

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

## **Rapport 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

## TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES MATIÈRES .....	III
LISTE DES TABLEAUX.....	VI
LISTE DES FIGURES.....	VII
1. PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES DU NICKEL ET SES COMPOSÉS .....	1
1.1 Le nickel élémentaire et ses propriétés physico-chimiques .....	1
1.2 Les différents composés du nickel et leurs formules chimiques .....	2
1.2.1 Les composés inorganiques	2
1.2.2 Les composés organiques	2
2. LES SOURCES DE NICKEL ET SES COMPOSÉS DANS L'AIR, L'EAU ET LE SOL.....	5
3. UTILISATION DES COMPOSÉS DE NICKEL .....	6
3.1 Nickel métallique et alliages de nickel.....	6
3.2 Les oxydes et hydroxydes de nickel.....	6
3.3 Les sulfures de nickel .....	6
3.4 Les sels de nickel .....	6
3.5 Autres composés de nickel .....	7
4. VOIES D'EXPOSITION ET D'ABSORPTION DU NICKEL ET CONTRIBUTION RELATIVE DES SOURCES.....	8
4.1 Exposition en milieu professionnel.....	8
4.2 Exposition de la population générale .....	8
5. TOXICOCINÉTIQUE DES PARTICULES INHALABLES ET RESPIRABLES AU NIVEAU DES VOIES RESPIRATOIRES.....	9
6. ÉTUDES TOXICOLOGIQUES ET ÉPIDÉMIOLOGIQUES SUR LES EFFETS SANITAIRES .....	11
6.1 Inhalation.....	11
6.1.1 Effets reliés à une exposition aiguë	11
6.1.1.1 Données humaines.....	11
6.1.1.2 Données animales.....	14
6.1.2 Effets reliés à une exposition chronique et sous-chronique	23
6.1.2.1 Données humaines.....	23
6.1.2.2 Données animales.....	27
6.2 Effets suite à une exposition indirecte ou autre que l'inhalation .....	35
6.2.1 Données humaines	35
6.2.2 Données animales	37

6.3	Cancer.....	39
6.3.1	Données humaines	39
6.3.2	Données animales	40
6.3.2.1	Inductions de tumeurs .....	40
6.3.2.2	Altération des gènes.....	41
6.4	Autres effets .....	41
6.4.1	Effet sur le système reproducteur et sur le développement	41
7.	APPROCHE GÉNÉRALE UTILISÉE PAR LES ORGANISMES GOUVERNEMENTAUX ET GROUPES DE TRAVAIL POUR L'ÉTABLISSEMENT DE DOSES OU CONCENTRATIONS DE RÉFÉRENCE.....	43
8.	DESCRIPTEURS DE TOXICITÉ DÉVELOPPÉS PAR DES ORGANISMES RECONNUS (RFD, RFC, RISQUE UNITAIRE, MRL) .....	46
8.1	Dose de référence (« Reference dose » ou RfD) établie par le U.S. EPA .....	46
8.2	Concentration de référence (« Reference concentration » ou RfC) établie par le U.S. EPA .....	46
8.3	Risque unitaire établi par le U.S. EPA.....	47
8.4	Risque unitaire établi par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) .....	48
8.5	« Minimal Risk Levels » (MRLs) proposées par ATSDR.....	49
8.5.1	« Minimal Risk Level » (MRL) pour une exposition aiguë	49
8.5.2	« Minimal Risk Level » (MRL) pour une exposition de durée intermédiaire	49
8.5.3	« Minimal Risk Level » (MRL) pour une exposition chronique	50
9.	DÉTERMINATION DE VALEURS GUIDES (CRITÈRES DE QUALITÉ DE L'AIR) OU NORMES POUR LE NICKEL DANS L'AIR PAR DIFFÉRENTS ORGANISMES GOUVERNEMENTAUX ET GROUPES DE TRAVAIL .....	52
9.1	Valeurs guides (critères de qualité de l'air) ou normes de nickel dans l'air proposées ou établies pour la population générale.....	52
9.1.1	Norme du Ministère de l'Environnement et de la Lutte contre les changements climatiques du Québec	52
9.1.2	« Reference Exposure Levels » (RELs) pour la Californie (OEHHA)	53
9.1.3	Critères de qualité de l'air (CQAA) ou « Ambient Air Quality Criteria » (AAQCs) pour l'Ontario	58
9.1.4	Valeurs limites dans l'air ambiant établies par l'Union européenne	60
9.1.5	Critère de qualité de l'air pour la France	62
9.1.6	Critère de qualité de l'air pour la Norvège	62
9.1.7	Critère de qualité de l'air pour l'Australie	62
9.2	Valeurs guides proposées pour le milieu de travail .....	63
9.2.1	Commission européenne	63
9.2.2	Valeurs guides proposées par NiPERA	63
9.2.2.1	Méthode de calcul du NiPERA pour déterminer une valeur guide.....	64
9.2.2.2	Études utilisées par NiPERA pour l'établissement des POD.....	70

---

9.2.2.3 Demie-vie de rétention utilisée par NiPERA dans leur calcul de la dose retenue dans les poumons .....	71
9.2.2.4 Valeurs guides proposées par NiPERA et décrites comme étant des « Derived No-effect levels » (DNEL).....	73
10. SYNTHÈSE ET CONCLUSIONS .....	76
10.1. Conclusions sur les mécanismes toxicologiques principaux.....	76
10.2. Synthèse des normes et valeurs guides du nickel dans l'air ambiant établies par différentes juridictions .....	77
11. REFERENCES .....	86

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Identification du nickel (tiré de ECHA, 2018) .....	1
Tableau 2. Propriétés physiques et chimiques.....	1
Tableau 3. Noms chimiques (CAS), synonymes et formules moléculaires ou compositions de nickel, d'alliage de nickel et de composés de nickel sélectionnés (traduit de IARC (2012)).....	3
Tableau 4 – Sommaire des données de toxicité aiguë du nickel chez l'humain (adapté de OEHHA, 2012).....	13
Tableau 5 – Sommaire des données de toxicité aiguë du nickel chez l'animal (adapté de OEHHA, 2012).....	19
Tableau 6 – Sommaire de données de toxicité chronique du nickel chez l'humain (adapté de OEHHA, 2012).....	26
Tableau 7 – Sommaire de données de toxicité chronique du nickel chez l'animal (adapté de OEHHA, 2012).....	32
Tableau 8 – Sommaire de données sur les effets sur le système reproducteur et sur le développement chez l'humain (adapté de OEHHA, 2012).....	42
Tableau 9 - Paramètres physico-chimiques, physiologiques et toxicocinétiques utilisés dans le modèle MPPD utilisé par NiPERA (traduit de NiPERA 2017) .....	65
Tableau 10 - Grosseurs des particules utilisées dans le modèle MPPD développé par NiPERA pour simuler les données animales (traduit de NiPERA 2017).....	66
Tableau 11 - Grosseurs des particules utilisées dans le modèle MPPD développé par NiPERA pour simuler les données chez les travailleurs (traduit de NiPERA 2017).....	66
Tableau 12 – Valeurs de HEC pour les particules respirables de sulfate de nickel, sous-sulfure de nickel, oxyde de nickel et nickel métallique, telles que calculées par NiPERA à l'aide du modèle MPPD (tiré de NiPERA 2017).....	69
Tableau 13 – Valeurs de HEC pour les particules inhalables de sulfate de nickel, sous-sulfure de nickel, oxyde de nickel et nickel métalliques, telles que calculées par NiPERA à l'aide du modèle MPPD (tiré de NiPERA 2017).....	70
Tableau 14 - Valeurs guides pour le nickel respirable et inhalable proposées par NiPERA (« Derived No-effect levels » (DNEL)) à partir d'études animales sur la toxicité respiratoire (tiré de NiPERA 2017) .....	74
Tableau 15. Synthèse des normes et critères de qualité de l'air dans différents pays et méthode d'établissement.....	82

---

## LISTE DES FIGURES

- Figure 1 - Représentation de la déposition des particules dans les voies respiratoires déterminée par le modèle MPPD développé par NiPERA chez l'humain (tiré de NiPERA 2017) ..... 67**
- Figure 2 - Représentation de la déposition des particules dans les voies respiratoires déterminée par le modèle MPPD développé par NiPERA chez le rat (tiré de NiPERA 2017) ..... 68**

# 1. PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES DU NICKEL ET SES COMPOSÉS

## 1.1 Le nickel élémentaire et ses propriétés physico-chimiques

Le nickel est un métal de transition appartenant au groupe VIIIB du tableau de classification périodique (nombre atomique, 28; masse atomique, 58,69). Il est classé tout près du fer, du cobalt et du cuivre qui présentent des propriétés chimiques similaires. C'est un métal ductile, dur, blanc argenté et l'un des rares métaux élémentaires magnétiques à la température ambiante. Dans la nature, le nickel se présente sous forme de cinq principaux isotopes stables ( $^{58}\text{Ni}$ ,  $^{60}\text{Ni}$ ,  $^{61}\text{Ni}$ ,  $^{62}\text{Ni}$  et  $^{64}\text{Ni}$ ), ayant donc le même nombre de protons mais un nombre différent de neutrons. Dix-neuf autres isotopes instables ont également été identifiés. Le nickel peut avoir plusieurs états d'oxydation, comme -1, 0, +1, +2, +3 et +4. La forme divalente, soit le  $\text{Ni}^{+2}$  (Ni II), demeure majoritairement présente dans les conditions environnementales normales, formant aussi bien des composés inorganiques qu'organiques. La forme trivalente  $\text{Ni}^{3+}$  peut être générée lors des réactions d'oxydoréduction au niveau cellulaire (Tundermann et al., 2005; Huang et al 1993). Contrairement au fer et au cobalt, le nickel est stable dans l'eau à l'état d'oxydation +2 (Kerfoot, 2002).

L'identification et les propriétés physico-chimiques du nickel sont décrites dans les Tableau 1 et Tableau 2.

**Tableau 1. Identification du nickel (tiré de ECHA, 2018)**

Nom de la substance	Numéro CAS	Description	Formule moléculaire (masse atomique)
Nickel	7440-02-0	Blanc argenté, dur, métal ductile	Ni (58,69)

**Tableau 2. Propriétés physiques et chimiques**

Nom de la substance	État physique	Densité [g/cm <sup>3</sup> à 20°C]	Point de fusion [°C]	Solubilité dans l'eau
Nickel	Métal solide en poudre	8.9	1455	Insoluble

## **1.2 Les différents composés du nickel et leurs formules chimiques**

Les composés de nickel sont nombreux et variés. Le Tableau 3 (IARC, 2012) présente les synonymes, les noms commerciaux et la formule moléculaire du nickel, les alliages de nickel et certains composés de nickel. Cette liste n'est pas exhaustive mais elle est présentée à titre indicatif de la grande variété des alliages de nickel et des composés disponibles, incluant certains qui sont importants du point de vue commercial et ceux qui sont testés dans les systèmes biologiques. Il existe également plusieurs composés intermédiaires produits dans les raffineries, qui ne peuvent pas être caractérisés et, de ce fait, sont exclus de la liste présentée. Les composés de nickel peuvent être classés en deux groupes principaux : les composés inorganiques et les composés organiques.

### **1.2.1 Les composés inorganiques**

Les composés inorganiques de nickel peuvent être regroupés en fonction de leur solubilité dans l'eau. Ainsi, il existe des composés solubles incluant le chlorure de nickel ( $\text{NiCl}_2$ ), le sulfate de nickel ( $\text{NiSO}_4$ ), le nitrate de nickel ( $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2$ ) et les composés moins solubles incluant l'oxyde de nickel ( $\text{NiO}$ ) et le sous-sulfure de nickel ( $\text{Ni}_3\text{S}_2$ ). Selon la voie d'exposition, la solubilité peut être un paramètre important (IARC 1990; ATSDR, 2005).

### **1.2.2 Les composés organiques**

Les composés organiques peuvent être groupés en fonction de la nature chimique du ligand. Les carboxylates se dissocient normalement de façon significative en solution aqueuse. Dans la majorité des composés organiques, le nickel est à l'état d'oxydation  $\text{Ni}^{+2}$ , à l'exception du tétracarbonyle de nickel qui présente un état d'oxydation  $\text{Ni}^0$ . Ce composé est le plus toxique de tous les composés de nickel notamment par voie respiratoire, selon les nombreux empoisonnements accidentels humains (NiPERA, 1996).

**Tableau 3. Noms chimiques (CAS), synonymes et formules moléculaires ou compositions de nickel, d'alliage de nickel et de composés de nickel sélectionnés (traduit de IARC (2012))**

Nom chimique	N° CAS	Formule
<b>Nickel métallique et alliages de nickel</b>		
Nickel	7440-02-0	Ni
Ferronickel	11133-76-9	Fe, Ni
Nickel aluminium	61431-86-5	NiAl
Alliages	37187-84-1	
<b>Oxydes et hydroxydes de nickel</b>		
Hydroxyde de nickel (amorphe)	12054-48-7 (11113-74-9)	Ni(OH) <sub>2</sub>
Monoxyde de nickel	1313-99-1	NiO
	11099-02-8	
	34492-97-2	
Trioxyde de nickel	1314-06-3	Ni <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
<b>Sulfures de nickel</b>		
Disulfure de nickel	12035-51-7	NiS <sub>2</sub>
	12035-50-6	
Sulfure de nickel (amorphe)	16812-54-7 (11113-75-0) 1314-04-1 (61026-96-8)	NiS
Sous-sulfure de nickel	12035-72-2	Ni <sub>3</sub> S <sub>2</sub>
<b>Pentlandite</b>	53809-86-2	Fe <sub>9</sub> Ni <sub>9</sub> S <sub>16</sub>
	12174-14-0	(Fe <sub>0.4-0.6</sub> Ni <sub>0.4-0.6</sub> ) <sub>9</sub> S <sub>8</sub>
<b>Sels de nickel</b>		
Carbonate de nickel	3333-67-3	NiCO <sub>3</sub>
Carbonates de nickel basiques	12607-70-4	NiCO <sub>3</sub> .2Ni(OH) <sub>2</sub>
	12122-15-5	2NiCO <sub>3</sub> .3Ni(OH) <sub>2</sub>
Acétate de nickel	373-02-4	Ni(OCOCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
Acétate de nickel tétrahydraté	6018-89-9	Ni(OCOCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> .4H <sub>2</sub> O
Sulfates de nickel et d'ammonium	15-699-18-0	Ni(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> (SO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>
Sulfate de nickel et d'ammonium hexahydraté	25749-08-0	Ni <sub>2</sub> (NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> (SO <sub>4</sub> ) <sub>3</sub> .6H <sub>2</sub> O
	7785-20-8	Ni(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> (SO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> .6H <sub>2</sub> O
Chromate de nickel	14721-18-7	NiCrO <sub>4</sub>
Chlorure de nickel	7718-54-9	NiCl <sub>2</sub>

Nom chimique	N° CAS	Formule
Chlorure de nickel hexahydraté	7791-20-0	NiCl <sub>2</sub> .6H <sub>2</sub> O
Nitrate de nickel hexahydraté	13478-00-7	Ni(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> .6H <sub>2</sub> O
Sulfate de nickel	7786-81-4	NiSO <sub>4</sub>
Sulfate de nickel hexahydraté	10101-97-0	NiSO <sub>4</sub> .6H <sub>2</sub> O
Sulfate de nickel heptahydraté	10101-98-1	NiSO <sub>4</sub> .7H <sub>2</sub> O
<b>Autres composés de nickel</b>		
Nickel carbonyl	13463-39-3	Ni(CO) <sub>4</sub>
Antimoniure de nickel	12035-52-8 12125-61-0	NiSb
Arséniures de nickel	27016-75-7	NiAs
	1303-13-5	NiAs
	12256-33-6	Ni <sub>11</sub> As <sub>8</sub>
	12044-65-4	Ni <sub>11</sub> As <sub>8</sub>
	12255-80-0	Ni <sub>5</sub> As <sub>2</sub>
Séléniure de nickel	1314-05-2	NiSe
	12201-85-3	
Sous-séléniure de nickel	12137-13-2	Ni <sub>3</sub> Se <sub>2</sub>
Nickel sulfarsénide	12255-10-6	NiAsS
	12255-11-7	
Tellure de nickel	12142-88-0	NiTe
	24270-51-7	
Titanate de nickel	12035-39-1	NiTlO <sub>3</sub>
Chrome nickel nickel spinelle noir	71631-15-7	(Ni,Fe)(CrFe) <sub>2</sub> O <sub>4</sub> NS
Spinelle brun ferrite	68187-10-0	NiFe <sub>2</sub> O <sub>4</sub>
Nickelocène	1271-28-9	Ni( $\eta^5$ -C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>

## 2. LES SOURCES DE NICKEL ET SES COMPOSÉS DANS L'AIR, L'EAU ET LE SOL

Le nickel se trouve à l'état naturel dans la croûte terrestre, formant environ 0,008% de la composition totale de celle-ci, constituant ainsi le 24<sup>ème</sup> élément le plus abondant (EPA, 1986; ATSDR, 2005). La pentlandite  $[(Fe,Ni)_9S_8]$ , un sulfure de nickel et de fer, et le nickel sous forme de silicate ou hydrosilicate (comme la garniérite) sont deux formes naturelles de nickel présentes dans les roches. Le nickel provenant de sources artificielles est probablement représenté principalement par des oxydes et des sulfates de tailles de particules plutôt petites (diamètre massique médian (MMD) d'environ 1  $\mu m$ ) et environ 15 à 90% sont solubles (lixiviable) (OMS 2013).

