

# **Revue toxicologique de l'encadrement réglementaire de l'industrie du nickel pour le volet air ambiant**

## **Sommaire exécutif scientifique**

Décembre 2018

Déposé à :

Monsieur Richard Masse  
Directeur général du développement des industries  
Ministère de l'Économie, de la science et de l'innovation  
710, place D'Youville, 9e étage  
Québec (Québec) G1R 4Y4

Monsieur François Houde  
Directeur général  
Ministère l'Environnement et de la Lutte contre les changements climatiques  
675, boul. René-Lévesque Est, 7e étage  
Québec (Québec) G1R 5V7

**Responsable scientifique**

Michèle Bouchard, PhD  
Professeure titulaire et directrice

**Membres de l'équipe de rédaction**

Jonathan Côté, MSc  
Agent de recherche

Denis Dieme, PhD  
Agent de recherche

Michèle Bouchard, PhD  
Professeure titulaire et directrice

Département de santé environnementale et santé au travail  
École de santé publique  
Université de Montréal  
C.P. 6128, Succursale Centre-Ville  
Montréal, Québec, H3C 3J7

À la demande du Ministère de l'Économie, de la science et de l'innovation (MESI) et du Ministère de l'Environnement et de la Lutte contre les changements climatiques (MELCC) du Québec, une revue des principales données toxicologiques et épidémiologiques et des méthodes ayant servi, à différents organismes ciblés, à dériver une norme ou un critère de qualité de l'air ambiant (valeurs guides) pour le nickel et ses composés a été réalisée.

Le nickel est un métal de transition qui se retrouve sous plusieurs formes dans l'environnement. En toxicologie, les formes les plus étudiées sont le nickel métallique (Ni), le sulfate de nickel ( $\text{NiSO}_4$ ) soluble, le sous-sulfure de nickel ( $\text{Ni}_3\text{S}_2$ ) partiellement soluble et l'oxyde de nickel (NiO) insoluble. Les formes sous-sulfure de nickel et oxyde de nickel en particulier ont montré un potentiel cancérigène chez l'animal. Toutefois, l'effet critique identifié dans les études toxicologiques est l'inflammation pulmonaire. Les normes et valeurs guides dans l'air ambiant proposées par la plupart des organismes sont donc basées sur ces effets pulmonaires critiques.

L'analyse des normes et des valeurs guides dans l'air ambiant établies par différents organismes dans différents pays ou différentes juridictions a montré que la norme actuelle du nickel et ses composés dans l'air ambiant au **Québec de  $0,014 \mu\text{g}/\text{m}^3$  ( $14 \text{ ng}/\text{m}^3$ ) pour une période de 24 heures est plus sévère** que les normes ou valeurs guides recommandées par la plupart des autres organismes et pays.

La norme actuelle du Québec est par ailleurs basée sur une étude d'immunotoxicité aiguë chez la souris (Graham et al. 1978) alors que **la plupart des organismes ont sélectionné** comme base les études de toxicité chronique (incluant la cancérigénicité) réalisées par le **National Toxicology Program (NTP, 1996a, b, c)** pour l'établissement d'une valeur limite ou guide dans l'air ambiant. Le NTP est un organisme reconnu mondialement pour des études sur la toxicité chronique et la cancérigénicité, menées selon les recommandations de l'OCDE 452 (« guidelines ») érigées par l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE, en anglais « Organisation for Economic Co-operation and Development » ou OECD) (OCDE 2018).

Les valeurs limites ou guides disponibles s'appliquent la plupart du temps au **nickel et ses composés, et donc au nickel total**, sauf dans le cas de la Californie (OEHHA 2012) qui a établi un REL chronique pour le nickel et ses composés autres que l'oxyde de nickel, d'une part, et pour l'oxyde de nickel seulement, d'autre part.

Les valeurs établies concernent toutes la mesure des concentrations dans les **PM10 et donc des particules respirables** (celles pouvant atteindre le poumon profond). L'Ontario a par contre également dérivé un « Ambient Air Quality Criteria » (AAQC) pour les matières particulaires totales en suspension (TSPM), et donc les particules inhalables pouvant se déposer dans le nez et la bouche, sur la base des mêmes études et de la même approche que celles utilisées pour dériver un AAQC dans la fraction particulaire PM10.

