAD et de 3 pour l'US EPA et l'OEHHA. Enfin, s'agissant d'une étude épidémiologique pour laquelle l'exposition moyenne est seulement de 2,5 ans, et pour extrapoler les résultats d'une étude sub-chronique à chronique, un facteur a été ajouté par l'US EPA et l'OEHHA alors qu'il n'a pas été jugé nécessaire par l'ATSDR et l'OMS CICAD. Ainsi, le total des facteurs d'incertitude retenus est de 100 pour l'ATSDR et l'OMS CICAD, et de 90 pour l'US EPA. L'OEHHA retient quant à lui un facteur total d'incertitude de 300 du fait des valeurs un peu plus élevées pour chacun des facteurs. Le facteur 90 retenu par l'US EPA pour couvrir la variabilité au sein de l'espèce humaine, l'utilisation d'une LOAEC et d'une étude sub-chronique nous paraît suffisant, c'est donc la valeur de l'US EPA qui sera retenue.

Cette valeur est retenue par l'INERIS.

Cette valeur est construite à partir d'une étude chez des travailleurs mais du fait des limites de la caractérisation de l'exposition dans l'étude clé ainsi que dans les études support³, la confiance globale dans la valeur est moyenne.

Indice de confiance : Moyen

³ L'étude clé est l'étude retenue pour la construction de la VTR. Les études supports sont les autres études qui n'ont pas été utilisées pour cette construction mais qui apportent des informations complémentaires sur les effets et la relation dose effet.

2) Chrome particulaire

➤ US EPA

L'US EPA (IRIS) propose une RfC de 0,1 µg Cr.m⁻³ (US EPA (IRIS),1998b) pour une exposition chronique au chrome (VI) sous forme particulaire.

Cette valeur a également été établie à partir de l'étude chez le rat exposé à un aérosol de particules de dichromate de sodium à 0 – 0,05 – 0,1 – 0,2 – 0,4 mg Cr.m⁻³ 22 h/j, 7 j/semaine pendant 30 ou 90 jours (Glaser *et al.*, 1990). Comme décrit précédemment pour les VTR sub-chroniques, plusieurs benchmarks concentrations ont été calculées et celle relative à la modification de l'activité de la lactate déshydrogénase dans le LAB donnant le résultat le plus faible de 0,016 mg.m⁻³ pour une probabilité d'effet de 10 %, a été retenue (Malsch *et al.*, 1994).

Un facteur supplémentaire RDDR (*regional deposited dose ratio for particulates to account for differences between rats and humans*) de 2,1576 est appliqué pour tenir compte des variations pharmacocinétiques entre les différentes espèces. Ce facteur a été déterminé par Malsch *et al.* (1994) à partir du document de travail de l'US EPA (1989) relatif aux méthodes de développement des concentrations de référence pour l'inhalation.

$$LOAEC_{HEC} = 0,016 \text{ mg.m}^{-3} \times 2,1576 = 0,035 \text{ mg.m}^{-3}$$

Facteurs d'incertitude : un facteur global de 300 est appliqué correspondant à un facteur 3 qui tient compte des différences pharmacodynamiques entre les différentes espèces, un facteur 10 qui tient compte de la durée d'exposition utilisée et un facteur 10 qui tient compte des différences de sensibilité chez l'homme.

$$\text{Calcul : } 0,035 \text{ mg Cr.m}^{-3} \times 1/300 = 1.10^{-4} \text{ mg Cr.m}^{-3} = 0,1 \text{ µg Cr.m}^{-3}$$

Indice de confiance : l'US EPA attribue un indice moyen à l'étude source en raison des incertitudes relatives aux effets respiratoires et rénaux et sur la reproduction. L'US EPA attribue également un indice moyen à valeur élaborée.

➤ OMS CICAD

L'OMS CICAD propose une TC de 3.10⁻² µg Cr.m⁻³ pour une exposition chronique aux sels de chrome (VI) par inhalation (OMS CICAD, 2013).

Cette valeur a été établie à partir d'une étude chez le rat exposé à un aérosol de particules de dichromate de sodium à 0 – 0,05 – 0,1 – 0,2 – 0,4 mg Cr.m⁻³ 22 h/j, 7 j.sem⁻¹ pendant 30 ou 90 jours (Glaser *et al.*, 1990). Là encore, la benchmark dose la plus basse calculée pour des modifications d'activité de la lactate déshydrogénase dans le LAB a été retenue comme l'indicateur le plus sensible de la toxicité pulmonaire et pouvant également refléter l'inflammation pulmonaire chronique. De cette étude, une benchmark concentration de 0,016 mg Cr.m⁻³ a été déterminée et un ajustement au temps pour une exposition continue (22 h/24 h) a été réalisé (Malsch *et al.*, 1994).

Une concentration équivalente chez l'homme a été calculée à partir de la benchmark concentration à 10 % (BM_{HEC}) :

$$BM_{HEC} = 0,016 \text{ mg Cr.m}^{-3} \times 0,630^* = 0,010 \text{ mg Cr.m}^{-3}$$

*la valeur de correction est un RDDR pour des effets pulmonaires (région thoracique), calculée à partir du document finalisé de l'US EPA (1994) sur les méthodes de développement des concentrations de référence pour l'inhalation.

Facteurs d'incertitude : un facteur 3 est appliqué pour tenir compte des différences inter-espèces résiduelles de pharmacodynamique, un facteur 10 pour les variabilités intra-espèce, et un facteur 10 pour permettre d'extrapoler à partir d'une étude de 90 jours à une exposition chronique.

$$\text{Calcul : } 0,010 \text{ mg Cr.m}^{-3} \times 1/300 = 0,00003 \text{ mg Cr.m}^{-3} = 0,03 \text{ µg Cr.m}^{-3}$$

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

➤ **OEHHA**

L'OEHHA propose un REL de 0,2 µg Cr.m⁻³ pour une exposition chronique au chrome (VI) soluble (sauf CrO₃) par inhalation (OEHHA, 2008).