Les sources naturelles, comme les éruptions volcaniques et les poussières soufflées par le vent, contribuent au nickel atmosphérique (ATSDR, 2005). Cependant, les activités anthropiques demeurent les principales sources d'émission du nickel. La combustion des énergies fossiles serait le principal contributeur de nickel atmosphérique dans le monde (Barbante et al., 2002; ATSDR, 2005; Rydh et Svård, 2003). Les autres sources anthropiques de nickel dans l'atmosphère sont la fusion du nickel et les procédés d'affinage du nickel, l'incinération municipale, la production d'acier et d'autres alliages ainsi que la combustion du charbon (ATSDR, 2005).

La charge en nickel dans l'eau vient des sources naturelles (érosion et dissolution des roches). Les activités anthropiques contribuent grandement à la présence du nickel dans l'eau, notamment les industries de traitement du nickel, les industries de traitement des eaux et les déchets domestiques (NTP, 2000; ATSDR, 2005; WHO, 2007). Plusieurs facteurs, comme le pH, peuvent influencer la distribution du nickel entre l'eau de surface et l'eau souterraine. À pH faible ( $pH < 6,5$ ) (pluies acides), la plupart des composés de nickel sont relativement solubles dans l'eau, favorisant leur mobilité et donc contribuant à accroître leurs concentrations dans les nappes phréatiques (NTP, 2000; WHO, 2007). Dans le sol et les sédiments, les sources naturelles et anthropiques contribuent grandement aux teneurs en nickel retrouvées notamment les mines, les fonderies, les cendres de charbon, les déchets, les boues des stations d'épuration (NTP, 2000; ATSDR, 2005).

## **3. UTILISATION DES COMPOSÉS DE NICKEL**

### **3.1 Nickel métallique et alliages de nickel**

Les nombreuses propriétés intéressantes du nickel (dureté, point de fusion élevé, ductilité, malléabilité, peu ferromagnétique, bon conducteur électrique et de chaleur...) lui confèrent la capacité de se combiner à d'autres éléments pour former plusieurs alliages (NTP, 2000; Tundermann et al., 2005).

Le nickel métallique pur est utilisé dans la fabrication d'alliages comme le placage, l'électroformage, les pièces de monnaie, les composants électriques, les réservoirs, les catalyseurs, les plaques de batteries, les composants frittés, les aimants et les baguettes de soudage. Le ferronickel est utilisé pour la fabrication d'acier. L'acier à faible teneur en nickel est utilisé dans la construction. L'acier inoxydable est utilisé dans la fabrication d'équipements de l'ingénierie, d'équipements chimiques, domestiques, hospitaliers, de transformation des aliments, panneaux architecturaux et fixations, équipement antipollution, utilisations cryogéniques, pièces automobiles et composants de moteurs (IARC, 1990). Les alliages de nickel sont souvent divisés en plusieurs catégories, dépendamment du métal d'alliage et de la teneur en nickel. Par exemple, l'acier inoxydable est un alliage de fer et de 25 à 30% de nickel. L'utilisation mondiale de nickel est importante et il a été rapporté que 60% de la production primaire servent à la fabrication d'acier inoxydable (USGS, 2008).

### **3.2 Les oxydes et hydroxydes de nickel**

L'oxyde de nickel sinter est utilisé dans la fabrication d'alliage d'acier et d'acier inoxydable. L'oxyde de nickel vert est utilisé dans la fabrication de catalyseurs, de céramiques et la fabrication de ferrites magnétiques de nickel-zinc. Le nickel noir est utilisé dans la fabrication de sels de nickel, de céramiques spécialisées et les catalyseurs. L'hydroxyde de nickel est utilisé comme catalyseur intermédiaire et dans la manufacture de batteries Ni-Cd (Antonsen & Meshri, 2005).

### **3.3 Les sulfures de nickel**

Les sulfures de nickel sont utilisés comme catalyseurs en hydrogénation pétrochimique. Le monosulfure de nickel est utilisé majoritairement dans le traitement hydrométallurgique du silicate d'oxyde de nickel (IARC, 1990). Le sous-sulfure de nickel est utilisé comme intermédiaire dans l'industrie primaire de nickel (ATSDR, 2005).

### **3.4 Les sels de nickel**

Les sels de nickel sont utilisés en galvanoplastie, dans la céramique, comme catalyseur ou dans la formation d'autres composés. L'acétate de nickel est utilisé comme intermédiaire en galvanoplastie, dans la formation d'autres composés de nickel, comme colorant et comme scellant pour l'aluminium anodisé. Le carbonate de nickel est utilisé dans la manufacture d'autres substances de nickel (oxyde, poudre de nickel) comme catalyseur et pigment. C'est aussi un neutralisant dans l'électrodéposition du nickel. Le sulfate d'ammonium de nickel est un scellant mordant dans la finition des composés métalliques et un électrolyte en galvanoplastie. Le chlorure de nickel et le nitrate de nickel hexahydraté sont utilisés comme intermédiaire dans les catalyseurs de nickel. Le sulfate de nickel hexahydraté est utilisé dans la galvanoplastie et le

raffinage du nickel ainsi que dans la manufacture d'autres composés de nickel (Antonsen & Meshri, 2005).

### **3.5 Autres composés de nickel**

Le carbonyle de nickel est utilisé comme intermédiaire dans la production de nickel très pur et comme catalyseur en chimie de synthèse (réaction de carbonylation). Le nickelocène est un catalyseur et un agent complexifiant et le titanate de nickel est utilisé comme pigment (Antonsen et Meshri, 2005).

## 4. VOIES D'EXPOSITION ET D'ABSORPTION DU NICKEL ET CONTRIBUTION RELATIVE DES SOURCES

### 4.1 Exposition en milieu professionnel

L'inhalation d'aérosols de poussières, de fumées ou de brouillard est une voie d'exposition principale au nickel et ses composés chez les travailleurs. L'exposition peut aussi se faire par contact avec la peau, lors de la manipulation de solutions contenant du nickel (en galvanoplastie notamment), de sels de nickel et de nickel métallique ou ses alliages. L'exposition peut aussi se produire suite à une ingestion par inadvertance des composés de nickel, par comportement main-bouche, lorsque les bonnes pratiques d'hygiène ne sont pas respectées. L'exposition professionnelle peut entraîner des niveaux élevés de nickel dans le sang, l'urine et les tissus corporels, l'inhalation étant la principale voie d'absorption (IARC, 1990; NTP, 2000).

### 4.2 Exposition de la population générale

L'inhalation, l'ingestion et le contact cutané sont aussi les principales voies d'exposition au nickel et ses composés dans la population générale (ATSDR, 2005). Toutefois, l'exposition au nickel et ses composés dans la population générale se fait normalement principalement par l'ingestion de nourriture ou dans certains cas, par la consommation d'eau contaminée. Les apports quotidiens en nickel, selon une étude menée aux États-Unis, seraient de l'ordre de 100 µg/jour, avec des valeurs quelque peu (1,2 – 1,6 fois) plus élevées chez les hommes et les femmes enceintes et allaitantes (ATSDR, 2005). L'exposition au nickel par l'air peut par contre devenir significative chez les groupes de la population demeurant à côté de zones industrielles, telles que des raffineries de nickel (ATSDR, 2005). Néanmoins, en raison du grand nombre de sources industrielles de nickel, les concentrations de ce composé dans l'air ambiant peuvent varier considérablement. Le document de l'Organisation mondiale de la santé (OMS, 2000) rapporte des informations intéressantes sur les concentrations de nickel retrouvées dans l'air ambiant, bien que datant de plusieurs années. Ce document indique que, dans une région de l'Arctique canadien, des concentrations de 0,38 à 0,62 ng/m<sup>3</sup> ont été enregistrées comparativement à 124 ng/m<sup>3</sup> à proximité d'une fonderie de nickel. Le document de l'OMS (2000) mentionne aussi que des valeurs élevées (110-180 ng/m<sup>3</sup>) ont été signalées dans d'autres zones fortement industrialisées, ce qui correspondrait à un apport quotidien de 2,2 – 3,6 µg/jour, considérant un taux d'inhalation journalier par défaut de 20 m<sup>3</sup>/jour. De façon générale, la contribution de l'ingestion à la dose totale absorbée (dose interne pouvant causer des effets systémiques à des sites distants du site d'entrée) dans la population générale est donc significativement plus élevée que la contribution de l'air.

Néanmoins, les voies respiratoires étant un organe cible et une voie d'absorption majeure du nickel et les composés du nickel, l'inhalation est considérée comme la voie d'exposition la plus importante en ce qui concerne les effets sur les voies respiratoires, incluant les poumons. La synthèse document du NiPERA (2017), décrite plus loin, détaille l'importance de la déposition et de rétention de différentes formes de nickel ainsi que la dissolution (formation d'ions Ni<sup>2+</sup>) selon la forme de nickel (sulfate de nickel, oxyde de nickel ou sous-sulfure de nickel).

L'absorption percutanée du nickel est quantitativement mineure, mais elle est associée à des manifestations d'hypersensibilité cutanée au nickel.

## 5. TOXICOCINÉTIQUE DES PARTICULES INHALABLES ET RESPIRABLES AU NIVEAU DES VOIES RESPIRATOIRES

Pour évaluer les effets de l'exposition par inhalation, dépendant de la grosseur des particules, on considère généralement la mesure des particules inhalables ou la mesure des particules respirables. La mesure des particules inhalables représente les particules qui peuvent entrer dans le nez et la bouche pendant la respiration et donc disponibles pour déposition dans les voies respiratoires, incluant les grosses particules avec un diamètre aérodynamique pouvant aller jusqu'à 100  $\mu\text{m}$ . La mesure des particules respirables représente la fraction des particules qui atteint les régions des voies respiratoires non ciliées, donc le poumon profond où les échanges des gaz se produisent et inclut les particules allant jusqu'à 10  $\mu\text{m}$ . En général, 1% des particules de 10  $\mu\text{m}$  atteignent les régions alvéolaires et la déposition dans les régions alvéolaires est maximum pour les particules de 2  $\mu\text{m}$  (OMS, 1999; Oberdörster, 2001). La mesure des particules thoraciques représente la fraction qui peut atteindre les régions dépassant le larynx.

La clairance des particules dans les voies respiratoires va dépendre de la taille des particules et de leur réactivité. Pour les particules pouvant atteindre la région alvéolaire des poumons, l'élimination peut se faire soit par dissolution, soit de façon mécanique suite à une phagocytose par les macrophages alvéolaires. Pour les particules peu solubles, la dissolution ne devrait pas jouer un rôle majeur dans l'élimination, mais la différence dans les taux de clairance mécanique entre les rats et les humains est significative (Bellmann et al., 1991; Bailey et al., 1985; Gregoratto et al., 2010; Pauluhn, 2010; Snipes, 1989)

Pour les particules de sulfate de nickel, dont la solubilité est élevée, la clairance pulmonaire se produira principalement par dissolution (comme décrit par Oller et al., 1997). La clairance mécanique des particules non dissoutes se poursuivrait avec une demi-vie ( $t_{1/2}$ ) de rétention de 70 jours. La  $t_{1/2}$  de rétention pour la composante éliminée par dissolution a été calculée à 4,5 jours chez le rat, confirmant que la plus grande partie de la clairance se produira effectivement par dissolution et compatible avec la libération élevée de  $\text{Ni}^{2+}$  dans les liquides pulmonaires suite à l'exposition au sulfate de nickel (NiPERA, 2017). Le taux de clairance totale du sulfate de nickel chez l'humain a aussi été calculé en considérant que la  $t_{1/2}$  de rétention pour la composante éliminée par dissolution sera la même chez l'humain que chez le rat (soit de 4,5 jours) et que la  $t_{1/2}$  de rétention mécanique pourrait être 10 fois plus élevée chez l'homme que chez les rats (NiPERA, 2017). En utilisant une valeur très conservatrice pour cette dernière de 700 jours chez l'humain, la  $t_{1/2}$  de rétention totale chez l'humain peut être calculée à 4,5 jours.

Pour le sous-sulfure de nickel, la  $t_{1/2}$  de rétention mécanique des particules non dissoutes a été estimée à 70 jours chez le rat. La  $t_{1/2}$  de rétention pour la composante éliminée par dissolution a été calculée à 46 jours chez le rat (NiPERA, 2017). Compatible avec l'étude d'Oller et al. (1997), la  $t_{1/2}$  de rétention pour la composante éliminée par dissolution, et donc par formation de  $\text{Ni}^{2+}$ , est plus longue pour le sous-sulfure de nickel comparativement au sulfate de nickel. Comme pour le sulfate de nickel, le taux de clairance totale du sous-sulfure de nickel chez l'humain a ensuite été calculé en considérant que la  $t_{1/2}$  de rétention pour la composante éliminée par dissolution sera la même chez l'humain que chez le rat (soit de 46 jours) et que la  $t_{1/2}$  de rétention mécanique pourrait être 10 fois plus élevée chez l'homme que chez les rats, soit 700 jours. La  $t_{1/2}$  de rétention totale du sous-sulfure de nickel chez l'humain a ainsi été calculée à 43 jours (NiPERA, 2017).