Par ailleurs, la plupart des pays se basent sur une valeur **moyenne annuelle** de nickel et ses composés. Pour les pays de l'Europe comme la **France**, et pour la **Norvège**, ils utilisent la valeur limite **moyenne annuelle** proposée par l'Union européenne de  $0,020 \mu\text{g}/\text{m}^3$  ou  $20 \text{ ng}/\text{m}^3$  (CSTEE 2001). L'Ontario a aussi retenu la valeur limite de l'Union européenne comme AAQC en **moyenne annuelle**. Néanmoins, en plus d'un **REL chronique** exprimé en **moyenne annuelle**, le gouvernement californien (OEHHA 2012)

a proposé une valeur pour une exposition de **1 heure (aREL) et 8 heures (REL 8 h)**. Le **MELCC** (anciennement MDDELCC) s'est d'ailleurs appuyé sur la valeur et la démarche proposée pour dériver le aREL de l'OEHHA pour une exposition 1 heure afin d'établir la norme actuelle sur une période de **24 heures**. Outre le MELCC, l'**Ontario** a proposé une valeur sur **24 heures en plus** d'une valeur moyenne annuelle, qui correspond à leur **moyenne annuelle à laquelle un facteur de conversion de 5 a été appliqué**.

L'Australie n'a pas de valeur pour l'air ambiant établie au niveau national, mais certains départements ont leur propre valeur guide. Notamment, l'Australie de l'Ouest se base sur la valeur moyenne annuelle de 3 ng/m<sup>3</sup> à éviter de dépasser, dérivée du risque de cancer calculé par l'OMS (2000) à partir des données de cancer du poumon chez les travailleurs de raffinerie de l'époque (concentration de 2,5 ng/m<sup>3</sup> associée à une chance sur 1 000 000 de développer un cancer du poumon).

Mise à part cette dernière valeur moyenne annuelle pour l'Australie de l'Ouest, tel que mentionné précédemment, les **études de référence pour dériver une valeur limite ou guide** dans l'air ambiant, **en moyenne annuelle**, sont celles du **NTP (1996a, b, c)**. En particulier, c'est l'étude de toxicité chronique sur le **sulfate de nickel du NTP (1996c)**, chez des rats et des souris exposés par inhalation, qui a été **retenue par l'OEHHA du gouvernement californien, l'Union européenne et donc indirectement la France, la Norvège et l'Ontario** pour l'établissement d'une valeur de référence dans l'air **pour le nickel et ses composés** (autres que l'oxyde de nickel dans le cas de la Californie (OEHHA 2012)). La Californie a par ailleurs retenu l'étude du NTP (1996a) sur l'oxyde de nickel pour dériver son REL chronique pour ce composé. Ces études du NTP ont été réalisées chez deux espèces, des deux sexes et, comme mentionné précédemment, le protocole suit les recommandations de l'OCDE 452.

Les évaluations de l'OEHHA (2012) du gouvernement californien et de l'Union européenne pour la toxicité chronique se basent sur les effets non cancérogènes du nickel observés dans les études du NTP et en particulier sur la toxicité pulmonaire (inflammation active chronique, bronchiolisation, hyperplasie des macrophages pulmonaires). Ces organismes ainsi que plusieurs juridictions indiquent par contre que les valeurs moyennes annuelles établies sur la base de la toxicité chronique devraient également protéger contre les effets cancérogènes. En outre, l'Union européenne et l'Ontario soulignent qu'une valeur limite basée sur la toxicité pulmonaire du sulfate de nickel devrait également être protecteur des effets pulmonaires associés aux autres formes de nickel. L'OEHHA (2012) mentionne quant à lui qu'une concentration de référence dérivée à partir de l'étude chronique du NTP sur le sulfate de nickel peut être utilisée pour tous les composés de nickel autres que les oxydes de nickel. Une valeur guide séparée a été dérivée par l'OEHHA pour prévenir la toxicité chronique de l'oxyde de nickel; toutefois, cette valeur est plus élevée que celle dérivée par cet organisme pour le nickel et ses composés autres que les oxydes de nickel. Ceci indique qu'une valeur limite basée sur les données de toxicité pulmonaire du sulfate de nickel serait appropriée pour prévenir les effets pulmonaires de tous les composés du nickel. L'utilisation des données de toxicité pulmonaire du sulfate de nickel est également soutenue par certains organismes (comme l'Ontario et l'Union européenne) par le fait que le sulfate de nickel représente une majeure partie des formes de nickel total dans l'air ambiant. Plus précisément, d'une part, en Ontario, les résultats de la spéciation des particules dans l'air ambiant indiquent que les deux formes principales retrouvées sont le sulfate de nickel et l'oxyde de nickel. D'autre part, au niveau de l'Union européenne et de son comité CSTEE (2001), il est indiqué que de nombreuses mesures de spéciation

du nickel dans l'air ambiant effectuées en Allemagne sur plusieurs sites montrent que le nickel soluble représente approximativement 50% de la composition totale des espèces de nickel dans l'air ambiant en milieu urbain (Feuchtjohann et al., 2000).