Cette valeur est issue de la même étude expérimentale au cours de laquelle des rats ont été exposés par inhalation durant 90 jours (22 heures par jour, 7 jours par semaine) à 0 – 54 – 109 - 204 ou 403 µg Cr.m⁻³ sous forme d'un aérosol de dichromate de sodium (Glaser *et al.*, 1990). Une LOAEC de 50 µg Cr.m⁻³ a été établie pour les effets pulmonaires (hyperplasie bronchoalvéolaire) et une benchmark concentration à 0,5 % (BMC₀₅) a été calculée à 12,5 µg Cr.m⁻³. Selon l'OEHHA, une BMC₀₅ équivaut à un NOAEL (*i.e.* concentration associée à un faible niveau de risque). Ajustée à une exposition continue, la BMC₀₅ est de 11,46 µg Cr.m⁻³ (12,5 x 22/24). La concentration équivalente chez l'homme est de 24,47 µg.m⁻³ (2,1355 x 11,46 Cr – méthode non précisée).

Facteurs d'incertitude : Un facteur arrondi à 100 est appliqué correspondant à un facteur 3 pour l'extrapolation des données à l'homme, un facteur 10 pour tenir compte des différences de sensibilité au sein de l'espèce humaine et un facteur 3 pour la durée sub-chronique de l'étude.

Calcul : 24,47 µg Cr.m⁻³ x 1/100 = 0,2 µg Cr.m⁻³

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

➤ **CHOIX DE L'INERIS**

L'INERIS propose de retenir pour une exposition chronique aux composés du chrome (VI) sous forme particulaire par inhalation la VTR chronique de 3.10⁻² µg Cr.m⁻³ de OMS CICAD.

Trois VTR sont disponibles pour des expositions chroniques : RfC de 0,1 µg Cr.m⁻³ de l'US EPA (1998), TC de 0,03 µg Cr.m⁻³ (OMS CICAD, 2013) et REL de 0,2 µg Cr.m⁻³ de l'OEHHA.

Ces 3 VTR sont élaborées à partir de la même étude (Glaser *et al.*, 1990), que celle retenue par l'ATSDR pour des expositions sub-chroniques. Cette étude est considérée de qualité recevable même si la caractérisation de l'exposition et sa durée sont limitées.

La VTR de l'OMS CICAD reprend la VTR de l'ATSDR établie pour une exposition sub-chronique à laquelle est ajouté un facteur d'incertitude de 10 pour tenir compte de l'extrapolation d'une exposition sub-chronique à chronique. Comme précisé précédemment, cette étude est considérée de qualité recevable même si la caractérisation de l'exposition est limitée. L'effet critique retenu est la modification de l'activité de la lactate déshydrogénase dans le liquide de LBA. Cet effet est compatible avec le profil toxicologique de la substance.

La VTR de l'US EPA retient le même effet critique que celui de l'ATSDR (mesure de l'activité de la lactate déshydrogénase dans le liquide broncho-alvéolaire), et suit la même démarche conduisant à une benchmark dose identique.

Ensuite, il existe deux différences entre la construction de ces deux valeurs. La première réside dans le choix du facteur RDDR utilisé dans l'extrapolation de l'animal à l'homme. La valeur développée par l'US EPA (1998) a retenu la valeur de 2,1576 issue d'un projet de document (US EPA, 1989), alors que la celle retenue par l'ATSDR (2012) et reprise par l'OMS CICAD (2013) est de 0,630 et correspond à celle proposée par le document finalisé de l'US EPA (US EPA, 1994). Il est proposé de retenir le RDDR de 0,630.

La seconde différence réside dans les facteurs d'incertitude qui ont été appliqués. L'US EPA retient un facteur 3 pour prendre en compte des différences pharmacodynamiques entre les différentes espèces, un facteur 10 pour prendre en compte la durée de l'étude utilisée et un autre facteur 10 pour prendre en compte les différences de sensibilité au sein de la population humaine. Concernant le facteur d'incertitude, la valeur de l'US EPA est donc la même que celle de l'ATSDR pour une exposition sub-

chronique, la seule différence réside dans le facteur supplémentaire utilisé par l'US EPA pour son extrapolation à une exposition chronique.

Enfin, la VTR de l'OEHHA retient l'hyperplasie bronchique comme effet critique puis calcule une benchmark concentration avant de réaliser un ajustement temporel. L'OEHHA applique ensuite un facteur 3 pour prendre en compte des différences pharmacocinétiques entre les différentes espèces, un facteur 3 pour prendre en compte la durée de l'étude utilisée et un autre facteur 10 pour prendre en compte les différences de sensibilité au sein de la population humaine.

Éléments retenus par les différents organismes pour construire leur VTR pour une exposition chronique au Cr (VI) par inhalation (particulaire).

	US EPA (1998)	OMS CICAD (2013)	OEHHA (2008)
VTR ($\mu\text{g Cr.m}^{-3}$)	0,1	0,02	0,2
Effet critique	LDH dans le BAL	LDH dans le BAL	Hyperplasie bronchique
BMD ($\mu\text{g Cr.m}^{-3}$)	BMD _{10%} = 16	BMD _{10%} = 16	BMD _{5%} = 12,5
RDDR	2,1576	0,630	2,1355
UF _A	3	3	3
UF _S	10	10	3
UF _H	10	10	10

UF : facteur d'incertitude, UF_A : variabilité inter-espèce, UF_S : utilisation d'une étude sub-chronique, UF_H : variabilité inter-individuelle.

Les démarches de l'US EPA, de l'OMS CICAD et de l'OEHHA sont très proches et cohérentes et aboutissent à des valeurs proches. La différence entre ces trois valeurs réside dans le choix de l'effet critique (altération de l'activité de la lactate déshydrogénase ou hyperplasie bronchique), du pourcentage d'effet retenu pour le calcul de la benchmark concentration (5 ou 10 %), dans la valeur du facteur d'extrapolation animal-homme (RDDR) et dans le choix des facteurs d'incertitude retenus et leur valeur associée. Les valeurs développées par l'US EPA et l'OMS CICAD retiennent le critère d'effet le plus sensible. La construction de l'OMS CICAD basée sur les éléments les plus récents apparaît la plus pertinente.

L'INERIS recommande la valeur de l'OMS CICAD pour des expositions chroniques aux composés du chrome (VI) sous forme particulaire.