---

Pour le nickel métallique, la t1/2 de rétention totale du nickel métallique chez le rat a été calculée à environ 39 jours. Un t1/2 de rétention mécanique chez les rats de 70 jours a été considérée et t1/2 de rétention pour la composante éliminée par dissolution de 88 jours. Pour le nickel métallique, la rétention plus longue pour la composante éliminée par dissolution par rapport au sulfure de Ni et au sous-sulfure de nickel est compatible avec la libération plus lente d'ion  $\text{Ni}^{2+}$  dans les liquides pulmonaires. Le taux de clairance totale du nickel métallique chez l'humain a ensuite été calculé en considérant que la t1/2 de rétention pour la composante éliminée par dissolution sera la même chez l'humain que chez le rat (soit de 88 jours) et que la t1/2 de rétention mécanique pourrait être 10 fois plus élevée chez l'homme que chez les rats, soit 700 jours. La t1/2 de rétention totale du nickel métallique chez l'humain a ainsi été calculée à 78 jours (NiPERA 2017).

Pour l'oxyde de nickel, toujours selon NiPERA (2017), en utilisant une estimation de t1/2 de rétention totale de 116 ou 500 jours pour les particules d'oxyde de nickel chez le rat et un t1/2 de rétention mécanique de 70 jours, une clairance négligeable (~ zéro) par dissolution a été calculée par NiPERA. Cela correspond à la très faible libération d'ion  $\text{Ni}^{2+}$  par l'oxyde de Ni dans les liquides pulmonaires, compatible avec ce qui a été rapporté par Oller et al. (1997).

## 6. ÉTUDES TOXICOLOGIQUES ET ÉPIDÉMIOLOGIQUES SUR LES EFFETS SANITAIRES

De nombreux organismes gouvernementaux et groupes de travail ont revu les études toxicologiques et épidémiologiques sur le nickel. Basées sur les revues déjà effectuées par ces organismes, les études principales concernant les effets aigus et chroniques observés chez l'humain et l'animal exposés à différentes formes de nickel par inhalation sont d'abord présentées. Les études portant sur une exposition indirecte ou par d'autres voies que l'inhalation sont ensuite décrites. Lorsque disponible, l'information sur la taille des particules est mentionnée; cependant, il est difficile d'estimer de façon systématique, à partir des données disponibles, l'impact de la taille des particules sur l'apparition des effets.

### 6.1 Inhalation

#### 6.1.1 Effets reliés à une exposition aiguë

##### 6.1.1.1 Données humaines

Quelques études humaines ont rapporté des effets toxiques aigus suite à des expositions accidentelles à des niveaux élevés de nickel ou des expositions chez des travailleurs susceptibles (Tableau 4). Le United States Environmental Protection Agency (U.S. EPA, 1985) rapporte notamment le cas d'une personne exposée à un taux extrêmement élevé de nickel par inhalation, qui a subi de graves dommages aux poumons et aux reins (U.S. EPA, 1985). Une fibrose pulmonaire et un œdème rénal ont également été signalés chez des humains après une exposition aiguë (à court terme) au carbonyle de nickel. Par ailleurs, un autre cas d'un travailleur décédé du syndrome de détresse respiratoire adulte (SDRA) induit par le nickel a été signalé suite à une pulvérisation de nickel à l'aide d'un procédé à arc thermique (Rendall et al., 1994). La mort est survenue 13 jours après une exposition de 90 minutes à une concentration de nickel estimée à 382,1 mg/m<sup>3</sup>; la dose de nickel totale a été estimée à près de 1 g. Phillips et al. (2010) ont aussi examiné le cas d'un homme de 38 ans en bonne santé qui avait inhalé des nanoparticules de nickel en pulvérisant du nickel sur des bagues pendant environ 90 minutes et qui avait retiré son demi-masque de protection pendant le processus de pulvérisation. Après cette intervention, le sujet s'est plaint sur son état général (incluant toux, essoufflement et douleurs à la poitrine). Quatre jours après l'exposition, il a été admis à l'hôpital en état de tachypnée, pyrexie et cyanose. Malgré un traitement avec de l'oxygène et des antibiotiques, il est décédé 13 jours après l'exposition d'une insuffisance respiratoire et la cause officielle du décès a été rapportée comme étant un syndrome de détresse respiratoire de l'adulte (SDRA). Des nanoparticules de nickel (<25 nm) ont été identifiées dans des macrophages pulmonaires par microscopie électronique à transmission. Des niveaux élevés de nickel ont été mesurés dans l'urine du sujet (780 µg/l) et ses reins ont montré des signes de nécrose tubulaire. En outre, une hématurie et une protéinurie indiquant également une toxicité rénale ont été observées. Ces résultats indiquent que le nickel inhalé peut être absorbé au niveau systémique et affecter des organes autres que le site d'entrée.

Chez des travailleurs, des effets aigus ont été rapportés chez des asthmatiques en particulier. Le document du California EPA (OEHHA 2012) rapporte en outre les résultats d'une étude ayant évalué l'atopie et la fonction pulmonaire chez un groupe de sept travailleurs d'une usine de placage de métaux souffrant d'asthme professionnel, en réponse à une provocation par

inhalation avec du sulfate de nickel hexahydraté et d'autres métaux (Cirla et al., 1985). Trois des asthmatiques présentaient des anticorps IgE spécifiques au nickel. Des réactions positives aux tests cutanés ont été observées chez trois des travailleurs asthmatiques qui présentaient également une dermatite. Six asthmatiques sur sept ont présenté une diminution significative du « Volume expiratoire maximal par seconde » (VEMS) ( $> 15\%$ ) lorsqu'exposés à  $0,3 \text{ mg/m}^3$  d'aérosol de sulfate de nickel pendant 30 minutes. L'exposition à d'autres sels métalliques n'a pas révélé de diminution du VEMS significative. Aucune information sur la taille des particules n'a été fournie par les auteurs. Par ailleurs, il a été rapporté que des vapeurs de nickel provenant du soudage à haute teneur en nickel (concentration moyenne de  $440 \text{ } \mu\text{g Ni/m}^3$ , intervalle de  $70 - 1\,100 \text{ } \mu\text{g Ni/m}^3$ ) ont provoqué des irritations des voies respiratoires supérieures et des maux de tête chez des soudeurs exposés pendant 4 semaines (Akesson et Skerfving, 1985).

Les composés de nickel solubles semblent être les plus préoccupants en ce qui concerne les effets aigus sur la santé (Tableau 4). Les formes solubles de nickel sont absorbées sous forme de  $\text{Ni}^{2+}$  (Coogan et al., 1989). Le nickel divalent est en compétition avec le cuivre pour se lier à l'albumine sérique et est transporté par voie systémique de cette manière (Sunderman et al., 1986). Les reins, les poumons et le placenta sont les principaux organes d'accumulation systémique du nickel (Sunderman et al., 1986). Contrairement aux formes insolubles du nickel, qui ont une longue demi-vie dans la muqueuse nasale, la demi-vie d'élimination de  $\text{Ni}^{2+}$  dans le plasma est de 1 à 2 jours chez la souris (Nieboer et al., 1988).

**Tableau 4 – Sommaire des données de toxicité aiguë du nickel chez l'humain (adapté de OEHHA, 2012)**

Étude	Composés	Travailleurs et exposition	Effet principal	Commentaires/ autres effets observés
Cirla et al. (1985)	Aérosol de NiSO <sub>4</sub>	Travailleurs de placage métallique souffrant d'asthme professionnel (n = 7) exposés à 0,3 mg Ni/m <sup>3</sup> x 30 min	Réduction de > 15% de la VEMS pour 6/7 travailleurs	Aucune information sur la taille des particules; 3/7 travailleurs avec anticorps IgE spécifiques au nickel
Phillips et al. (2010)	Nanoparticules de Ni, diamètre <25 nm	Pulvérisation de nickel sur des bagues pendant environ 90 minutes	Syndrome de détresse respiratoire de l'adulte (SDRA), insuffisance respiratoire et décès 13 jours après l'exposition	Nanoparticules de Ni présentes dans les macrophages pulmonaires; concentrations élevées de Ni dans l'urine (780 µg/l) et dans les reins; présence d'une nécrose tubulaire rénale
Akesson (et al.) 1985	Vapeurs de nickel	Soudeurs exposés à 440 µg Ni/m <sup>3</sup> (en moyenne), 4 semaines	Irritations des voies respiratoires supérieures; maux de tête	

### 6.1.1.2 Données animales

Le document de l'ATSDR (2005) rapporte que la toxicité aiguë du nickel a été évaluée dans plusieurs études sur des animaux exposés au sulfate de nickel ( $\text{NiSO}_4$ ) (Evans et al., 1995; NTP, 1996c), au chlorure de nickel ( $\text{NiCl}_2$ ) (Adkins et al., 1979), au sous-sulfure de nickel ( $\text{Ni}_3\text{S}_2$ ) (Benson et al., 1995; NTP 1996b) et à l'oxyde de nickel ( $\text{NiO}$ ) (NTP 1996a). Les effets aigus chez l'animal ont aussi été résumés par d'autres organismes comme OEHHA (2012) (Tableau 5). Les effets observés incluent des modifications inflammatoires dans les poumons (Benson et al., 1995; NTP 1996a, 1996b, 1996c), une atrophie de l'épithélium nasal olfactif (Evans et al. 1995; NTP 1996a, 1996b, 1996c), une hyperplasie lymphatique bronchique et médiastinale des ganglions (NTP 1996a, 1996b, 1996c), une fonction immunitaire altérée (Adkins et al., 1979; Graham et al., 1978) et une diminution du gain de poids (NTP, 1996b, 1996c), probablement secondaire à une lésion pulmonaire.

Le National Toxicology Program (NTP) rapporte trois études sur la toxicité de différentes formes de nickel, le sulfure de nickel soluble ( $\text{NiSO}_4$ ), l'oxyde de nickel insoluble ( $\text{NiO}$ ) et le sous-sulfure de nickel ( $\text{Ni}_3\text{S}_2$ ) (NTP 1996a, 1996b, 1996c). Ces études ont montré que la toxicité non néoplasique du nickel dans les voies respiratoires (effets non cancéreux) était associée à la solubilité des différents composés de nickel, le sulfate de nickel soluble s'étant avéré le plus toxique et l'oxyde de nickel insoluble s'étant avéré le moins toxique. En effet, la comparaison des résultats de ces trois études montre que la toxicité pulmonaire non néoplasique du sulfate de nickel est plus importante que celle du sous-sulfure de nickel ou l'oxyde de nickel. Le NTP (1996b, 1996c) ne rapporte pas de valeur de niveau le plus élevé sans effet néfaste observé (« No-observed adverse effect level » ou NOAEL) pour les effets sur les voies respiratoires pour le sulfate de nickel ou le sous-sulfure de nickel. Dans ces études du NTP (1996b, 1996c), chez des rongeurs exposés 6 heures/jour, 5 jours par semaine, pendant 12 jours (sur une période de 16 jours), une inflammation pulmonaire et une atrophie de l'épithélium olfactif nasal ont été observées à la plus faible concentration testée de sulfate de nickel ( $0,7 \text{ mg Ni/m}^3$ ) et de sous-sulfure de nickel ( $0,44 \text{ mg Ni/m}^3$ ). À des concentrations de  $0,7$  et  $3,65 \text{ mg Ni/m}^3$  sous forme de sulfate de nickel et de sous-sulfure de nickel, respectivement, l'inflammation s'accompagnait d'une respiration laborieuse, suggérant une altération de la fonction pulmonaire. Chez les souris, les niveaux les plus faibles associés à un effet néfaste (« lowest-observed adverse effect level » ou LOAEL) pour l'inflammation pulmonaire étaient respectivement de  $0,7$  et  $1,83 \text{ mg Ni/m}^3$  pour le sulfate de nickel et le sous-sulfure de nickel. L'oxyde de nickel présentait une toxicité pulmonaire non cancéreuse plus faible que les deux autres composés de nickel. Suite à une exposition à l'oxyde de nickel, les valeurs NOAEL et LOAEL pour l'inflammation pulmonaire aiguë étaient de  $3,9$  et  $7,9 \text{ mg Ni/m}^3$  chez les rats, respectivement; chez les souris, la plus forte concentration testée ( $23,6 \text{ mg Ni/m}^3$ ) était un NOAEL pour les effets respiratoires. Tel que décrit par ATSDR (2005), bien que l'étude aiguë sur le sous-sulfure de nickel ait utilisé des concentrations plus faibles que celles de l'étude sur le sulfate de nickel, certains éléments semblent indiquer que les effets du sulfate de nickel étaient plus graves. À  $0,7 \text{ mg Ni/m}^3$  de sulfate de nickel, l'inflammation pulmonaire était de gravité minime à faible (score de gravité de  $1,2$  à  $1,8$ ) et était accompagnée d'une respiration laborieuse et une diminution de  $28\%$  du poids corporel. L'inflammation pulmonaire chez les rats exposés à  $0,44$  ou  $0,88 \text{ mg Ni/m}^3$  sous forme de sous-sulfure de nickel a été jugée minime ( $1,0$ ) et n'était pas accompagnée d'aucune altération de la respiration ou d'effets sur le poids corporel. En accord avec les résultats du NTP (1996b) sur le sous-sulfure de nickel, Benson et al. (1995) ont observé une alvéolite chez des rats exposés à  $0,22 \text{ mg Ni/m}^3$  sous forme de sous-sulfure de nickel 6 heures par jour pendant 7 jours.

Par ailleurs, l'étude de Graham et al. (1978) a montré la sensibilité du système immunitaire aux effets toxiques aigus du nickel et est considéré par plusieurs organismes gouvernementaux dans l'établissement de valeurs guides ou de normes. Des souris femelles albinos Swiss, de souche CD-1, âgées de six semaines (14-29 par groupe) ont été exposées par inhalation à 0, 0,1, 0,25, 0,375 et 0,49 mg Ni/m<sup>3</sup> sous forme de dichlorure de nickel (NiCl<sub>2</sub>) soluble pendant deux heures (avec 99% des particules ayant un diamètre médian ≤ 3 µm). Immédiatement après exposition aux aérosols, tous les animaux, y compris les témoins, ont été immunisés avec une suspension de globules rouges de mouton injectée par voie intrapéritonéale. Une technique directe de dosage des plaques de Jerne (Jerne et Nordin 1963) a été utilisée pour tester la capacité de production d'anticorps IgM par des cellules spléniques (de la rate) récoltées le quatrième jour après immunisation, et les cellules de chaque souris ont été plaquées en triple. Le nombre de plaques par plateau a été converti en nombre de plaques par 10<sup>6</sup> cellules pour analyse. Une diminution significative du nombre de cellules spléniques formant des anticorps a été observée chez les souris exposées comparativement aux souris témoins (Graham et al., 1978). Une relation dose-réponse linéaire a été observée et, selon l'Office of Environmental Health Hazard Assessment (OEHHA 2012, 2013) du gouvernement californien (California Environmental Protection Agency (CalEPA)), un LOAEL de 0,25 mg Ni/m<sup>3</sup> et un NOAEL potentiel de 0,1 µg Ni/m<sup>3</sup> peuvent être établis, bien que cette dernière concentration critique n'est pas considéré aussi fiable que le LOAEL (aucune valeur chez les rats contrôles n'est donnée). En réanalysant les données de ces auteurs par une approche statistique, l'OEHHA a établi une limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la benchmark dose (BMDL) de 164,6 µg Ni/m<sup>3</sup>. La BMDL05 est une concentration associée à un pourcentage de réponse (effet indésirable) de 5% par rapport aux témoins. Cette dernière valeur est d'ailleurs utilisée par l'OEHHA comme point de départ (« point-of-departure ») pour dériver une concentration de référence (appelé « Reference Exposure Level (REL) ») potentielle pour une exposition de 8 heures.