L'OEHHA (2012) a également retenu l'étude du NTP (1996c) pour l'établissement d'un REL 8 heures, mais en utilisant la toxicité pulmonaire observée à 13 semaines pendant l'étude chronique de deux ans. Pour l'établissement d'un aREL pour une période de 1 heure, l'OEHHA a par contre utilisé l'étude d'immunotoxicité de Graham et al. (1978), considérant qu'il s'agit d'une étude d'exposition aiguë de 2 heures chez la souris et que ces expositions ne devraient donc pas être répétées. Le MDDELCC (2013, 2016) utilise également cette étude de Graham et al. (1978) et se réfère d'ailleurs à l'évaluation de l'OEHHA (2012) du gouvernement californien dans l'établissement d'une norme sur 24 heures. Néanmoins, la norme actuelle sur 24 heures du MELCC est une valeur limite à ne pas dépasser pour une exposition répétée dans le temps et donc considérant des mesures périodiques de concentrations dans l'air ambiant au cours d'une année. L'étude de Graham et al. (1978) a par ailleurs été réalisée avec le chlorure de nickel. Bien qu'étant une forme soluble, elle ne constitue pas une forme majeure de nickel dans l'air ambiant. Cette étude se limite aussi à une seule espèce expérimentale.

Il est à noter que les organismes et juridictions évalués utilisent ou appliquent parfois différemment les facteurs d'incertitudes au point de départ (POD) pour établir la valeur limite ou guide dans l'air ambiant ou encore considèrent un POD différent. En ce qui concerne la concentration de référence en moyenne annuelle dérivée par l'OEHHA (2012) du gouvernement californien ainsi que la valeur limite établie par le comité CSTEE (2001) de l'Union européenne, l'étude chronique du NTP (1996c) sur le sulfate de nickel a été utilisée par ces deux organismes mais le POD diffère. D'une part, l'OEHHA (2012) a revu la relation dose-réponse et a utilisé une approche statistique de dérivation d'un BMDL05 comme POD. D'autre part, le CSTE (2001) a utilisé le LOAEL de l'étude du NTP (1996c) comme POD. Par ailleurs, l'OEHHA (2012) a dérivé un BMDL05 ajusté pour une période d'exposition continue (considérant que l'étude animale était une exposition 6 heures/jour x 5 jours/semaine) et corrigé pour la variabilité dans la déposition respiratoire en appliquant un facteur d'ajustement dosimétrique (« dosimetric adjustment factor » ou DAF) établi à l'aide du modèle « Multiple-Path Particle Dosimetry » (MPPD). Le CSTE (2001) a ajusté seulement pour une exposition continue en considérant un facteur de 6 pour le fait que l'exposition animale était de 6 heures par jour, 5 jours/semaine (24 heures/6 heures x 7 jours/5 jours = 5,6, arrondi à 6), sans correction pour la dosimétrie respiratoire (DAF). L'OEHHA (2012) a par ailleurs considéré qu'il n'était pas nécessaire d'appliquer un  $FI_L$  pour tenir compte du fait qu'un BMDL ait été utilisé, considérant ce BMDL chronique adéquat et un NOAEL établi dans l'étude du NTP. Le CSTE (2001) a de son côté appliqué un  $FI_L$  de 10 pour l'extrapolation d'un LOAEL à NOAEL. De plus, l'OEHHA (2012) a appliqué un facteur d'extrapolation animal-humain  $FI_A$  de  $\sqrt{10}$  alors que le CSTE (2001) a utilisé un facteur de 10, mais n'a pas appliqué de DAF. En outre, l'OEHHA (2012) a appliqué un facteur d'incertitude pour la variabilité interindividuelle  $FI_H$  chez l'humain de 30 considérant une plus grande sensibilité des enfants et nouveaux nés alors que l'Union européenne (CSTE 2001) a appliqué le facteur par défaut de 10. Enfin, le CSTE (2001) a dérivé une valeur limite pour le nickel total (nickel et ses composés) en multipliant la valeur obtenue pour le sulfate de nickel par un facteur de 2 pour tenir compte du fait que ce composé représente environ 50% du nickel total dans l'air ambiant. Ce facteur n'a pas été appliqué par l'OEHHA (2012).

En somme, sur la base de la synthèse des différentes valeurs limites ou guides établies par différentes juridictions, il semblerait qu'une valeur limite en moyenne annuelle, applicable à toutes les formes de nickel, c'est-à-dire au nickel et ses composés, et établie sur la base de l'étude chronique du NTP (1996c) sur le sulfate de nickel serait à considérer pour la révision de la norme du nickel et ses composés dans l'air ambiant au Québec. Selon cette analyse, une valeur limite de 20 ng/m<sup>3</sup>, en moyenne annuelle, dans la fraction particulaire PM10 semble protecteur des effets du nickel et ses composés.