Cette valeur est établie à partir d'une étude expérimentale de bonne qualité malgré la caractérisation de l'exposition qui est limitée, cette valeur est de qualité moyenne.

Indice de confiance : moyen

*Voie orale***Exposition sub-chronique**➤ **ATSDR**

L'ATSDR propose un MRL de 5.10^{-3} mg Cr.kg⁻¹.j⁻¹ pour une exposition sub-chronique par ingestion aux composés du chrome (VI) (ATSDR, 2012)

Cette valeur a été établie à partir de l'étude du NTP, 2008) qui a exposé des rats pendant 2 ans au dichromate de sodium dihydraté dans l'eau de boisson. Les rats ont été exposés à 0 – 14,3 – 57,3 – 172 – 516 mg.L⁻¹. Au cours de cette étude, des groupes satellites ont été exposés à une seule dose pour une durée d'exposition de 22 jours ou 53 semaines. Une anémie microcytaire hypochrome est observée chez les animaux pour des durées d'exposition sub-chroniques comprises entre 22 jours et 3 et 6 mois. Les effets les plus marqués étant observés à 22 jours, ce sont les résultats obtenus pour cette durée d'exposition qui sont pris en compte. Une benchmark dose BMDL_{2sd} de 0,52 mg Cr.kg⁻¹.j⁻¹ a été établie pour les effets hématologiques (anémie microcytaire hypochrome).

Facteurs d'incertitude : Un facteur global de 100 correspondant à des facteurs 10 pour tenir compte de la variabilité inter-espèce et intra-espèce.

Calcul : $0,52 \text{ mg Cr.kg}^{-1} \times 1/100 = 0,005 \text{ mg Cr.kg}^{-1}.j^{-1} = 5.10^{-3} \text{ mg Cr.kg}^{-1}.j^{-1}$

Indice de confiance : cet organisme ne propose pas d'indice de confiance

➤ **CHOIX DE L'INERIS**

L'INERIS propose de retenir pour une exposition sub-chronique au chrome VI par voie orale la VTR sub-chronique de 5.10^{-3} mg Cr.kg⁻¹.j⁻¹ de ATSDR (2012).

Cette valeur est basée sur une étude expérimentale de 2 ans au cours de laquelle les principaux effets (anémie microcytaire hypochrome) ont été observés à 22 jours d'exposition. Cette étude est de bonne qualité. Une benchmark dose a été calculée et un facteur d'incertitude de 100 pour prendre en compte la variabilité intra- et inter-espèces ont été appliqués. Cette démarche est cohérente et la valeur de l'ATSDR est retenue par l'INERIS.

Cette valeur est retenue par l'INERIS.

Cette valeur est établie à partir d'une étude de bonne qualité chez l'animal pour une exposition sub-chronique.

Indice de confiance élevé.

Exposition chronique➤ **ATSDR**

L'ATSDR propose un MRL de 9.10^{-4} mg Cr.kg⁻¹.j⁻¹ pour une exposition chronique par ingestion aux composés du chrome (VI) (ATSDR, 2012).

Cette valeur a été établie à partir de l'étude du NTP, 2008) qui a exposé des rats et des souris pendant 2 ans au dichromate de sodium dihydraté (Cr (VI)) dans l'eau de boisson. Les rats ont été exposés à 0 – 14,3 – 57,3 – 172 – 516 mg.L⁻¹ de dichromate de sodium soit 0 – 0,38 – 1,4 – 3,1 – 8,7 mg Cr.kg pc⁻¹.j⁻¹. Des Benchmarks Doses ont été calculées pour plusieurs effets critiques (inflammation hépatique chronique chez les rats femelles et hyperplasie diffuse de l'épithélium du duodénum et infiltration histiocytaire au niveau du nodule lymphatique du mésentère chez les souris mâles et hyperplasie diffuse de l'épithélium du duodénum, infiltration histiocytaire au niveau du ganglion lymphatique du mésentère et du foie, altération cytoplasmatique de l'acinus pancréatique chez les souris femelles).

La valeur la plus basse a été retenue pour la construction de la VTR. Il s'agit de la benchmark dose de 0,09 mg Cr.kg⁻¹.j⁻¹ établie pour les effets sur le duodénum (hyperplasie diffuse de l'épithélium) chez la souris femelle.

Facteurs d'incertitude : des facteurs 10 sont appliqués pour tenir compte de la variabilité inter-espèces et intra-espèce (facteur global = 100)

Calcul : 0,09 mg Cr.kg⁻¹.j⁻¹ x 1/100 = 0,0009 mg.kg⁻¹.j⁻¹ = 0,9 µg.kg⁻¹.j⁻¹

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

➤ US EPA

L'US EPA (IRIS) propose une RfD de 3.10⁻³ mg Cr.kg⁻¹.j⁻¹ pour une exposition chronique par voie orale au chrome VI (US EPA(IRIS),1998b).

Cette valeur a été établie à partir d'une étude expérimentale réalisée chez le rat Sprague Dawley (MacKenzie *et al.*, 1958). Les animaux ont été exposés au chrome (VI) (K₂CrO₄) à des doses de 0 à 25 mg.L⁻¹ pendant 1 an dans l'eau de boisson. En raison d'une absence d'effet observé au cours de cette étude, un NOAEL ajusté de 2,4 mg Cr.kg⁻¹.j⁻¹ a été défini pour le chrome (VI) (consommation d'eau par jour estimée à 0,1 L.kg⁻¹.j⁻¹).

Facteurs d'incertitude : Un facteur 10 est appliqué pour l'extrapolation des données expérimentales à l'homme, un facteur 10 pour tenir compte des différences de sensibilité au sein de l'espèce humaine, un facteur 3 pour compenser les extrapolations de durée de l'exposition et un facteur 3 pour tenir compte du temps d'exposition court utilisé.

Calcul : 2,4 mg Cr.kg⁻¹.j⁻¹ x 1/300 x 1/3 = 0,003 mg Cr.kg⁻¹.j⁻¹ = 3 µg Cr.kg⁻¹.j⁻¹

Indice de confiance : l'US EPA attribue un indice faible dans l'étude, la base de données et la valeur construite. L'indice de confiance dans l'étude retenue est faible du fait du peu d'animaux exposés, du nombre restreint de paramètres suivis et de l'absence d'effet toxique à la dose la plus élevée. La confiance dans la base de données est également faible car les études supports sont également de qualité limitée et que la toxicité sur le développement n'est pas bien connue.