Compatible avec les données de Graham et al. (1978), Adkins et al. (1979) ont exposé des souris par inhalation (n = 80-120 par groupe) à des aérosols de nickel solubles à des concentrations de 0, 289, 369 et 499 µg Ni/m<sup>3</sup> pendant deux heures, sous forme de dichlorure de nickel (NiCl<sub>2</sub>) ou de sulfate de nickel (NiSO<sub>4</sub>) (tailles de particules de 86 à 96% < 1,4 µm, 99% < 3,0 µm). Ces auteurs ont montré que les souris traitées étaient significativement plus sensibles à la mortalité par infection bactérienne à streptocoque. Des effets significatifs ont été observés aux concentrations de 499 µg Ni/m<sup>3</sup> après exposition au dichlorure de nickel et de 455 µg Ni/m<sup>3</sup> après exposition au sulfate de nickel. Aucun changement significatif dans la mortalité n'a été observé après exposition à 369 µg Ni/m<sup>3</sup> de dichlorure de nickel. À partir de ces données, l'OEHHA a dérivé un BMDL de 365 µg Ni/m<sup>3</sup>, soit une valeur environ deux fois la BMDL obtenue à partir des données de Graham et al. (1978), mais pour un critère d'évaluation plus sévère.

Ces données sur les effets sur le système immunitaire et l'inflammation sont appuyées par celles d'autres auteurs. Notamment, Haley et al. (1990) ont constaté que l'exposition de souris au sulfate de nickel (NiSO<sub>4</sub>), au sous-sulfure de nickel (Ni<sub>3</sub>S<sub>2</sub>) ou à l'oxyde de nickel (NiO) entraînait divers effets immunologiques. Des souris ont été exposées soit à 0, 0,11, 0,45 ou 1,8 mg Ni/m<sup>3</sup> sous forme de Ni<sub>3</sub>S<sub>2</sub> (MMAD = 2,4 µm, écart type géométrique (GSD) = 2,2), soit à 0,47, 2,0 ou 7,9 mg de Ni/m<sup>3</sup> sous forme de NiO (MMAD = 2,8 µm, GSD = 1,8) ou soit à 0,027, 0,11 et 0,45 mg de Ni/m<sup>3</sup> sous forme de NiSO<sub>4</sub> (MMAD = 2,3 µm, GSD = 2,4), 6 heures/jour, 5 jours/semaine pendant 13 semaines. Une diminution significative de la réponse des cellules formant des anticorps (AFC) a été observée à des concentrations de 1,8 mg Ni/m<sup>3</sup> sous forme de Ni<sub>3</sub>S<sub>2</sub>. En revanche, une augmentation des anticorps dans les cellules AFC des ganglions lymphatiques associés aux poumons a été systématiquement observée, indiquant une influence

indirecte possible des médiateurs inflammatoires libérés dans les poumons sur les ganglions lymphatiques locaux. Haley et al. (1987) ont également montré une fonction phagocytaire altérée et une activité accrue des cellules *Natural killer* (NK) chez des singes *Cynomolgus* mâles, exposés au  $\text{Ni}_3\text{S}_2$  par voie intratrachéale (taille des particules non spécifiée) à une dose délivrée de  $0,06 \mu\text{mol Ni/g}$  de tissu pulmonaire. Lundborg et Camner (1984) ont en outre montré une diminution significative de l'activité des macrophages lysozymes dans le liquide de lavage bronchoalvéolaire (LBA) et dans les cultures de macrophages chez des lapins exposés à  $0,24 \text{ mg Ni/m}^3$  sous forme de chlorure de nickel (MMAD =  $0,5\text{-}1,0 \mu\text{m}$ ), 6 heures/jour, 5 jours/semaine pendant 4 semaines, comparativement aux animaux témoins ( $n = 8$  par groupe).

Roberts et al. (2009) ont exposé des rats Sprague-Dawley par instillation intratrachéale à  $55,7 \mu\text{g/rat}$  de dichlorure de nickel ( $\text{NiCl}_2$ ) seul ou en combinaison avec d'autres métaux solubles et ont vérifié les lésions pulmonaires suite à une infection avec la bactérie *Listeria monocytogenes*. Avant l'infection, le nickel soluble seul ou en mélange ne produisait pas plus de lésions pulmonaires comparativement aux témoins. Après l'infection, les animaux traités au nickel présentaient une augmentation de la charge pulmonaire bactérienne et une diminution du poids corporel. Après infection, le nickel seul ou en mélanges augmentait les espèces réactives de l'oxygène dans les poumons et a provoqué une suppression de l'activité des lymphocytes T. Dans l'ensemble, les auteurs ont conclu que le nickel soluble était le métal primaire impliqué dans la susceptibilité accrue à l'infection observée chez des rats exposés aux métaux solubles.

Tel que rapporté par l'OEHHA (2012), Ishihara et al. (2002) ont aussi étudié les réponses inflammatoires et la sécrétion de mucus chez des rats Wistar ( $n = 5$  par groupe) atteints de bronchiolite aiguë suite à une exposition au chlorure de nickel ( $\text{NiCl}_2$ ) par inhalation avec un nébuliseur à ultrasons 5 heures/jour pendant 5 jours. Les concentrations moyennes de nickel dans les aérosols étaient de  $0,85 \text{ mg Ni/m}^3$  le premier jour et de  $0,24 \text{ mg Ni/m}^3$  pendant les jours deux à cinq et le diamètre médian des particules (MMAD) était de  $1,8 \mu\text{m}$  (écart type géométrique de 1,6). Plusieurs biomarqueurs inflammatoires ont été mesurés à différents temps dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire. Les concentrations totales de protéines, l'activité élastolytique totale, la capacité inhibitrice de la trypsine, la  $\beta$ -glucuronidase, le fucose et l'acide sialique dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire étaient significativement supérieures à celles des témoins ( $P < 0,05$ ). Le chimio-attractif des neutrophiles induit par les cytokines (CINC) et les produits géniques régulés par la croissance (GRO) ainsi que la L-sélectine soluble étaient significativement augmentés aux jours 3-6 et 5-6 jours, respectivement. L'étendue de la lésion du tissu pulmonaire a également été évaluée par des observations histopathologiques; il n'y avait aucune exfoliation de l'épithélium des voies respiratoires au jour cinq d'exposition, soit quand la bronchiolite s'est développée. Ces données indiquent donc que l'inhalation de chlorure de nickel a provoqué une réponse inflammatoire aiguë avec hypersécrétion de mucus, qui s'est dissipée en un mois. L'OEHHA a calculé des BMDL à partir de ces données. Les valeurs obtenues étaient significativement inférieures à la BMDL de  $165 \mu\text{g/m}^3$  calculée à partir des données de Graham et al. (1978) pour l'inhibition de la production d'anticorps chez la souris, mais sont en accord avec le protocole d'exposition sur une période plus longue (5 heures/jour x 5 jours).

Jia et al. (2010) ont mené une étude mécaniste de l'altération olfactive induite par le nickel. Des souris mâles ont été instillées par voie intranasale avec sulfate de nickel ( $\text{NiSO}_4$ ), à une dose 0, 0,1, 0,5 ou  $2,5 \text{ mg/kg pc}$ . L'épithélium olfactif a été examiné histologiquement et immunochimie a été effectuée 1 à 7 jours après l'instillation. La toxicité nasale était dépendante de la dose et du temps et était caractérisée par une diminution de l'épaisseur de régions nasales atteignant jusqu'à 30 et  $15 \mu\text{m}$  aux doses supérieures. Aucun effet n'a été observé dans la cloison nasale.

Une mortalité de 100% a été observée chez des souris ( $n = 10$ ) suite à une exposition subaiguë par inhalation à des particules de nickel sous forme de sous-sulfure de nickel ( $\text{Ni}_3\text{S}_2$ ) à une concentration de  $10 \text{ mg/m}^3$ , 6 heures/jour, 5 jours/semaine, pendant 12 jours (avec un diamètre médian de  $1,3 \mu\text{m}$  et écart type géométrique de 1,5) (Benson et al., 1988). Chez des rats exposés dans les mêmes conditions, deux mortalités ont également été observées sur 10 rats exposés. Des lésions de l'épithélium nasal et pulmonaire et des ganglions lymphatiques bronchiques ont été observées. La pathologie a révélé des changements emphysémateux dans les poumons des rats exposés à 5 ou  $10 \text{ mg Ni}_3\text{S}_2/\text{m}^3$  et une fibrose chez des souris exposées à  $5 \text{ mg Ni}_3\text{S}_2/\text{m}^3$ . Une atrophie des tissus lymphoïdes, incluant la rate, le thymus et les ganglions lymphatiques bronchiques, a été observée chez des souris et des rats exposés à 5 ou  $10 \text{ mg}$  de  $\text{Ni}_3\text{S}_2/\text{m}^3$ .

Toya et al. (1997) ont évalué les effets d'instillations intratrachéales uniques et répétées de fumées de nickel (environ  $10 \text{ nm}$  de diamètre), de trioxyde de nickel ( $\text{Ni}_2\text{O}_3$ ) (diamètre moyen géométrique de  $2,0 \mu\text{m}$  et écart type géométrique de 1,69) et d'oxyde de nickel ( $\text{NiO}$ ) (moyennes géométriques de  $2,2 \mu\text{m}$  et écart type géométrique de 1,68) chez des rats Sprague-Dawley. La dose létale 50 (DL50) des fumées de nickel a été estimée à  $38,2 \text{ mg/kg pc}$ . Un retard dans la prise de poids corporel a été observé suite à des doses uniques de  $13,0 \text{ mg Ni}_2\text{O}_3/\text{kg pc}$ ,  $14,3 \text{ mg Ni}$  fumées/ $\text{kg pc}$ , ou  $13,0 \text{ mg NiO}/\text{kg pc}$  par rapport aux contrôles. Les lésions pulmonaires induites par une seule exposition au nickel étaient caractérisées par une hyperplasie des cellules caliciformes, des cellules inflammatoires périvasculaires et un œdème dans l'espace alvéolaire. Les fumées de nickel et le  $\text{Ni}_2\text{O}_3$  ont produit une hyperplasie des cellules caliciformes, un granulome focal et des cellules inflammatoires dans l'espace alvéolaire, mais le  $\text{NiO}$  n'a pas produit de lésions. Des instillations répétées de fumées de nickel à une dose de  $5,9 \text{ mg/kg/jour}$  pendant quatre jours à une semaine ont produit une sécrétion de matières protéiniques dans l'espace alvéolaire. Les auteurs ont noté que, bien que les fumées de nickel aient été composées d'environ 3% de  $\text{Ni}_2\text{O}_3$  et du reste de  $\text{NiO}$ , sa toxicité était supérieure en poids à celle du  $\text{Ni}_2\text{O}_3$  administré seul. Ils supposent que la différence de toxicité était due à la présence de particules ultrafines dans les fumées de nickel.

Serita et al. (1999) ont étudié les lésions formées dans les poumons de rats après une exposition de cinq heures au nickel métallique ultrafin aggloméré (Uf-Ni) avec un diamètre initial moyen de  $20 \text{ nm}$  et un aérosol d'exposition de diamètre médian (MMAD) de  $1,3 \mu\text{m}$  (avec un écart type géométrique de 1,54). Soixante à 80 rats Wistar par groupe de dose (sexes non spécifiés) ont été exposés à  $0,15$  (faible),  $1,14$  (moyen) ou  $2,54$  (élevé)  $\text{mg Uf-Ni}/\text{m}^3$  pendant cinq heures. Cinq animaux par groupe de dose ont été sacrifiés à 0 heure et 1, 3, 7, 14 et 21 jours après l'exposition. Des animaux du groupe « faible » ont également été sacrifiés à 28, 56 et 84 jours après l'exposition. Les résultats toxicologiques incluent : (1) une augmentation significative du poids du poumon dans les groupes « moyen » et « élevé »; (2) l'accumulation de macrophages alvéolaires; (3) une lipoprotéinose alvéolaire qui s'est aggravée jusqu'à quatre semaines dans le groupe « élevé »; (4) une calcification aiguë probablement liée à une perturbation du transport des ions  $\text{Ca}^{2+}$  par l'ion  $\text{Ni}^{2+}$  solubilisé. Cette étude indique un LOAEL de  $1,14 \text{ mg Ni}/\text{m}^3$  et un NOAEL de  $0,15 \text{ mg Ni}/\text{m}^3$  pour une seule exposition de cinq heures au nickel métallique. Cependant, comme le soulignent les auteurs, si la moitié de la quantité de nickel déposée dans le poumon du groupe « faible » était reportée au lendemain, la quantité de dépôt après 30 jours à 5 heures/jour dépasserait le dépôt d'une seule exposition pour le groupe élevé. Par conséquent, il est difficile d'accepter  $0,15 \text{ mg/m}^3$  comme une véritable NOAEL applicable aux scénarios d'exposition répétée.

Prows et Leikauf (2001) ont étudié les déterminants génétiques pouvant expliquer la susceptibilité aux lésions pulmonaires aiguës induites par le nickel chez les souris sensibles et

résistantes. Les souris ont été exposées 6 fois en un an dans une chambre d'inhalation à de l'air contenant  $152 \pm 12 \mu\text{g Ni/m}^3$  ( $0,2 \mu\text{m MMAD}$ ) généré à partir de 50 mM (10<sup>-3</sup> M) de sulfate de nickel hexahydraté ( $\text{NiSO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ) (durée des expositions individuelles non indiquées). Certains gènes ont été identifiés comme étant à l'origine de la susceptibilité aux lésions pulmonaires, notamment un lien significatif sur le chromosome 6 (désigné Aliq4) et des liens possibles sur les chromosomes 1 et 12. Les gènes candidats sur le chromosome 6 incluent : *Tbxas1* (thromboxane A synthase 1), *Aqpl* (aquaporine-1), *Crhr2* (récepteur de l'hormone libérant la corticotrophine-2), *Sftpb* (protéine associée au surfactant B), *Pecam* (molécule d'adhérence) et *Tgfa* (TGF- $\alpha$ ). Les résultats suggèrent que relativement peu de gènes pourraient jouer un rôle dans les lésions pulmonaires aiguës induites par un irritant.

Nishi et al. (2009) ont évalué les effets des nanoparticules d'oxyde de nickel (NiO) sur l'inflammation et l'expression des chimiokines chez des rats exposés par voie intratrachéale. Le diamètre médian des agglomérats de NiO en suspension dans l'eau distillée était de 26 nm (diamètre primaire de surface moyenne pondérée de 8,41 nm et surface spécifique de 104,6 m<sup>2</sup>/g). Des rats Wistar mâles ont été exposés à 0,1 mg (0,33 mg/kg) ou à 0,2 mg (0,66 mg/kg), suivi d'un sacrifice à 3 jours, 1 semaine et 1, 3 et 6 mois après une seule instillation. Les taux de CINC-1 et de CINC-2 $\alpha\beta$  étaient élevés du 3<sup>e</sup> jour au 3<sup>e</sup> mois dans le tissu pulmonaire et de 3 à 6 mois dans le liquide du lavage broncho-alvéolaire (LBA). Le CINC-3 était élevé au jour 3 à la fois dans le tissu pulmonaire et le LBA, puis diminuait par la suite. Le nombre total de cellules et de neutrophiles dans le liquide de LBA a augmenté. Dans le tissu pulmonaire, l'infiltration de neutrophiles et de macrophages alvéolaires a été observée du 3<sup>e</sup> au 6<sup>e</sup> jour dans les alvéoles. Ces données indiquent l'implication de CINC dans les lésions pulmonaires induites par des nanoparticules de NiO.