Il est possible de faire l'exercice d'un calcul de valeur limite qui tienne compte de la synthèse des données de la littérature effectuée dans ce travail ainsi que de l'analyse des différents facteurs d'incertitudes et de l'ajustement dosimétrique appliqués par les divers organismes. Une valeur limite établie sur la base d'un BMDL déterminé statistiquement semblerait plus approprié que l'établissement d'un LOAEL (ou NOAEL) selon les nouvelles publications sur le sujet (U.S. EPA 2012; Edler 2014). Cette révision devrait aussi tenir compte de la correction pour la déposition respiratoire différente entre l'animal et l'humain, et des différences de fraction déposée entre l'adulte et des groupes potentiellement plus sensibles comme les enfants et les nouveau-nés comme considéré par l'OEHHA (2012); le modèle MPPD de dosimétrie de particules dans les voies respiratoires, reconnu par les grands organismes, pourrait être utilisé à cet effet. Considérant l'utilisation d'un BMDL, le BMDL05 de l'OEHHA (2012) extrapolé pour une période continue et ajusté pour la différence interspèce dans la déposition des particules dans les voies respiratoires (à l'aide du DAF) de 1,4 µg/m<sup>3</sup> semble justifié comme POD. Considérant aussi que cet ajustement dosimétrique permet de tenir compte des différences dans la toxicocinétique entre les espèces (composante toxicocinétique du FI<sub>A</sub>), un facteur de  $\sqrt{10}$  seulement apparaît nécessaire pour tenir compte de la variabilité interspèce dans la toxicodynamique (composante toxicodynamique du FI<sub>A</sub>). Un facteur d'incertitude FI<sub>H</sub> pour la variabilité interindividuelle chez l'humain doit également être considéré; une valeur par défaut de 10 semble une valeur intermédiaire entre la valeur de 30 utilisée par l'OEHHA (2012) et la valeur de 5 calculée par le ECETOC (2003, 2010) à partir d'une analyse des données de la littérature sur la variabilité interindividuelle dans divers paramètres toxicocinétiques et toxicodynamiques dans la population générale.

Ainsi, la valeur dérivée est : BMDL05 ajusté pour une exposition continue et DAF (tel que calculé par OEHHA, 2012) x FI<sub>A</sub> total de  $\sqrt{10} \times FI_H$  de 10 = 1,4 µg/m<sup>3</sup> x  $\sqrt{10} \times 10 = 0,044 \mu\text{g}/\text{m}^3$  ou 44 ng/m<sup>3</sup>. Considérant les incertitudes reliées à la cancérogénicité et le fait que le sulfate de nickel a été utilisé dans l'étude ayant servi à dériver le BMDL05, il apparaît qu'une valeur de 0,020 µg/m<sup>3</sup> ou 20 ng/m<sup>3</sup> en moyenne annuelle, tel qu'utilisé par la majorité des juridictions, serait appropriée pour protéger les populations.

Il est à noter que les effets observés dans les études du NTP (1996a, b, c) à la suite d'une exposition intermédiaire ou chronique et ayant servi à dériver une valeur limite ou guide sont des effets inflammatoires et l'hyperplasie des macrophages. Ces effets inflammatoires peuvent aussi être déclenchés par une exposition à court terme et ont été observés dans des études aiguës avec le nickel. Selon la Loi de Haber, pour une exposition plus courte et donc des pics d'exposition, on peut s'attendre à ce qu'une concentration plus élevée soit nécessaire pour causer un effet inflammatoire. Toutefois, il est difficile à partir des données disponibles d'estimer ce facteur pour transposer une concentration associée à une inflammation active lors d'une exposition répétée ou chronique à une concentration associée à une inflammation lors d'une exposition aiguë

ou court terme. Les individus sensibles (comme les asthmatiques) pourraient manifester des effets aigus à des concentrations où ne réagirait pas la population générale.

Sur la base de l'ensemble de ces considérations:

- **Une norme de 20 ng/m<sup>3</sup> en moyenne annuelle** est recommandée pour prévenir les effets respiratoires critiques, caractérisés par une réaction inflammatoire, associés à une **exposition répétée** au nickel et ses composés. Selon l'information disponible à l'heure actuelle, cette valeur devrait également protéger contre les effets cancérogènes associés à l'exposition au nickel et ses composés.
- **Un objectif (valeur cible) à ne pas dépasser de 40 ng/m<sup>3</sup> pour toute mesure sur 24 heures** pourrait être visé pour prévenir les effets respiratoires chez les individus sensibles reliés à des **expositions transitoires** qui pourraient être plus élevées.