➤ OMS CICAD

L'OMS CICAD propose une TDI de 9.10⁻⁴ mg Cr.kg j⁻¹ pour une exposition chronique au chrome (VI) par voie orale (OMS CICAD, 2013).

L'OMS CICAD précise que la construction de cette valeur reprend la construction du MRL de l'ATSDR pour une exposition chronique par voie orale : même étude source (NTP, 2008), même choix d'effet critique (hyperplasie du duodénum), même calcul de benchmark dose et même facteurs d'incertitude.

Facteurs d'incertitude : Un facteur 100 a été retenu correspondant à un facteur 10 pour tenir compte de la variabilité inter-espèces et un facteur 10 pour tenir compte de la variabilité au sein de l'espèce humaine.

Calcul : 0,09 mg Cr.kg⁻¹.j⁻¹ x 1/100 = 0,0009 mg Cr.kg⁻¹.j⁻¹ = 0,9 µg Cr.kg⁻¹.j⁻¹

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

➤ RIVM

Le RIVM propose une TDI provisoire (pTDI) de 5.10⁻³ mg Cr.kg⁻¹.j⁻¹ pour une exposition chronique au chrome (VI) par voie orale (Baars *et al.*, 2001).

Cette valeur a été établie à partir d'une étude expérimentale réalisée chez le rat Sprague Dawley (MacKenzie *et al.*, 1958). Les animaux ont été exposés au chrome (VI) (K₂CrO₄) à des doses de 0 à 25 mg.L⁻¹ pendant 1 an dans l'eau de boisson. Un NOAEL de 2,4 mg Cr.kg⁻¹.j⁻¹ a été défini pour le chrome (VI).

Facteurs d'incertitude : Un facteur 10 est appliqué pour l'extrapolation des données expérimentales à l'homme, un facteur 10 pour tenir compte des différences de sensibilité au sein de l'espèce humaine et un facteur 5 pour la faible durée d'exposition.

Calcul : $2,4 \text{ mg Cr.kg}^{-1}.\text{j}^{-1} \times 1 / 500 = 5.10^{-3} \text{ mg Cr.kg}^{-1}.\text{j}^{-1} = 5 \text{ } \mu\text{g Cr.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$

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

➤ **OEHHA**

L'OEHHA propose un REL de $2.10^{-2} \text{ mg Cr.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour une exposition chronique au chrome (VI) soluble (sauf CrO_3) par voie orale (OEHHA, 2008).

Cette valeur est issue de la même étude expérimentale que celle utilisée par l'US EPA pour calculer sa RfD (MacKenzie *et al.*, 1958). Des rats ont été exposés au chrome (VI) dans l'eau de boisson durant 1 an. Aucun effet n'a été noté quelle que soit la dose. Un NOAEL de $2,4 \text{ mg Cr.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (converti à partir de la dose de 25 mg.L^{-1}) a été établi ($25 \text{ mg.L}^{-1} \times 0,035 \text{ L.j}^{-1} \times 1/0,35 \text{ kg}$).

Facteurs d'incertitude : Un facteur 10 est appliqué pour l'extrapolation des données à l'homme et un facteur 10 pour tenir compte des différences de sensibilité au sein de l'espèce humaine.

Calcul : $2,4 \text{ mg Cr.kg}^{-1}.\text{j}^{-1} \times 1/100 = 0,02 \text{ mg Cr.m}^{-3}$

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

➤ **US EPA**

L'US EPA propose une valeur projet de RfD de $9.10^{-4} \text{ mg Cr.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour une exposition chronique par ingestion aux composés du chrome (VI) (US EPA, 2010).

La construction de cette valeur suit en tout point celle de l'ATSDR pour une exposition chronique par voie orale : même étude source, même choix d'effet critique, même calcul de benchmark dose et même facteurs d'incertitude.

Facteurs d'incertitude : des facteurs 10 sont appliqués pour tenir compte de la variabilité inter-espèces et intra-espèce (facteur global = 100)

Calcul : $0,09 \text{ mg Cr.kg}^{-1}.\text{j}^{-1} \times 1/100 = 0,0009 \text{ mg Cr.kg}^{-1}.\text{j}^{-1} = 0,9 \text{ } \mu\text{g Cr.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$

➤ **CHOIX DE L'INERIS**

L'INERIS propose de retenir pour une exposition chronique au chrome (VI) par voie orale la VTR chronique de $9.10^{-4} \text{ mg Cr.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ de ATSDR, 2012 et OMS CICAD (2013).

Cinq organismes proposent des VTR pour des expositions chroniques par voie orale aux composés du chrome VI : ATSDR (2012), US EPA (1998), OMS CICAD (2013), RIVM (2001) et l'OEHHA (2008). L'US EPA (2010) propose par ailleurs une valeur en projet, reprenant la construction de l'ATSDR (2012), en se basant sur le projet de 2008 ; cette valeur n'étant pas finalisée, elle n'est pas intégrée dans le présent choix.

Les valeurs proposées par l'US EPA (1998), le RIVM et l'OEHHA sont basées sur la même étude source (MacKenzie *et al.*, 1958). Cette étude ancienne est de qualité limitée par le nombre restreint d'animaux exposés, de paramètres étudiés et par l'absence d'effet toxique à la dose la plus élevée testée. La construction de la VTR repose ensuite sur les mêmes critères d'effets et doses critiques. Le RIVM considère sa valeur comme provisoire, elle n'est donc pas retenue. La différence entre l'US EPA et l'OEHHA réside dans le choix des facteurs d'incertitude qui sont appliqués. L'US EPA choisit d'appliquer un facteur 10 pour l'extrapolation des données de l'animal à l'homme, un facteur 10 pour tenir compte des différences de sensibilité au sein de l'espèce humaine, un facteur 3 pour compenser les extrapolations de durée de l'exposition et un facteur supplémentaire 3 pour tenir compte du temps court d'exposition. Pour sa part, l'OEHHA retient un facteur 3 pour l'extrapolation

des données expérimentales à l'homme, un facteur 10 pour tenir compte de la variabilité au sein de population humaine. Ce qui conduit à un facteur d'incertitude de 900 pour US EPA et de 30 pour l'OEHHA, le premier nous paraît surestimé et le second sous-estimé.