**Tableau 5 – Sommaire des données de toxicité aiguë du nickel chez l'animal (adapté de OEHHA, 2012)**

Étude	Composés	Exposition	Effet principal	Commentaires / autres effets observés
Graham et al. (1978)	NiCl <sub>2</sub> ; 99% < 3 µm	Inhalation de 0, 100, 250, 375, 490 µg Ni/m <sup>3</sup> chez la souris pendant 2 heures (14-29 par groupe)	Immunotoxicité, diminution de la formation d'anticorps spléniques avec réponse dose-réponse linéaire	BDML05 de 165 µg/m <sup>3</sup> calculé par l'OEHHA (2012); Immunotoxicité évaluée par une technique directe de dosage des plaques de Jerne (Jerne et Nordin 1963) pour tester la capacité de production d'anticorps IgM par des cellules spléniques récoltées le 4 <sup>e</sup> jour après immunisation; conversion du nombre de plaques par plateau en nombre de plaques par 10 <sup>6</sup> cellules pour analyse; observation d'une diminution significative du nombre de cellules spléniques formant des anticorps.
Adkins et al. (1979)	NiCl <sub>2</sub> ; 86-96% < 1.4 µm, 99% < 3 µm	Inhalation de 0, 289, 369, 499 µg Ni/m <sup>3</sup> pendant 2 h chez la souris (n = 80-120 /groupe)	Réponse à une infection expérimentale avec Streptococcus pyogenes, 24 heures après la dose de Ni; augmentation de la mortalité	BMDL de 365 µg Ni/m <sup>3</sup> pour l'augmentation, du double, de la mortalité (3,74 à 7,4%).

Étude	Composés	Exposition	Effet principal	Commentaires / autres effets observés
NTP (1996a)	NiO	Étude d'inhalation de 16 jours chez le rat avec des groupes de 5/sexe/dose : 0, 1,2, 2,5, 5,0, 10 ou 30 mg de NiO/m <sup>3</sup> , 0, 0,9, 2,0, 3,9, 7,9 ou 23,6 mg de Ni/m <sup>3</sup> , 6 h/j, 5j /sem, pour un total de 12 jours d'exposition	Modifications inflammatoires dans les poumons	Pigments particulaires dans les macrophages alvéolaires ou dans les espaces alvéolaires des poumons des groupes mâles et femelles exposés; hyperplasie des ganglions lymphatiques bronchiques, atrophie de l'épithélium olfactif observé à 30 mg/m <sup>3</sup> .
NTP (1996b)	Ni <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	Étude d'inhalation de 16 jours chez le rat avec des groupes de 5/sexe/dose : 0, 0,6, 1,2, 2,5, 5,0, 10 de Ni <sub>3</sub> S <sub>2</sub> /m <sup>3</sup> , 0, 0,44, 0,88, 1,83, 3,65 ou 7,33 mg de Ni/m <sup>3</sup> , 6 h/j, 5 j/sem, pour un total de 12 jours d'exposition	Modifications inflammatoires dans les poumons; hyperplasie des ganglions lymphatiques bronchiques; atrophie de l'épithélium olfactif	Diminution du gain de poids à 5 et 10 mg/m <sup>3</sup> (mâles) et à 2,5, 5 et 10 mg/m <sup>3</sup> (femelles); difficultés respiratoires à 10 mg/m <sup>3</sup> (mâles) et à 2,5, 5 et 10 mg/m <sup>3</sup> (femelles).
NTP (1996c)	NiSO <sub>4</sub> •6H <sub>2</sub> O	Étude d'inhalation de 16 jours chez le rat avec des groupes de 5/sexe/dose : 0, 3,5, 7, 15, 30 ou 60 mg de NiSO <sub>4</sub> •6H <sub>2</sub> O/m <sup>3</sup> , 0, 0,7, 1,4, 3,1, 6,1 ou 12,2 mg de Ni/m <sup>3</sup> , 6 h/j, 5 j/sem, pour un total de 12 jours d'exposition	Modifications inflammatoires dans les poumons; hyperplasie des ganglions lymphatiques bronchiques et médiastinale; atrophie de l'épithélium olfactif	

Étude	Composés	Exposition	Effet principal	Commentaires / autres effets observés
Benson et al. (1988)	Ni <sub>3</sub> S <sub>2</sub> ; MMAD = 1,3 µm, GSD = 1,5	Exposition par inhalation 6 h/j, 5 jours/semaine, 12 jours, 5 ou 10 mg/m <sup>3</sup> pour les souris et les rats	Mortalité de 100% chez la souris, 20% chez le rat	Lésions dans l'épithélium nasal et pulmonaire et les ganglions lymphatiques; atrophie des tissus lymphoïdes (incluant rate, thymus, lymphé bronchique) chez la souris et le rat aux deux doses.
Serita et al. (1999)	Ni 20 nm; MMAD = 1,3 µm, GSD = 1,54	Inhalation unique chez le rat (n= 60-80 rats/dose) de 0,15, 1,14 ou 2,54 mg/m <sup>3</sup> pendant 5 heures; rats sacrifiés à des intervalles allant jusqu'à 84 jours	Lésions pulmonaires observées à la concentration de 1,14 mg Ni/m <sup>3</sup>	↑ poids des poumons à 1,14 et 2,5 mg/m <sup>3</sup> ; Accumulation de macrophages alvéolaires spumeux (MA) et présence de MA dégénérés indiquant une lipoprotéinose alvéolaire et calcification des MA dégénérés à la dose élevée.
Ishihara et al. (2002)	Aérosol NiCl <sub>2</sub> ; MMAD = 1,8 µm, GSD = 1,6	Inhalation chez le rat mâle 5 h/ j pendant 5 j à 0,85 à 0,24 mg Ni/m <sup>3</sup>	Biomarqueurs inflammatoires dans BALF: concentration totale en protéines ↑; activité élastolytique totale ↑; capacité inhibitrice de la trypsine ↑; activité β-glucuronidase ↑	Fucose ↑; acide sialique ↑; L-sélectine ↑; modification cellules totales, protéines totales, activité élastolytique totale et acide sialique.
Haley et al. (1987)	Ni <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	Instillation intratrachéale chez le singe; dose finale dans les poumons de 0,06 µmol Ni/g	Diminution de l'activité phagocytaire des macrophages pulmonaires	Augmentation secondaire de la destruction des cellules MA cibles, par les cellules NK.

Étude	Composés	Exposition	Effet principal	Commentaires / autres effets observés
Toya et al. (1997)	Poudres Ni <sub>2</sub> O <sub>3</sub> , NiO et fumées de Ni dans les suspensions particulaires	Instillation intratrachéale chez le rat (n = 23-30/groupe); instillation unique de Ni <sub>2</sub> O <sub>3</sub> de 1,4 ou 13 mg/kg, de NiO de 13 mg/kg, de Ni fumées de 3,8 ou 14,3 mg/kg; instillation répétée 4 fois de 5,9 mg/kg de fumées de nickel à intervalles de 2 semaines	Changements histopathologiques à 1,4 et 13 mg/kg Ni <sub>2</sub> O <sub>3</sub> et à 14,3 mg/kg de fumées de nickel; pas de changement histopathologique après dosage à 13 mg/kg de NiO; œdème et protéinose après dosage répété avec des fumées de nickel	Diminution du gain de poids après dosage; lésions pulmonaires caractérisées par une hyperplasie cellulaire, des cellules inflammatoires et de l'œdème dans l'espace alvéolaire; protéinose observée après administration répétée.
Nishi et al. (2009)	Nanoparticules de NiO; MMAD = 26 nm; distribution de 10-60 nm par diffusion de la lumière	Instillation intratrachéale de 0.1 mg (0.33 mg/kg) ou 0.2 mg (0.66 mg/kg) chez le rat; sacrifice à 3 jours, 1 semaine, 1 mois, 3 mois et 6 mois après instillation	Augmentation de l'inflammation et de l'expression de chimiokines (CINC-1, CINC-2αβ, CINC-3); ↑ CINC1 et CINC2αβ du jour 3 à 3 mois dans poumons et du jour 3 à 6 mois dans liquide LBA; ↑ CINC-3 au jour 3; ↑ cellules totales et compte de neutrophiles dans liquide LBA du jour 3 à 3 mois par rapport aux témoins	CINC-3 ↑ au jour 3 puis diminue.
Jia et al. (2010)	NiSO <sub>4</sub>	Instillation intranasale chez la souris de 0, 0,1, 0,5, 2,5 mg/kg pc; analyse histologique et immunochimique 1-7 j après le traitement	Toxicité nasale; diminutions dépendantes de la dose de l'épaisseur de certaines régions nasales	

## 6.1.2 Effets reliés à une exposition chronique et sous-chronique

### 6.1.2.1 Données humaines

La plupart des données disponibles sur les effets reliés à l'exposition chronique au nickel proviennent d'études chez des travailleurs (Tableau 6). Bien que les niveaux d'exposition au nickel ne soient pas rapportés dans la plupart des études sur l'exposition professionnelle, les travailleurs évalués étaient généralement exposés à des concentrations de nickel qui dépassaient largement les niveaux observés dans l'air ambiant. Le document de l'ATSDR (2005) rapporte qu'un certain nombre d'études d'exposition chronique ont examiné le potentiel du nickel et ses composés à induire des effets respiratoires chez les travailleurs. La plupart de ces études sont des études de mortalité au sein de cohortes. Dans ces études, aucune augmentation significative du nombre de décès dus à une maladie respiratoire non maligne n'a été observée (Arena et al., 1998; Cox et al., 1981; Egedahl et al., 2001; Enterline et Marsh, 1982; Redmond 1984, Roberts et al., 2009; Shannon et al., 1984; Moulin et al., 2000; Huvinen et al. 2002).

Parmi ces données, Moulin et al. (2000) ont mené une étude sur la mortalité de 4898 travailleurs de l'acier inoxydable exposés à des alliages métalliques, y compris le nickel. Aucune augmentation significative des ratios normalisés de mortalité (SMR) pour la bronchite chronique, la pneumoconiose ou d'autres effets du système respiratoire n'a été observée. De même, Egedahl et al. (2001) ont étudié l'incidence de mortalité chez les employés d'un complexe hydrométallurgique d'une raffinerie de nickel en Alberta, au Canada. Un total de 1649 hommes ayant travaillé sans interruption pendant au moins 12 mois au cours des années 1954 à 1978 ont été suivis pendant 17 années supplémentaires. L'exposition à ce processus de raffinage implique du nickel métallique plutôt que du nickel ou des sulfures solubles. Les décès observés dus à une maladie respiratoire étaient inférieurs aux attentes (SMR = 36, intervalle de confiance à 95% (IC 95%) 13 - 79). Huvinen et al. (2002) ont étudié 284 travailleurs d'une usine de ferrochrome et d'acier inoxydable. Les travailleurs à long terme (23 ans en moyenne) exposés à de faibles concentrations de poussières et de fumées contenant du molybdène ( $0,3 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ), du nickel ( $1,8 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) et du chrome ( $4,7 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) n'ont pas montré de signe de maladie respiratoire détectable par des tests de la fonction pulmonaire ou une radiographie thoracique. Pang et al. (1996) ont observé une légère augmentation, mais non statistiquement significative, du risque relatif de mortalité attribuable à des maladies non malignes du système respiratoire chez des plaqueurs de nickel exposés au  $\text{NiCl}_2$  et au  $\text{NiSO}_4$ . Le risque relatif après ajustement pour l'âge, la période de suivi et le travail de nickel au début de l'année était de 1,59 (IC à 95%, 0,58 à 4,36). L'étude est limitée par le faible nombre de sujets (248 sujets au total) et d'expositions relativement courtes au nickel soluble (moyenne = 2,1 ans, médiane de 0,86 an).

Quelques études ont examiné les associations entre l'exposition au nickel et d'éventuels effets respiratoires non létaux chez les travailleurs. Deux études ont examiné des radiographies thoraciques des travailleurs. Une de ces études a révélé un risque accru de fibrose pulmonaire modérée (Berge et Skyberg, 2003) et l'autre n'a montré aucune altération significative (Muir et al., 1993). Plus précisément, dans une étude réalisée chez 1 046 travailleurs d'une raffinerie, Berge et Skyberg (2003) ont rapporté des signes d'augmentation des anomalies pulmonaires, évaluées par radiographie, suite à une exposition accrue au nickel soluble ou sulfuré, bien que le nombre de cas était relativement faible (47/1046) et que les effets étaient relativement légers. Les concentrations d'exposition aux différentes formes de nickel (moyenne annuelle  $\pm$  SD) étaient de  $5,59 \pm 11,73$ ,  $1,43 \pm 2,23$ ,  $0,55 \pm 1,19$ ,  $3,09 \pm 8,54$  et  $0,52 \pm 1,35 \text{ mg}/\text{m}^3$ , respectivement pour le Ni total, Ni soluble, Ni sulfhydrique, Ni oxyde et Ni métallique. Pour l'analyse de la dose-réponse, les expositions moyennes utilisées pour le nickel sulfuré étaient

de 0,03 (254 sujets), 0,27 (237), 1,03 (282) et 4,32 (263) mg/m<sup>3</sup> an. Pour le nickel soluble, les expositions moyennes étaient de 0,01 (264), 0,08 (237), 0,33 (282) et 1,73 (263) mg/m<sup>3</sup> an. Pour l'exposition au nickel soluble, le ratio de probabilités brutes de fibrose pulmonaire était de 4,34 (IC à 95%, 1,75 - 10,77). Le risque ajusté pour l'âge, le tabagisme, l'amiante et le nickel sulfuré était de 2,24 (IC à 95%, 0,82 - 6,16) avec une relation dose-réponse. Les valeurs brutes correspondantes pour le nickel sulfuré étaient de 5,06 (IC 95%, 1,70 - 15,09) et ajustées de 2,04 (IC à 95%, 0,54 - 7,70); dans ce dernier cas, la variable nickel sulfuré a été remplacée par du nickel soluble.

Dans l'étude de Muir et al. (1993) chez 149 travailleurs d'une usine de frittage de nickel, l'inhalation professionnelle de poussières de nickel n'a pas été associée à une fibrose pulmonaire bien qu'une augmentation des opacités pulmonaires irrégulières ait été observée chez les travailleurs avec un historique d'exposition professionnelle de plus de 5 ans. Par ailleurs, Broder et al. (1989) n'ont trouvé aucun effet significatif sur la fonction pulmonaire associé à l'exposition au nickel dans une fonderie de nickel.

Par ailleurs, les documents du OEHHA (2012, 2013) rapportent qu'un certain nombre d'études indiquent que l'exposition professionnelle par inhalation aux aérosols de nickel peut entraîner le développement d'un asthme spécifique au nickel. Davies (1986) a trouvé 3 cas d'asthme chez 53 travailleurs du nickelage sans antécédents d'asthme avant leur emploi. Fernandez-Nieto et al. (2006) ont rapporté des résultats obtenus chez quatre patients souffrant d'asthme lié au travail en raison d'une exposition à des sels métalliques. Deux sujets venaient d'usines où le dichromate de potassium et le sulfate de nickel étaient utilisés pour la galvanoplastie, un autre travaillait dans une cimenterie (dichromate de potassium) et un était un soudeur exposé aux vapeurs métalliques, y compris des vapeurs de nickel et de chrome. Tous les patients montraient une hyperréactivité bronchique à la méthacholine, 24 heures après l'épreuve avec des sels métalliques. La provocation au sulfate de nickel a conduit à une réponse positive à une concentration de 10 mg/ml de méthacholine chez le sujet 1 travaillant dans une usine de placage électrolytique et à une concentration de 0,1 mg/ml chez le sujet 2 travaillant dans une cimenterie.