Enfin, l'ATSDR et l'OMS CICAD proposent une VTR sur la base d'une étude de 2 ans chez le rat et la souris (NTP, 2008). Cette étude récente est de bonne qualité. Un calcul de benchmark dose a ensuite été effectué sur la base de l'hyperplasie au niveau du duodénum. Un facteur d'incertitude de 100 pour tenir compte de la variabilité inter- et intra-espèce est appliqué. La construction de cette VTR est cohérente et justifiée.

L'INERIS recommande la valeur construite par l'ATSDR, 2012 et reprise par l'OMS CICAD, 2013 et par l'ANSES, 2012. Le projet de nouvelle valeur de l'US EPA, retenant la même valeur que l'ATSDR, 2012, mais non retenu dans ce choix du fait de son statut de projet, vient en soutien de ce choix.

La valeur de l'ATSDR et celle de l'OMS CICAD sont identiques, elles sont construites à partir d'une étude expérimentale et sont retenues par l'ANSES et l'INERIS.

Cette valeur s'appuie une étude expérimentale relativement récente et est de bonne qualité ; elle est soutenue par le projet de mise à jour de la valeur par l'US EPA.

Indice de confiance élevé

6.2.2 VTR sans seuil

Inhalation

Exposition chronique

➤ US EPA

L'US EPA (IRIS) propose un ERU_i de $1,2 \cdot 10^{-2}$ ($\mu\text{g Cr}\cdot\text{m}^{-3}$)⁻¹ pour une exposition chronique au chrome VI par inhalation (US EPA(IRIS),1998b)

Cette valeur est établie à partir d'une étude épidémiologique portant sur 332 salariés exposés de 1931-1951 jusqu'en 1974. En 1974, plus de la moitié de la cohorte était décédée. La mort par cancer pulmonaire représentait 63,6 %, 62,5 % et 58,3 % des causes de décès pour des individus employés respectivement depuis 1931-1932, 1933-1934 et 1935-1937 (Mancuso, 1975). Dans cette étude, la mort par cancer pulmonaire est corrélée avec l'exposition aux dérivés solubles du chrome (VI), aux dérivés insolubles du chrome (III) et au chrome total. Une extrapolation des données par un modèle multi-étape a permis de déterminer un ERU_i de $1,2 \cdot 10^{-2}$ ($\mu\text{g cr}\cdot\text{m}^{-3}$)⁻¹ ce qui correspond à une concentration de $8 \cdot 10^{-4}$ $\mu\text{g Cr}\cdot\text{m}^{-3}$ pour un niveau de risque de 10^{-5} et à une concentration de $8 \cdot 10^{-5}$ $\mu\text{g Cr}\cdot\text{m}^{-3}$ pour un niveau de risque de 10^{-6} .

➤ OMS

L'OMS propose un ERU_i de $4 \cdot 10^{-2}$ ($\mu\text{g Cr}\cdot\text{m}^{-3}$)⁻¹ pour une exposition chronique au chrome VI par inhalation (OMS, 2000).

Cette valeur a été établie à partir de plusieurs études épidémiologiques (Hayes *et al.*, 1979 ; Langard *et al.*, 1980 ; Langard *et al.*, 1990). Dans ces études, l'effet retenu est la survenue de cancer pulmonaire. De ces différentes études, plusieurs estimations du risque sont rapportées, allant de $1,1 \cdot 10^{-2}$ à $1,3 \cdot 10^{-1}$. Finalement, c'est la moyenne géométrique de ces valeurs qui est retenue. La concentration de chrome de $25 \cdot 10^{-2}$ $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ est associée à un excès de risque de 10^{-5} et celle de $25 \cdot 10^{-3}$ $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ est associée à un excès de risque de 10^{-6} .

➤ **OMS CICAD**

L'OMS CICAD propose une ERU_i de 4.10^{-2} ($\mu\text{g Cr.m}^{-3}$)⁻¹ pour une exposition chronique au chrome VI par inhalation (OMS CICAD 2013).

Cette valeur a été établie sur la base des données issues d'une cohorte de salariés d'une usine de production de chrome (Gibb *et al.*, 2000). L'exposition cumulée au trioxyde de Cr (VI) de chaque individu de la cohorte a été estimée notamment par l'utilisation des nombreuses mesures réalisées au sein de l'usine. L'exposition au chrome (VI) est corrélée à l'augmentation du risque de cancer pulmonaire. Un modèle de régression linéaire de Poisson a été utilisé pour estimer l'excès de risque de cancer des poumons associé à une exposition professionnelle au trioxyde de Cr (VI) (Park *et al.*, 2004), en retenant l'hypothèse d'une exposition cumulée et constante entre 20 et 65 ans, soit jusqu'à 45 ans d'exposition (8 h/j, 5 j/sem, et 52 sem/an). Une extrapolation linéaire du scénario a été réalisée par l'OMS CICAD pour tenir compte de l'exposition environnementale correspondant à une exposition continue de la naissance jusqu'à 70 ans (Tableau 2).

Tableau 2 : Risque de cancer du poumon prédit pour une exposition au Cr (VI)

Concentration en Cr (VI) ($\mu\text{g.m}^{-3}$)	Risque cumulé vie entière de cancer des poumons attribuable au Cr (VI)	
	Exposition professionnelle	Exposition environnementale
1	6.10^{-3}	4.10^{-2}
0,1	6.10^{-4}	4.10^{-3}
0,01	6.10^{-5}	4.10^{-4}
0,001	6.10^{-6}	4.10^{-5}

La valeur retenue correspond à la concentration de $1 \mu\text{g.m}^{-3}$ de Cr associée à un excès de risque de 4.10^{-2} pour une exposition environnementale.

➤ **RIVM**

Le RIVM propose un CR_{inhal} de $2,5.10^{-6}$ mg Cr.m⁻³ soit $2,5.10^{-3}$ $\mu\text{g Cr.m}^{-3}$ pour une exposition au chrome (VI) par inhalation (Baars *et al.*, 2001).