Des cas spécifiques ont aussi été rapportés. En particulier, Novey et al. (1983) ont décrit des effets au niveau des bronches chez un travailleur exposé à des sels de nickel et de chrome. Dans un autre cas, des études immunologiques menées chez un homme de 24 ans ont montré des anticorps spécifiques au nickel dans le sérum après plusieurs semaines de travail dans un atelier de nickelage où le sulfate de nickel était utilisé (McConnell et al., 1973). Sa fonction pulmonaire était significativement altérée par rapport à un sujet témoin et aux valeurs normales. Ce travailleur a signalé une dyspnée, une toux, une oppression thoracique et une respiration sifflante pendant la période de travail.

Il est à noter que Sivulka et al. (2007) ont examiné la littérature sur l'exposition au nickel et les maladies respiratoires non malignes et ont suggéré que l'absence d'observation de toxicité pulmonaire franche chez les travailleurs exposés au nickel pourrait être liée à la taille des particules à laquelle les travailleurs étaient exposés. Les auteurs soulignent que dans les études sur les rats montrant des lésions pulmonaires, les expositions ont été faites avec des particules respirables qui peuvent atteindre les régions non ciliées des voies respiratoires (diamètre < 4 µm) tandis que les expositions professionnelles incluent des particules de plus grand diamètre non respirables.

En ce qui concerne les effets d'une exposition chronique au nickel par inhalation chez des travailleurs sur des organes autres que le système respiratoire, très peu d'études sont

disponibles. Néanmoins, Vyskocil et al. (1994) ont montré la présence de lésions rénales, telles qu'évaluées à partir de marqueurs biochimiques chez 26 travailleurs (14 hommes et 12 femmes) fortement exposés à des composés de nickel solubles dans une usine chimique. Ces résultats indiquent des effets nocifs des composés de nickel solubles sur la fonction tubulaire du rein. Les auteurs mentionnent que ces données sont en accord avec les données disponibles dans la littérature, car il semble que ces effets se produisent uniquement à des niveaux d'exposition élevés.

**Tableau 6 – Sommaire de données de toxicité chronique du nickel chez l'humain (adapté de OEHHA, 2012)**

Étude	Composés	Population et exposition	Effet principal
Berge et Skyberg (2003)	Ni soluble, Ni sulfurique	Travailleurs de raffinerie de nickel (n = 1046); 47 cas sur 1046 travailleurs. Expositions moyennes pour le nickel sulfuré: 0,03 (254 sujets), 0,27 (237), 1,03 (282) et 4,32 (263) mg/m <sup>3</sup> an. Expositions moyennes pour le nickel soluble: 0,01 (264), 0,08 (237), 0,33 (282) et 1,73 (263) mg/m <sup>3</sup> an	Pour l'exposition au nickel soluble, ratio de probabilités brutes de fibrose pulmonaire de 4,34 (IC à 95%, 1,75 - 10,77); risque ajusté pour l'âge, le tabagisme, l'amiante et le nickel sulfuré était de 2,24 (IC à 95%, 0,82 - 6,16) avec une relation dose-réponse. Valeurs brutes correspondantes pour le nickel sulfuré de 5,06 (IC 95%, 1,70 - 15,09) et ajustées de 2,04 (IC à 95%, 0,54 - 7,70); les mêmes variables sont utilisées pour ces dernières valeurs ajustées, sauf que le nickel sulfuré était remplacé par du nickel soluble.
Fernandez-Nieto et al. (2006)	NiSO <sub>4</sub> , K <sub>2</sub> Cr <sub>2</sub> O <sub>7</sub>	Patients souffrant d'asthme lié au travail (n = 4) en raison d'une exposition à des sels métalliques. Deux sujets d'usines où le dichromate de potassium et le sulfate de nickel utilisés pour la galvanoplastie; un travailleur de cimenterie (dichromate de potassium); un soudeur exposé aux vapeurs métalliques	Hyperréactivité bronchique à la méthacholine, 24 heures après l'épreuve avec des sels métalliques; provocation au sulfate de nickel a conduit à une réponse positive à une concentration de 10 mg/ml de méthacholine chez le sujet 1 travaillant dans une usine de placage électrolytique et à une concentration de 0,1 mg/ml chez le sujet 2 travaillant dans une cimenterie.
Pang et al. (1996)	NiCl <sub>2</sub> , NiSO <sub>4</sub>	Plaqueurs de nickel (n = 248); exposition moyenne de 2,1 ans; médiane = 0,86 an.	Mortalité due à des maladies non-malignes des voies respiratoires; RR ajusté = 1,59 (IC à 95% = 0,58-4,36).
Moulin et al. (2000)	Alliages métalliques incluant le Ni	Travailleurs de l'acier (n = 4898)	Aucune augmentation significative des ratios normalisés de mortalité (SMR) pour la bronchite chronique, la pneumoconiose ou d'autres effets du système respiratoire.
Yoshioka et al. (2008)	Ni, Cd	Travailleurs de batterie Ni-Cd (n = 66)	Corrélation entre les niveaux de 8-OHdG et les niveaux de Ni urinaire et de cadmium sanguin.

D'autre part, Yoshioka et al. (2008) ont évalué l'effet de l'exposition au Ni-Cd chez des travailleurs de production de batterie sur les niveaux de marqueurs de stress oxydants (8-hydroxy-désoxyguanosine (8-OHdG)). Une corrélation a été observée entre les niveaux de 8-OHdG a été observée et les niveaux de Ni urinaire et de cadmium sanguin. La signification de ces résultats reste à vérifier.

Par ailleurs, au niveau de la population générale, très peu de données sur les effets chroniques associés à l'exposition au nickel sont disponibles. Toutefois, Mann et al. (2010) ont mené une étude transversale sur l'exposition au nickel dans l'air et la sensibilisation au nickel chez 309 enfants de 6 ans de trois villes de Rhénanie du Nord-Westphalie (environ 100 sujets de chaque ville). Deux des villes se trouvaient à proximité d'aciéries (Duisburg et Dortmund) et une dans une zone rurale (Borken). Les données sur la qualité de l'air ambiant et la modélisation de la dispersion des particules ont été utilisées pour estimer les concentrations atmosphériques annuelles moyennes individuelles. L'évaluation de l'exposition interne au nickel a été réalisée par analyse d'échantillons d'urine du matin. La teneur en nickel de l'eau potable a également été analysée en tant que facteur de confusion potentiel. La sensibilisation au nickel a été mesurée par un test cutané. Une corrélation faible mais significative ( $r = 0,256$ ,  $IC95\% = 0,137-0,375$ ,  $P < 0,001$ ) a été observée entre les concentrations de nickel dans l'air ambiant et celles observées dans l'urine (test de corrélation de Pearson sur les valeurs log-transformées). De plus, une comparaison des concentrations de nickel dans l'air ambiant entre les enfants sensibilisés et non sensibilisés a montré une association entre l'exposition au nickel chez les enfants de la ville de Duisburg et la sensibilisation au nickel (test de Mann-Whitney:  $P = 0,094$ ). Une association similaire n'a pas été vue pour les enfants de Dortmund. Par ailleurs, dans l'ensemble, les concentrations de nickel dans l'urine des enfants sensibilisés étaient plus élevées que chez les enfants non sensibilisés ( $p < 0,001$ ). Les enfants dont le Ni urinaire ou dans l'air ambiant était inférieur à la médiane présentaient une prévalence de la sensibilisation au Ni plus élevée que les enfants dont les deux niveaux étaient inférieurs à la médiane (test X<sup>2</sup>:  $P = 0,109$ ). Les auteurs ont conclu que le nickel dans l'air ambiant pourrait être un facteur de risque pour la sensibilisation au nickel, mais une étude plus large est nécessaire.

### 6.1.2.2 Données animales

Plusieurs études sur les animaux (NTP 1996a, 1996b, 1996c; Ottolenghi et al., 1974) ont évalué la toxicité non cancérogène du sulfate de nickel, du chlorure de nickel, du sulfure de nickel et de l'oxyde de nickel. L'OEHHA (2012) synthétise aussi les principales études de toxicité animale (Tableau 7). Ces études ont révélé des modifications inflammatoires des poumons (NTP 1996a, 1996b, 1996c; Ottolenghi et al., 1974), une atrophie de l'épithélium nasal olfactif (NTP 1996b, 1996c), des lésions rénales (Vyskocil et al. 1994), une diminution du gain de poids corporel, probablement associée à une altération de la fonction pulmonaire et une atteinte des ganglions lymphatiques bronchiques (NTP, 1996a, 1996b, 1996c).

Comme pour les expositions de courte et de moyenne durée, l'exposition chronique au sulfate de nickel, au sous-sulfure de nickel ou à l'oxyde de nickel a entraîné une inflammation pulmonaire chronique. Les études du National Toxicology Program (NTP) (1996a, 1996b, 1996c) sont parmi les plus citées dans les revues sur l'évaluation de la toxicité de nickel, notamment celles du California EPA (OEHHA 2012, 2013) et de l'ATSDR (2005).

Une première étude d'inhalation chronique sur deux ans a été effectuée par le NTP chez des rats et souris exposés à des aérosols de particules d'oxyde de nickel respirables (NTP, 1996a). Des rats F344/N (65 par sexe et par groupe) ont été exposés à des concentrations de 0, 0,62,

1,25 ou 2,5 mg d'oxyde de nickel/m<sup>3</sup>, équivalentes à 0, 0,5, 1,0 ou 2,0 mg Ni/m<sup>3</sup>, 6 heures/jour, 5 jours/semaine pendant 104 semaines (diamètre aérodynamique massique médian (MMAD) = 2,8 µm, écart type géométrique (GSD) = 1,87, densité = 7,45 g/cm<sup>3</sup>). Les effets chroniques non cancérogènes et cancérogènes ont ensuite été observés. En plus des effets cancérogènes de l'oxyde de nickel, un certain nombre de lésions non cancéreuses ont été observées chez les rats, en particulier dans les poumons. L'incidence de pigmentation inflammatoire dans les alvéoles était significativement plus élevée dans tous les groupes de rats exposés (y compris à la plus faible dose administrée de 0,5 mg Ni/m<sup>3</sup>), par rapport aux témoins. La gravité des lésions augmentait avec l'augmentation de l'exposition. Une hyperplasie alvéolaire atypique a également été observée dans tous les groupes de rats exposés. Une hyperplasie lymphoïde a été observée dans les ganglions lymphatiques bronchiques des rats mâles et femelles exposés à 1 mg Ni/m<sup>3</sup> ou plus à 7 et 15 mois et l'incidence augmentait généralement avec l'augmentation de la concentration à la fin de l'étude de 2 ans. Les rats femelles présentaient une incidence accrue d'hyperplasie médullo-surrénalienne à tous les niveaux d'expositions à l'oxyde de nickel. Les poids corporels des rats étaient significativement plus faibles dans les groupes exposés à 2,0 mg Ni/m<sup>3</sup> pour les deux sexes et chez les mâles exposés à 1,0 mg Ni/m<sup>3</sup>.

Dans cette première étude du NTP (1996a), des souris B6C3F1 (74-79 par sexe et par groupe) ont été exposées de façon similaire aux rats, à des concentrations de 0, 1,25, 2,5 et 5 mg/m<sup>3</sup> d'oxyde de nickel, équivalentes à 0, 1,0, 2,0 ou 3,9 mg Ni/m<sup>3</sup>. Les résultats ont montré des changements inflammatoires pulmonaires similaires à ceux observés chez les rats, en plus d'une incidence plus élevée de pigmentation de la région alvéolaire à toutes les concentrations d'exposition par rapport aux témoins. Une hyperplasie des ganglions lymphatiques bronchiques était également évidente chez toutes les souris exposées au nickel. Le poids corporel des souris était légèrement mais significativement plus faible dans le groupe exposé à 3,9 mg Ni/m<sup>3</sup>, comparativement aux témoins.

Une seconde étude d'inhalation chronique sur deux ans a été réalisée par le NTP chez des rats et souris exposés à des aérosols de particules de sous-sulfure de nickel (Ni<sub>3</sub>S<sub>2</sub>) (NTP 1996b). Des rats Fischer 344/N (63 par sexe et par groupe) ont été exposés à 0, 0,15 ou 1 mg Ni<sub>3</sub>S<sub>2</sub>/m<sup>3</sup> (0, 0,11 ou 0,73 mg Ni/m<sup>3</sup>), 6 heures/jour, 5 jours/semaine pendant 104 semaines (MMAD = 2,54 µm, GSD = 2,1, densité = 5,82 g/cm<sup>3</sup>). Une incidence significativement plus élevée d'inflammation pulmonaire, d'hyperplasie alvéolaire, d'hyperplasie des macrophages et de fibrose pulmonaire a été observée chez les rats exposés aux deux concentrations de nickel par rapport aux témoins. Les rats exposés au nickel présentaient aussi une augmentation significative de l'hyperplasie médullo-surrénale. En plus des lésions pulmonaires, une inflammation nasale et une atrophie olfactive de l'épithélium ont été observées chez les deux sexes exposés à 0,73 mg Ni/m<sup>3</sup>. Les poids corporels étaient aussi significativement plus faibles chez les rats exposés à 0,73 mg Ni/m<sup>3</sup> par rapport aux témoins.

Dans cette deuxième étude du NTP (1996b), des souris B6C3F1 (80 par sexe et par groupe) ont été exposées à 0, 0,6 ou 1,2 mg Ni<sub>3</sub>S<sub>2</sub>/m<sup>3</sup> (0, 0,44, ou 0,88 mg Ni/m<sup>3</sup>), 6 heures/jour, 5 jours/semaine pendant 104 semaines. Les mêmes lésions pathologiques dans les poumons et les voies nasales que celles observées chez les rats ont été rapportées. Ces lésions étaient évidentes aussi bien aux concentrations de 0,44 mg Ni/m<sup>3</sup> que de 0,88 mg Ni/m<sup>3</sup>. L'hyperplasie médullo-surrénalienne observée chez les rats femelles n'a pas été observée chez les souris.