Cette valeur correspond à un excès de risque cancérigène de 1.10^{-4} . Elle a été établie à partir d'un risque vie entière de 4.10^{-2} ($\mu\text{g.m}^{-3}$)⁻¹ pour une exposition à $1 \mu\text{g.m}^{-3}$, calculé à partir des études épidémiologiques réalisées chez des travailleurs (Slooff, 1990⁴ ; OMS, 1994).

➤ **Santé Canada**

Santé Canada propose un ERU_i de $10,9$ (mg Cr (total).m⁻³)⁻¹ soit $10,9.10^{-3}$ ($\mu\text{g Cr (total).m}^{-3}$)⁻¹ pour une exposition au chrome total et un ERU_i de $75,8$ (mg Cr (VI).m⁻³)⁻¹ soit $7,58.10^{-2}$ ($\mu\text{g Cr (VI).m}^{-3}$)⁻¹ pour une exposition au chrome (VI) par inhalation (Santé Canada, 1996).

Ces valeurs ont été établies à partir d'une étude épidémiologique portant sur 332 salariés (Mancuso, 1975). Dans cette étude, la mort par cancer pulmonaire est corrélée avec l'exposition aux dérivés solubles du chrome (VI). A partir de la courbe dose-réponse expérimentale, la dose causant une augmentation de 5 % de l'incidence des tumeurs a été estimée à $4,6 \mu\text{g.m}^{-3}$ pour le chrome total. Une

⁴ L'étude de Slooff *et al.*, (1990) n'étant pas disponible, les détails de l'étude n'ont pas été présentés dans le présent document.

étude plus ancienne au sein de la même usine a montré que la proportion de chrome (III) par rapport au chrome (VI) était de 6:1 (Bourne et Yee, 1950). Par conséquent, les concentrations en chrome (VI) peuvent être estimées à 1/7 des concentrations totales en chrome. Ceci a conduit à une $CT_{0,05}$ de $0,66 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ($4,6 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3} / 7$) pour le chrome (VI). $ERU_i = 0,05 / CT_{0,05} = 0,05 / 0,66 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$.

➤ **OEHHA**

L'OEHHA propose un ERU_i de $1,5 \cdot 10^{-1} (\mu\text{g Cr}\cdot\text{m}^{-3})^{-1}$ pour une exposition au chrome VI par inhalation (OEHHA, 2011).

Cette valeur a été calculée à partir de l'étude épidémiologique de Mancuso, 1975 (voir ci-dessus). Un modèle multiétape linéarisé a été utilisé pour calculer le risque cancérigène.

➤ **CHOIX DE L'INERIS**

L'INERIS propose de retenir pour une exposition chronique aux composés du chrome (VI) par inhalation la VTR chronique de $4 \cdot 10^{-2} (\mu\text{g Cr}\cdot\text{m}^{-3})^{-1}$ de OMS CICAD (2013).

Six organismes proposent des VTR, US EPA (1998), OMS (2000), OMS CICAD (2013), RIVM (2001), Santé Canada (2010), OEHHA (2011). L'ANSES a réalisé un choix de VTR (2015) et retient la proposition de l'OMS CICAD.

La VTR de l'OMS CICAD est basée sur les données d'une seule étude épidémiologique de Gibb *et al.* (2000) correspondant à une nouvelle analyse d'une ancienne cohorte (Hayes *et al.*, 1979). Celle-ci utilise une cohorte d'une taille recevable et pour laquelle les données métrologiques sont disponibles. Cette étude est de bonne qualité. Une valeur identique avait précédemment été calculée par l'OMS (2000) à partir de 3 études (Hayes *et al.*, 1979 ; Langard *et al.*, 1980 ; Langard *et al.*, 1990) dont la première analyse de la cohorte reprise par Gibb *et al.* (2000). Les VTR de l'US EPA, l'OEHHA et Santé Canada sont quant à elles basées sur une seule et même étude de Mancuso, 1975), et la VTR de l'US EPA est calculée à partir de l'exposition en chrome. Le RIVM propose également une VTR calculée à partir de plusieurs études mais ces dernières sont plus anciennes que celles sur lesquelles se basent l'OMS et l'OMS CICAD. L'ANSES a réalisé un choix de VTR et retient la valeur construite par l'OMS CICAD pour le travailleur pour une exposition discontinue. Cette approche n'est pas adaptée pour la construction d'une VTR, l'INERIS propose de retenir la valeur de l'OMS CICAD extrapolée pour des expositions environnementales de type continu.

L'INERIS propose donc de retenir la valeur de l'OMS CICAD, qui est basée sur les analyses les plus récentes.

Indice de confiance : moyen

Voie orale

Exposition chronique

➤ **US EPA**

L'US EPA (IRIS) propose un projet de valeur ERU_o de $0,5 (\text{mg Cr}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1})^{-1}$ (US EPA, 2010).

Cette valeur est basée sur l'étude de cancérogenèse du NTP, (2008) au cours de laquelle des rats et des souris mâles et femelles ont été exposés à différentes concentrations de dichromate de sodium. Une augmentation de l'incidence des tumeurs de l'intestin grêle est rapportée chez les mâles et les femelles et est présentée dans le tableau 1. A partir de ces données, une approche par BMD a été menée pour le calcul de la pente puis une dose équivalente chez l'homme a été calculée. Un modèle à

deux étapes a été utilisé et la pente de la courbe a été calculée de $0,09 \text{ (mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1})^{-1}$ pour les mâles et de $0,10 \text{ (mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1})^{-1}$ pour les femelles. Une pente équivalente a ensuite été calculée en prenant comme poids corporel 50 et 53 g respectivement pour les mâles et les femelles et de 70 kg pour les humains soit une pente de la courbe de $0,5 \text{ (mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1})^{-1}$ pour les mâles et de $0,6 \text{ (mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1})^{-1}$ pour les femelles. Le modèle présentant une meilleure corrélation pour les mâles que pour les femelles, la valeur de $0,5 \text{ (mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1})^{-1}$ est donc celle retenue.

➤ **OEHHA**

L'OEHHA propose un ERU_o de $0,5 \text{ (mg Cr.kg}^{-1}.\text{j}^{-1})^{-1}$ pour une exposition chronique au chrome VI par voie orale (OEHHA, 2011).