Une troisième étude d'inhalation chronique sur deux ans a été réalisée par le NTP chez des rats et souris exposés à des aérosols de particules de sulfate de nickel hexahydraté (NiSO<sub>4</sub>) respirables (NTP 1996c). Des rats Fischer 344 (63-65 par sexe et par groupe) ont été exposés

à 0, 0,12, 0,25 ou 0,5 mg NiSO<sub>4</sub>/m<sup>3</sup> (0, 0,03, 0,06 ou 0,11 mg Ni/m<sup>3</sup>), 6 heures/jour, 5 jours/semaine pendant 16 jours à 104 semaines (MMAD = 2,50 µm, GSD = 2,38, densité = 2,07 g/cm<sup>3</sup>). Des évaluations intermédiaires ont été faites à 16 jours et 13 semaines, et à 7 et 15 mois. Les effets chroniques de l'exposition au nickel chez les rats comprenaient des lésions inflammatoires dans les poumons, une hyperplasie des macrophages pulmonaires, une protéinose alvéolaire et une fibrose, en plus d'une hyperplasie des ganglions lymphatiques bronchiques et de l'atrophie épithéliale nasale. À partir de 13 semaines d'exposition chez les rats mâles et femelles exposées à 0,25 et 0,5 mg NiSO<sub>4</sub>/m<sup>3</sup>, c'est-à-dire 0,06 et 0,11 mg Ni/m<sup>3</sup>, l'incidence d'inflammation active chronique (accumulations multifocales, minimales à légères de macrophages, de neutrophiles et de débris cellulaires dans les espaces alvéolaires), d'hyperplasie des macrophages (de sévérité minimale à légère habituellement avec un cytoplasme pâle vacuolisé abondant) dans les espaces alvéolaires, de protéinose (quantités minimales ou légères de matière pâle, acellulaire, protéique homogène granulaire ou globulaire éosinophile) dans les espaces alvéolaires et de fibrose était nettement augmentée. L'hyperplasie épithéliale focale alvéolaire était aussi légèrement augmentée chez les rats exposés à 0,5 mg NiSO<sub>4</sub>/m<sup>3</sup>, c'est-à-dire 0,11 mg Ni/m<sup>3</sup>. Aucun effet respiratoire indésirable n'a été observé à 0,03 mg Ni/m<sup>3</sup>.

Dans cette troisième étude du NTP (1996c), des souris B6C3F1 (80 par sexe et par groupe) ont été exposées de façon similaire à 0, 0,25, 0,5 et 1 mg/m<sup>3</sup> de sulfate de nickel hexahydraté, équivalent à 0, 0,06, 0,11 et 0,22 mg de Ni/m<sup>3</sup> (NTP, 1996c). Des modifications pulmonaires, lymphatiques et nasales similaires à celles observées chez les rats ont été rapportées. Aucune fibrose n'a pas été rapportée chez les souris, mais une incidence accrue d'infiltration interstitielle et de protéinose alvéolaire a été observée à des concentrations supérieures ou égales à 0,11 mg Ni/m<sup>3</sup>. Aucune constatation clinique ou effet hématologique n'a été observé chez les souris, mais les poids corporels étaient significativement diminués chez tous les groupes de souris femelles exposées au nickel. Les poids corporels des souris mâles étaient réduits seulement dans le groupe exposé à 0,22 mg Ni/m<sup>3</sup>.

En somme, bien que les effets étaient similaires chez les souris et les rats, les valeurs de seuil de toxicité observés (« lowest-observed effect level » ou LOAEL) étaient plus élevées que pour les rats. L'étude du NTP sur le sulfate de nickel par ailleurs a identifié la plus faible LOAEL pour les effets respiratoires non néoplasiques (non cancéreux), soit une concentration de 0,06 mg Ni/m<sup>3</sup> (NTP 1996c).

Selon des rapports de grands organismes, bien que les effets pulmonaires non néoplasiques observés dans les études animales mentionnées dans les études du NTP comme la protéinose alvéolaire aient été relativement bénins, des effets similaires chez les humains peuvent être graves, voire mortels (Rosen et al. 1958; Seymour et Presneill, 2002). Ce type de protéinose a été décrit comme pouvant avoir une évolution clinique variable allant de la résolution spontanée à la mort avec pneumonie ou insuffisance respiratoire (Seymour et Presneill, 2002). Par ailleurs, un mécanisme immunologique possible de la protéinose alvéolaire humaine est compatible avec l'immunotoxicité et la pneumotoxicité, induites par le nickel, telles qu'observées dans les études sur les rongeurs (Kitamura et al. 1999).

Glaser et al. (1986) ont également rapporté de graves lésions pulmonaires et une mortalité prématurée chez des rats (20-40 par groupe) exposés de façon continue à 0, 0,060 et 0,2 mg Ni/m<sup>3</sup> d'oxyde de nickel pendant deux ans, de sorte que la cancérogenèse n'a pu être évaluée. Une protéinose alvéolaire pulmonaire et une fibrose septale ont été observées chez les animaux exposés au nickel. Un seul rat par groupe a survécu aux expositions au nickel jusqu'à la fin de l'expérience.

Ottolenghi et al. (1974) ont de plus montré une diminution du poids corporel, de l'hyperplasie, de la métaplasie et de la néoplasie dans les poumons de rats suite à une exposition à 0,97 mg Ni<sub>3</sub>S<sub>2</sub>/m<sup>3</sup> (0 ou 0,71 mg Ni/m<sup>3</sup>), 6 heures/jour, 5 jours/semaine pendant 78-80 semaines.

Dans une étude sous-chronique, Dunnick et al. (1989) ont rapporté des lésions histologiques chez des rats et des souris (n = 10 par groupe) exposés au sulfate de nickel, au sous-sulfure de nickel ou à l'oxyde de nickel à des concentrations de 0,02, 0,05, 0,1 mg Ni/m<sup>3</sup>, 6 heures/ jour, 5 jours/semaine, pendant 13 semaines. Pour toutes les concentrations d'exposition et les deux formes de nickel ainsi que chez les deux espèces, les lésions histologiques se caractérisaient par des modifications inflammatoires, une fibrose et une hyperplasie des macrophages alvéolaires. Des lésions nasales ont également été observées chez des animaux traités au sulfate de nickel ou au sous-sulfure de nickel. Des changements de poids pulmonaire ont été observés à des expositions de 0,05 mg Ni/m<sup>3</sup> ou plus chez les rats femelles. Une hyperplasie des macrophages dans la région alvéolaire a été observée à des concentrations aussi faibles que 0,02 mg Ni/m<sup>3</sup>. D'autres types de lésions inflammatoires ont été observées dans les poumons à 0,1 mg Ni/m<sup>3</sup>.

Tanaka et al. (1988) ont exposé des rats Wistar mâles (n = 5/groupe de dose) à des aérosols d'oxyde de nickel (NiO) vert à des concentrations moyennes de 0,3 et 1,2 mg/m<sup>3</sup> (MMAD = 0,6 µm), 7 heures/jour, 5 jours/semaine pendant jusqu'à 12 mois. Les rats ont été sacrifiés à 3, 6 et 12 mois d'exposition et 8 mois après une exposition de 12 mois afin d'effectuer un examen histopathologique. La teneur en nickel dans les poumons de rats atteignait 2,6 mg et 0,6 mg après 12 mois d'exposition aux concentrations élevées et faibles, respectivement. Une incidence plus élevée des lésions chez les animaux exposés par rapport aux animaux témoins a été observée, incluant une pneumonie pour toutes les durées d'exposition aux faibles et fortes concentrations et une métaplasie bronchiolaire et une adénomatoses à 12 mois aux faibles et fortes concentrations.

Oller et al. (2008) ont évalué les effets d'une exposition chronique par inhalation (corps entier) à des aérosols de nickel métallique chez des rats Wistar (n = 50/sexe/groupe de dose) à 0, 0,1, 0,4 et 1 mg Ni/m<sup>3</sup> (MMAD = 1,8 µm, GSD = 2,4), 6 heures/jour, 5 jours/semaine jusqu'à 24 mois. Une mortalité élevée a été observée dans le groupe exposé à 1 mg de Ni/m<sup>3</sup>. Aucun niveau sans effet néfaste observé (« no-observed adverse effect level » ou NOAEL) n'a été observé. Au niveau des voies respiratoires, une protéinose alvéolaire, de l'histiocytose alvéolaire, de l'inflammation chronique, de l'hyperplasie bronchiolo-alvéolaire et de l'infiltrat des ganglions lymphatiques bronchiques ont été observés à toutes les concentrations d'exposition. Pour les deux sexes, des lésions aux niveaux d'organes autres que le site d'entrée ont également été observées, incluant des lésions rénales (pigment brun granulaire dans les reins), une hémato-poïèse extramédullaire au niveau de la rate et une hypercellularité du sternum et des anomalies au niveau de l'os fémoral. À l'évaluation à 78 semaines, une augmentation significative du nombre moyen de globules rouges, du taux d'hémoglobine (Hb) et d'hématocrite a été observée aux concentrations de 0,1 et 0,4 mg Ni/m<sup>3</sup> chez les mâles et à 0,4 mg Ni/m<sup>3</sup> chez les femelles. D'autres auteurs ont rapporté un effet direct du nickel sur l'expression génique de l'érythropoïétine (Salnikow et al., 2002).

Ogami et al. (2009) ont évalué la toxicité de deux différentes tailles de particules d'oxyde de nickel (NiO) après instillation intratrachéale chez des rats Wistar (n = 25 par groupe), soit des particules de diamètre médian de 0,8 µm ou 4,8 µm. Les distributions de particules étaient bimodales ou trimodales, respectivement. Les animaux ont été sacrifiés à trois jours, une semaine, un mois, trois et six mois après l'instillation des particules et le liquide du lavage

bronchoalvéolaire (LBA) a été prélevé pour la mesure des cellules totales et des leucocytes polymorphonucléaires (PMN). Le nombre de cellules totales et le pourcentage de PMN dans le liquide de LBA du groupe exposé aux particules fines de  $<0,8 \mu\text{m}$  était significativement plus élevé que dans le groupe témoin. Les résultats suggèrent que l'oxyde de nickel submicrométrique est significativement plus toxique pour le poumon que l'oxyde de nickel micrométrique. Les effets observés étaient similaires à ceux provoqués par une administration de silice cristalline, mais moins persistants.

Tableau 7 – Sommaire de données de toxicité chronique du nickel chez l'animal (adapté de OEHHA, 2012)

Étude	Composés	Exposition	Effet principal	Commentaires / autres effets observés
NTP (1996a)	NiO; MMAD = 2,21, 2,23, 2,21 $\mu\text{m}$ , GSD = 1,97, 1,89, 1,80, densité = 7,45 $\text{g}/\text{cm}^3$	Étude d'inhalation de 2 ans chez le rat, 65/sexe/dose par groupe; 0, 0,62, 1,25, 2,5 mg de NiO/ $\text{m}^3$ , 0, 0,5, 1,0, 2,0 mg de Ni/ $\text{m}^3$ , 6 h/j, 5 j/sem, 104 semaines	Lésions des poumons; hyperplasie épithéliale alvéolaire atypique dose-dépendante chez les mâles et les femelles; inflammation chronique du poumon chez la plupart des animaux exposés pendant $\geq 7$ mois	Pigmentation dans les alvéoles des rats exposés; pigmentation des ganglions lymphatiques bronchiques semblables aux poumons excepté chez les rats exposés à 0,62 $\text{mg}/\text{m}^3$ durant 7 mois.
NTP (1996a)	NiO; MMAD = 2,46, 2,42, 2,55 $\mu\text{m}$ , GSD = 1,87, 1,81, 1,76, densité = 7,45 $\text{g}/\text{cm}^3$	Étude d'inhalation durant 2 ans chez la souris avec des groupes de 74-79/sexe/dose; 0, 1,25, 2,5, ou 5,0 mg de NiO/ $\text{m}^3$ , 0, 1,0, 2,0, 3,9 mg de Ni/ $\text{m}^3$ , 6 h/j, 5 j/sem, 104 semaines	Lésions des poumons; inflammation chronique accrue avec l'exposition chez les mâles et les femelles exposés durant $\geq 7$ mois; à 2 ans incidence d'inflammation chronique, hyperplasie épithéliale alvéolaire et des protéinose plus graves chez les souris exposées à dose élevée	Pigments dans les poumons augmentent avec la concentration d'exposition à $\geq 7$ mois; hyperplasie lymphoïde dose et temps - dépendant augmente chez les mâles et les femelles; taux de Ni dans les poumons à 15 mois atteint 331 à 2258 $\mu\text{g}/\text{g}$ de poumons (dépendant de la dose et du temps).
NTP (1996b)	Ni <sub>3</sub> S <sub>2</sub> ; MMAD = 2,17, 2,03 $\mu\text{m}$ , GSD = 2,34, 1,95, densité = 5,82 $\text{g}/\text{cm}^3$	Étude d'inhalation de 2 ans avec des groupes de rats, 63/sexe/dose; 0, 0,15, ou 1,0 mg de Ni <sub>3</sub> S <sub>2</sub> / $\text{m}^3$ , 0, 0,11 ou 0,73 mg de Ni/ $\text{m}^3$ , 6 h/j, 5 j/sem, 104 semaines	Lésions des poumons; inflammation, hyperplasie alvéolaire, hyperplasie des macrophages, fibrose pulmonaire; diminution du poids corporel à dose élevée	Augmentation significative de l'hyperplasie médullaire adrénaire chez les femelles; inflammation nasale et atrophie épithéliale olfactive observées dans les deux sexes à 0,73 mg de Ni/ $\text{m}^3$ .

Étude	Composés	Exposition	Effet principal	Commentaires / autres effets observés
NTP (1996b)	Ni <sub>3</sub> S <sub>2</sub> ; MMAD = 2,24, 2,18 µm, GSD = 1,98, 1,91, densité = 5,82 g/cm <sup>3</sup>	Étude d'inhalation de deux ans chez les souris, groupe de 80 souris/sexe/dose; 0, 0,6, ou 1,2 mg de Ni <sub>3</sub> S <sub>2</sub> /m <sup>3</sup> , 0, 0,44, ou 0,88 mg de Ni/m <sup>3</sup> , 6 h/j, 5 j/sem, 104 semaines	Lésions des poumons; inflammation, hyperplasie alvéolaire, hyperplasie de macrophage, fibrose pulmonaire.	Inflammation nasale et atrophie épithéliale olfactive observées dans les deux sexes à 0,88 mg de Ni/m <sup>3</sup> .
NTP (1996c)	NiSO <sub>4</sub> •6H <sub>2</sub> O; MMAD = 2,50, 2,24, 2,25 µm, GSD = 2,38, 2,21, 2,08, densité = 2,07 g/cm <sup>3</sup>	Étude d'inhalation de deux ans chez les rats avec 63-65/sexe/dose par groupe; 0, 0,12, 0,25 ou 0,5 mg de NiSO <sub>4</sub> /m <sup>3</sup> , 0, 0,03, 0,06 ou 0,11 mg de Ni/m <sup>3</sup> , 6 h/j, 5 j/sem, 104 semaines	Lésions des poumons, des ganglions lymphatiques et lésions nasales; inflammation pulmonaire active, hyperplasie des macrophages, protéinose alvéolaire, fibrose, hyperplasie des ganglions lymphatiques, atrophie épithéliale olfactive.	
NTP (1996c)	NiSO <sub>4</sub> •6H <sub>2</sub> O; MMAD = 2,34, 2,27, 2,53 µm, GSD = 2,24, 2,07, 2,02, densité = 2,07 g/cm <sup>3</sup>	Étude d'inhalation de 2 ans chez les souris avec 80 souris/sexe/dose par groupe; 0, 0,25, 0,5 ou 1,0 mg de NiSO <sub>4</sub> /m <sup>3</sup> , 0, 0,06, 0,11 ou 0,22 mg de Ni/m <sup>3</sup> , 6 h/j, 5 j/sem, 104 semaines	Lésions des poumons; inflammation active chronique, bronchialisation, hyperplasie des macrophages, infiltration interstitielle, protéinose alvéolaire, à dose élevée chez les deux sexes et chez les femelles à 0,11 mg de Ni/m <sup>3</sup>	

Étude	Composés	Exposition	Effet principal	Commentaires / autres effets observés
Oller et al. (2008)	Poudre de métal de Ni MMAD = 1,8µm GSD = 2,4	Étude d'inhalation de 2 ans chez les rats avec rats 50 rats/sexe/dose par groupe; 0, 0,1, 0,4, 1,0 mg de Ni/m <sup>3</sup> , 6 h/j, 5 j/sem pendant 24 mois	Lésions pulmonaires avec protéinose alvéolaire, histiocytose alvéolaire et inflammation chronique ou active chronique, hyperplasie bronchiolo-alvéolaire; infiltration dans les ganglions lymphatiques bronchiques; la plupart des effets sont observés chez les deux sexes	Mortalité élevée à 1 mg de Ni/m <sup>3</sup> ; Pigments granulaires bruns dans les reins; hématoïèse extramédullaire dans la rate et hypercellularité du sternum et de la moelle osseuse fémorale
Glaser et al. (1986)	Ni (forme et taille non spécifiée)	Étude d'inhalation de 2 ans chez les rats (n = 20-40 rats /dose par groupe); exposition continue à 0, 60, 200 µg de Ni/m <sup>3</sup>	Mortalité et dommages pulmonaires graves; protéinose pulmonaire alvéolaire, fibrose septale	Seulement 1 rat exposé au Ni a survécu pendant les 2 années.
Tanaka et al. (1988)	Aérosols de NiO (vert) MMAD = 0,6 µm	Groupe de rats mâles Wistar (n = 5/dose); Inhalation de 0, 0,3 ou 1,2 mg/m <sup>3</sup> , 7 h/j, 5 j/sem jusqu'à 12 mois; sacrifice à 3, 6 et 12 mois d'exposition et étude de clairance de 8 après les 12 mois d'exposition	Teneur en Ni dans les organes et histopathologie du poumon; lésions des poumons à 12 mois et pneumonie à 0,3 mg/m <sup>3</sup> ; bronchite avec hyperplasie atypique de la glande, métaplasie bronchiolaire, adénomatose à 1,2 mg/m <sup>3</sup> .	Après une période de clairance de 8 mois suivant une exposition de 12 mois : aucune lésion du poumon dans le groupe exposé à la faible dose; incidence plus faible de bronchite et de métaplasie bronchique et aucune adénomatose observée à la dose élevée.