La valeur est basée sur la même étude du NTP (2008) qui a montré une augmentation statistiquement significative des tumeurs avec une relation dose-effet chez les souris et les rats. Les résultats montrent une incidence des tumeurs plus importante chez les souris que chez les rats. Dans une démarche protectrice, l'espèce la plus sensible a été retenue pour l'élaboration de la valeur. La relation dose-réponse a été ajustée en tenant compte des durées de vie des animaux. Un modèle multiétapes a été utilisé à partir des données de l'incidence combinée des carcinomes et des adénomes de l'intestin grêle de manière indépendante pour les souris mâles et femelles. Le modèle a permis de calculer la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la dose maximale estimée pouvant induire un excès de risque de 10 % ($1,2 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour les mâles et de $1,03 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour les femelles). Une valeur équivalente pour l'homme a ensuite été calculée en prenant comme poids corporel 50 et 52 g respectivement pour les mâles et les femelles et 70 kg pour les humains soit une pente de la courbe de $0,5 \text{ (mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1})^{-1}$ pour les mâles et de $0,59 \text{ (mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1})^{-1}$ pour les femelles. Du fait d'une meilleure corrélation des données chez le mâle, ce sont ces dernières qui ont été retenues. L'ERU_o dérivé est de $0,5 \text{ (mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1})^{-1}$.

➤ **CHOIX DE L'INERIS**

L'INERIS propose de retenir pour une exposition chronique au chrome (VI) par voie orale la VTR chronique de $0,5 \text{ (mg Cr.kg}^{-1}.\text{j}^{-1})^{-1}$ de OEHHA (2011).

Un seul organisme l'OEHHA propose une valeur (2011). Cette valeur est basée sur une l'étude du NTP (2008). Des adénomes et carcinomes de l'intestin grêle ont été observés chez les rats et souris mâles et femelles. Les résultats obtenus pour l'espèce la plus sensibles ont servi pour le calcul de la VTR. Un modèle multiétapes a été utilisé pour le calcul d'une dose équivalente pour l'homme.

Même si le mécanisme de genèse de ces tumeurs n'est pas clairement établi et par prudence, **l'ANSES et l'INERIS retiennent cette valeur de l'OEHHA.**

L'US EPA a obtenu une valeur identique par une approche un peu différente à partir de la même étude, cette valeur est actuellement toujours à l'état de projet.

Indice de confiance : moyen

7 BIBLIOGRAPHIE

- ANSES** (2012) - AVIS de l'ANSES relatif à l'évaluation des risques sanitaires liés aux dépassements de la limite de qualité du chrome dans les eaux destinées à la consommation humaine. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Maisons-Alfort. <https://www.anses.fr/fr/system/files/EAU2011sa0127.pdf>
- ANSES** (2015) - AVIS révisé de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à « la pollution chimique de l'air des enceintes de transports ferroviaires souterrains et les risques sanitaires associés chez les travailleurs ». Rapport d'expertise collective. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Maisons-Alfort. <https://www.anses.fr/fr/system/files/AIR2011sa0265Ra.pdf>
- ANSES** (2016) - Etude de l'Alimentation Totale infantile (EATi). Exposition alimentaire des enfants de moins 3 ans à certaines substances TOME 2 – Partie 2 : Composés inorganiques. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Maisons-Alfort. <https://www.anses.fr/fr/system/files/ERCA2010SA0317Ra-Tome2-Part2.pdf>
- ATSDR** (1998) - Toxicological profile for chromium (Update). US Department of Health and Human Services. Public Health Service. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Atlanta, Georgia, USA. <http://www.atsdr.cdc.gov/toxpro2.html>.
- ATSDR** (2012) - Toxicological profile for chromium. US Department of Health and Human Services. Public Health Service. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Atlanta, Georgia, USA. <http://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp.asp?id=62&tid=17>.
- Baars A.J., Theelen R.M.C., Janssen P.J.C.M., Hesse J.M., van Apeldoorn M.E., Meijerink M.C.M., Verdam L. and Zeilmaker M.J.** (2001) - Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels. RIVM, Rijksinstituut voor volksgezondheid en milieu. report 711 701 025. <http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/711701025.pdf>
- Bourne H.G., Jr. and Yee H.T.** (1950) - Occupational cancer in a chromate plant. An environmental appraisal. *Ind Med Surg*, **19**, 12, 563-567.
- Derelanko M.J., Rinehart W.E., Hilaski R.J., Thompson R.B. and Loser E.** (1999) - Thirteen-week subchronic rat inhalation toxicity study with a recovery phase of trivalent chromium compounds, chromic oxide, and basic chromium sulfate. *Toxicol Sci*, **52**, 2, 278-288.
- EFSA** (2014) - Scientific Opinion on Dietary Reference Values for chromium. European Food Safety Authority. <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2014.3845>
- Gibb H.J., Lees P.S.J., Pinsky P.F. and Rooney B.C.** (2000) - Lung cancer among workers in chromium chemical production. *Am J Ind Med*, **38**, 2, 115-126.
- Gibb H.J., Lees P.S.J., Wang J. and Grace O'Leary K.** (2015) - Extended followup of a cohort of chromium production workers. *American journal of industrial medicine*, **58**, 8, 905-913.
- Glaser U., Hochrainer D. and Steinhoff D.** (1990) - Investigation of irritating properties of inhaled CrVI with possible influence on its carcinogenic action, 2. *Environ Hyg*, **2**, 235-245.
- Hayes R.B., Lilienfeld A.M. and Snell L.M.** (1979) - Mortality in chromium chemical production workers : a retrospective study. *Int J Epidemiol*, **8**, 365-374.
- IARC** (1990) - Chromium, Nickel and Welding. International Agency for Research on Cancer. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol49/mono49.pdf>
- IARC** (2012) - Arsenic, Metals, Fibres, and Dusts. International Agency for Research on Cancer. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100C/mono100C-9.pdf>.
- Ivankovic S. and Preussman R.** (1975) - Absence of toxic and carcinogenic effects after administration of high doses of chromic oxide pigment in subacute and long-term feeding experiments in rats. *Food Cosmet Toxicol*, **13**, 3, 347-351.
- Langard S., Andersen A. and Gylseth B.** (1980) - Incidence of cancer among ferrochromium and ferrosilicon workers. *Br J Ind Med*, **37**, 114-120.

- Langard S., Andersen A. and Ravnstad J.** (1990) - Incidence of cancer among ferrochromium and ferrosilicon workers an extended observation period. *Br J Ind Med*, **47**, 14 -19.
- Lindberg E. and Hedenstierna G.** (1983) - Chrome plating: symptoms, findings in the upper airways, and effects on lung function. *Arch Environ Health*, **6**, 367-374.
- Mackenzie R.D., Byerrum R.U. and Decvker C.F.** (1958) - Chronic toxicity studies II. Hexavalent and trivalent chromium administered in drinking water to rats. *Arch Ind Health*, **18**, 232-234.
- Malsch P.A., Proctor D.M. and Finley B.L.** (1994) - Estimation of a chromium inhalation reference concentration using the benchmark dose method: a case study. *Regul Toxicol Pharmacol*, **20**, 1 Pt 1, 58-82.
- Mancuso T.F. and Huepper W.C.** (1951) - Occupational cancer and other health hazards in a chromate plant: A medical appraisal. I: Lung cancer in chromate workers. *Ind Med Surg*, **20**, 358-363.
- Mancuso T.F.** (1975) Considerations of chromium as an industrial carcinogen. *In: International Conference on Heavy Metals in the Environment*, Toronto, Canada, T. C. Hutchinson Eds, 343-356.
- NTP** (2008) - NTP technical report on the toxicity and carcinogenesis studies of sodium dichromate dihydrate (CAS No. 7789-12-0) in F344/N rats and B6C3F1 mice (drinking water). National Toxicology program. Washington, DC. <https://ntp.niehs.nih.gov/go/tr546>
- NTP** (2010) - NTP technical report on the toxicity and carcinogenesis studies of chromium picolinate monohydrate (CAS No. 27882-76-4) in F344/N rats and B6C3F1 mice (feed studies). National Toxicology program. Washington, DC. https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt_rpts/tr556.pdf
- OEHHA** (2008) - Air toxicology and Epidemiology - All OEHHA Acute and Chronic Reference Exposure Levels as on decembre 18, 2008. Office of Environmental Halth Hazard Assessment. <https://oehha.ca.gov/media/downloads/cnrn/appendix20bfinalwithnickel.pdf>.
- OEHHA** (2011) - Public Health Goal for Chemicals in drinking water - Hexavalent Chromium (Cr VI). <https://oehha.ca.gov/media/downloads/water/public-health-goal/cr6phg072911.pdf>
- OMS** (1994) - Updating and revision of the air quality guidelines for Europe. Report of the WHO Working Group on Inorganic. Air Polluants, publication nr. Copenhagen, Denmark.
- OMS** (2000) - Air Quality Guidelines for Europe. <http://www.euro.who.int/en/health-topics/environment-and-health/air-quality/publications/pre2009/who-air-quality-guidelines-for-europe,-2nd-edition,-2000-cd-rom-version>.
- OMS CICAD** (2013) - Concise International Chemical Assessment Document 78 - Inorganic Chromium (VI) Compounds. World Health Organization. Geneva. http://www.inchem.org/documents/cicads/cicads/cicad_78.pdf
- Park R.M., Bena J.F., Stayner L.T., Smith R.J., Gibb H.J. and Lees P.S.** (2004) - Hexavalent chromium and lung cancer in the chromate industry: a quantitative risk assessment. *Risk Analysis: An International Journal*, **24**, 5, 1099-1108.
- RIVM** (2001) - Re-evaluation of human toxicological maximum permissible risk levels. National Institute of Public Health and the Environment. Bilthoven. <http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/711701025.pdf>
- Santé Canada** (1996) - Concentrations/Doses journalières admissibles et concentrations/doses tumorigènes des substances d'intéret prioritaire calculées en focation de critères sanitaires. Mission des Approvisionnement et services - Canada. Ottawa. 23
- Santé Canada** (2010) - Health Canada toxicological Reference Values (TRVs) and Chemical Specific Factors, Version 2.0.
- Schroeder H., Balassa J.J. and Vinton W.H.** (1965) - Chromium Cadmium and Lead in Rats - Effects on Life Span Tumors and Tissue Levels. *J Nutr*, **86**, 1, 51-&.
- Slooff W.** (1990) - Integrated criteria document chromium.
- US EPA** (1989) - Interim methods for Derivation of Inhalation Reference Concentrations and Application of Inhalation Dosimetry. EPA/600/8-90/066F. US Environmental Protection Agency. Washington. <https://www.epa.gov/risk/methods-derivation-inhalation-reference-concentrations-and-application-inhalation-dosimetry>

US EPA (1994) - Methods for Derivation of Inhalation Reference Concentrations and Application of Inhalation Dosimetry. EPA/600/8-90/066F. US Environmental Protection Agency. Washington. <https://www.epa.gov/risk/methods-derivation-inhalation-reference-concentrations-and-application-inhalation-dosimetry>

US EPA (1998a) - Toxicological Review of hexavalent chromium. US Environmental Protection Agency. Washington. http://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/toxreviews/0144tr.pdf.

US EPA (1998b) - Toxicological Review of trivalent Chromium. US Environmental Protection Agency. Washington. http://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/toxreviews/0028tr.pdf.

US EPA (2010) - Toxicological review for hexavalent chromium - Draft. US Environmental Protection Agency. Washington. <http://www.epa.gov/iris/toxreviews/0144tr.pdf>. EPA/635/R-10/004A. 195

US EPA (IRIS) (1998a) - Chrome III, insolubles salts. U.S. Environmental Protection Agency - Integrated Risk Information System - Carcinogenicity Assessment for lifetime exposure. https://cfpub.epa.gov/ncea/iris2/chemicalLanding.cfm?substance_nمبر=28.

US EPA (IRIS) (1998b) - Chrome VI U.S. Environmental Protection Agency - Integrated Risk Information System - Carcinogenicity Assessment for lifetime exposure. https://cfpub.epa.gov/ncea/iris2/chemicalLanding.cfm?substance_nمبر=144.