Morimoto et al. (1995) ont étudié les effets de l'oxyde de nickel (vert) (MMAD = 2,7 µm, GSD = 2,3) sur la production de facteur de nécrose tumorale (TNF) par les macrophages alvéolaires chez des rats Wistar mâles exposés à  $11,7 \pm 2,0$  mg NiO/m<sup>3</sup>, 8 heures/jour, 5 jours/semaine, pendant 4 semaines comparativement à un groupe témoins (n = 5 par groupe). Un lavage broncho-alvéolaire (LBA) a été effectué et les macrophages alvéolaires récupérés ont été testés pour la production de TNF. L'exposition aux oxydes de nickel a produit une concentration trois fois plus élevée de TNF par les macrophages chez les rats exposés par rapport aux témoins. De plus, la libération de phosphatase acide et de lactate déshydrogénase (LDH) par les macrophages était également significativement plus élevée chez les rats exposés comparativement aux témoins, ces deux molécules étant des biomarqueurs de cytotoxicité. Les concentrations d'exposition étaient toutefois élevées.

## **6.2 Effets suite à une exposition indirecte ou autre que l'inhalation**

### **6.2.1 Données humaines**

Les données humaines sur des effets respiratoires d'une exposition autre que par voie respiratoire sont limitées. Par contre, les effets associés à l'exposition au nickel par des voies ou médiums autres que l'inhalation ou l'air ont été rapportés par plusieurs organismes gouvernementaux. L'essentiel est résumé brièvement dans cette section. L'European Chemicals Agency (ECHA 2017, 2018) résume notamment des études ayant rapporté des effets de l'exposition orale au nickel chez l'humain sur le système gastro-intestinal, hématologique, neurologique et immunitaire. Les effets les plus signalés suite à une exposition aiguë par voie orale sont des symptômes gastro-intestinaux et neurologiques. Des études ont aussi rapporté une sensibilisation au nickel suite à des expositions par la peau. Alors que l'exposition orale au nickel n'est pas connue pour entraîner une sensibilisation, l'absorption orale de nickel est capable d'induire des réactions eczémateuses au niveau de la peau chez les individus sensibilisés au nickel.

La létalité aiguë du nickel après exposition par voie orale dépend de la forme chimique du nickel. Un cas mortel d'empoisonnement au nickel a été rapporté chez une fillette de 2 ans qui avait ingéré 15 g de sulfate de nickel (570 mg/kg pc) (Daldrup et al., 1983); la cause du décès était un arrêt cardiaque. Des nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées, maux de tête, toux, essoufflements et étourdissements ont été signalés chez 20 des 32 travailleurs d'une usine de galvanoplastie qui ont bu de l'eau contaminée par des formes solubles du nickel, soit du chlorure de nickel et du sulfate de nickel (Sunderman et al., 1988). Les doses de nickel ont été estimées entre 0,5 et 2,5 g, les concentrations sériques de nickel mesurées variaient entre 13 et 1340 µg/l et les concentrations urinaires entre 0,15 à 12 mg/g de créatinine. Les signes et les symptômes de toxicité ont duré jusqu'à 2 jours et l'ensemble des travailleurs ont récupéré de cet incident. Webster et al. (1980) ont également rapporté des nausées, vomissements, faiblesses, céphalées et palpitations chez 23 patients après une exposition iatrogène (injection, orthopédie, prothèse, implants, etc.) à des niveaux élevés de nickel pendant l'hémodialyse due à la lixiviation d'un réservoir de chauffe-eau en acier inoxydable plaqué au nickel. Les symptômes ont été observés à des concentrations plasmatiques de nickel d'environ 3 mg Ni/l et ont disparu 3 à 13 heures suivant l'arrêt de la dialyse.

Des cas de dermatites ont aussi été rapportés chez des travailleurs exposés de façon répétée au nickel (Davies, 1986). L'ion nickel, lié aux protéines dans le derme, agit comme un antigène

provoquant une réponse d'hypersensibilité dermique de type IV médiée par les lymphocytes T (type retardé), qui peut être diagnostiquée par des tests épicutanés (Menne et Maibach, 1989).

Au niveau de la population générale, le document de l'ATSDR (2005) rapporte que la sensibilité au nickel est une forme d'hypersensibilité retardée que l'on retrouve chez 10 à 20% de la population. Certains individus sont prédisposés à cette sensibilité. Une augmentation significative des antigènes leucocytaires humains (HLA), un facteur de susceptibilité génétique, a été observée chez des individus ayant une dermatite de contact due au nickel par rapport aux individus sans antécédent d'atopie ou de dermatite de contact. Le risque relatif pour les individus ayant l'allèle HLA-DRw6 menant à une sensibilité au nickel a été estimé à 3,3. La sensibilisation au nickel implique généralement un contact prolongé initial avec le nickel ou une exposition à une très forte dose de nickel. Dans la population générale, le contact initial avec le nickel provient souvent du perçage corporel avec des bijoux qui libèrent une grande quantité d'ions nickel. La dermatite qui en résulte, est une réaction inflammatoire médiée par l'hypersensibilité de type IV, et se produit généralement sous l'objet métallique. Lorsqu'un individu devient sensibilisé au nickel, des concentrations beaucoup plus faibles sont nécessaires pour provoquer une réponse. Les informations sur les niveaux de nickel entraînant une sensibilisation sont limitées. Selon l'ATSDR (2005), une étude a révélé que le niveau de nickel sensibilisant était de 100 à 1 000 fois plus élevé que le niveau provoquant une dermatite chez un individu préalablement sensibilisé. Parmi les individus sensibilisés, une relation directe entre le niveau d'exposition au nickel et la sévérité de la dermatite a été trouvée. Aucune réaction n'a été observée chez des sujets sensibilisés au nickel subissant un test de patch avec 0,01% de nickel sous forme de sulfate de nickel. Cependant, l'exposition à 0,03% de nickel a entraîné une dermatite. De même, une dose de provocation orale de 0,02 mg Ni/kg peut provoquer une dermatite chez un petit nombre d'individus sensibilisés au nickel, alors qu'une exposition à des doses plus élevées (0,06 mg Ni/kg) entraîne souvent une dermatite chez la plupart des personnes sensibilisées au nickel. L'exposition à ces concentrations de nickel n'entraînera pas de dermatite chez les individus non sensibilisés.

Christensen et Möller (1975) ont constaté que l'administration orale de nickel (environ 5 mg) dans l'alimentation aggrave l'eczéma des mains chez des patients allergiques au nickel. Cronin et al. (1980) ont aussi observé une aggravation de la dermatite (eczéma) des mains chez des patientes dosées avec du sulfate de nickel par voie orale (2,5, 1,25 et 0,6 mg de nickel). De la même façon, Nielsen et al. (1999) ont observé une aggravation de l'eczéma des mains chez 9 de 20 patientes sensibilisées au nickel ayant reçu une dose orale de nickel soluble (3 µg/ml ou 12 µg Ni/kg pc). Dans un essai clinique chez des patients allergiques au nickel, Kaaber et al. (1978) et Veien et al. (1983) ont aussi observé une aggravation des symptômes après une exposition orale avec des composés de nickel (2,5 mg de nickel dans une capsule) et une amélioration de leur condition suite à un régime à faible teneur en métal pendant quatre à six semaines. Le même type d'observation est rapporté par d'autres auteurs (Santucci et al. 1988; Sjovall et al. 1987).

Les effets systémiques non létaux du nickel ingéré chez des individus sensibilisés au nickel ont aussi été évalués dans certaines études. Boscolo et al. (1999) ont évalué les effets immunitaires chez 28 femmes sensibilisées au nickel et dosées avec 10 mg de NiSO<sub>4</sub> par voie orale. Après ingestion, 7 femmes sensibilisées au nickel présentaient une poussée d'urticaire ou d'eczéma. Des modifications des niveaux des lymphocytes totaux et spécifiques ont été observées. Par ailleurs, Jensen et al. (2004) ont étudié certains mécanismes immunologiques associés à des réactions allergiques induites par le nickel ingéré. Après une exposition orale à des concentrations graduelles de nickel hexahydraté (NiSO<sub>4</sub> • 6H<sub>2</sub>O) (0,3, 1,0 ou 4,0 mg de nickel) ou de placebo, des échantillons de sang ont été prélevés chez des sujets sensibles au

nickel (n = 33) et chez des témoins non sensibles au nickel (n = 19). Des sous-types de lymphocytes T (CD3 +, CD4 +, CD8 + et CD45RO +), l'expression du récepteur homéopathique et les profils d'antigène cutané associé aux lymphocytes (CLA) et de cytokines [interleukine (IL) -2, IL-4, IL-5, IL- 6, IL-10, interféron- $\gamma$  et facteur de nécrose tumorale- $\alpha$ ] ont été étudiés. Un profil de réaction dose-réponse associé à l'exposition orale au nickel a été observé chez les individus sensibles au nickel. Les individus sensibles au nickel, dont la dermatite a été déclenchée après une provocation orale avec du nickel, ont montré une diminution significative des lymphocytes T CD3 + CD45RO + CLA + et CD8 + CD45RO + CLA +, suggérant une migration des lymphocytes T CLA + CD8 + du sang vers les tissus périphériques. Seuls les individus sensibles au nickel, qui ont réagi cliniquement à une provocation orale avec du nickel, présentaient des niveaux élevés d'IL-5 dans le sérum, indiquant une activation des lymphocytes T de type 2 dans le sang périphérique. L'étude a donc montré que les lymphocytes T CD8 + CD45RO + CLA + et les lymphocytes T avec un profil de cytokine de type 2 sont impliqués dans dermatite de contact induite par le nickel ingéré.

### **6.2.2 Données animales**

Le U.S. EPA (1987b, 1991) rapporte que des essais chez l'animal ont montré que les composés du nickel présentaient des valeurs de toxicité aiguë par ingestion catégorisées de faibles à élevées. Suite à une ingestion, les documents du OEHHA (2012, 2013) ainsi que de l'ATSDR (2005) rapportent aussi que les composés de nickel hydrosolubles, tels que le sulfate de nickel et l'acétate de nickel, sont plus toxiques que les composés moins solubles dans l'eau, comme le sous-sulfure de nickel et l'oxyde de nickel, tel qu'établi à partir du calcul des doses létales 50 (LD 50). Les DL50 par voie orale chez le rat pour le NiO et le Ni<sub>3</sub>S<sub>2</sub> moins solubles étaient >3000 mg Ni/kg pc, tandis que les DL50 orales pour le NiSO<sub>4</sub> et l'acétate de nickel plus solubles allaient de 39 à 141 mg Ni/kg pc chez le rat et la souris (Mastromatteo, 1986; Haro et al., 1968). Les composés de nickel solubles semblent aussi être plus toxiques par injection intrapéritonéale que par injection intramusculaire ou sous-cutanée. Les valeurs de DL50 aiguës pour NiCl<sub>2</sub> chez les rats étaient de 5 mg Ni/kg de poids corporel par voie injection intrapéritonéale, 23 mg Ni/kg de poids corporel par injection intramusculaire, et 25 mg de Ni/kg de poids corporel par injection sous-cutanée (Knight et al., 1991).

Suite à l'administration par voie orale, sous-cutanée, intrapéritonéale ou intramusculaires de différentes formes de nickel, mais surtout des formes solubles (chlorure et sulfate de nickel) ou partiellement soluble (carbonate de nickel), des effets non létaux au niveau du foie, des reins, du système gastro-intestinal, de la fonction immunitaire ont été rapportés.

Une toxicité au niveau du système gastro-intestinal a été rapportée suite à l'ingestion d'une forme soluble de nickel, le sulfate de nickel chez le rat. En effet, Singla et al. (2006) ont observé une modification de la structure et de la fonction de l'intestin et l'augmentation d'enzymes indicatrices de toxicité (maltase, lactase, phosphatase alcaline, leucine amino peptidase notamment) suite à une administration orale subaiguë de NiSO<sub>4</sub> à une dose de 50 mg/kg/j pendant 7 jours. Les auteurs ont conclu que l'ingestion aiguë de nickel affecte diverses enzymes de la bordure en brosse de l'intestin du rat.

Des effets hépatiques ont été observés chez l'animal suite à l'injection sous-cutanée de nickel. En effet, Donskoy et al. (1986) ont observé une toxicité hépatique aiguë chez des rats Fischer 344 suite à l'injection sous-cutanée de 125 à 750  $\mu$ mol Ni/kg, caractérisée par une peroxydation lipidique accrue, une stéatose microvésiculaire et une augmentation de l'aspartate aminotransférase (AST) et de l'alanine aminotransférase (ALT). Ces dernières enzymes

sériques étaient significativement augmentées (environ deux fois) après administration de la faible dose de 125  $\mu\text{mol Ni/kg}$  par rapport aux animaux témoins.

Par ailleurs, des injections sous-cutanées de 10 mg/kg de chlorure de nickel ont montré une augmentation de la sécrétion de prolactine chez les rats un jour après l'administration (Clemons et Garcia, 1981). A contrario, une étude antérieure a montré que la sécrétion de prolactine chez le rat est spécifiquement inhibée pendant 30 minutes après une exposition intraveineuse à 100  $\mu\text{g}$  de  $\text{Ni}^{2+}$  administrée sous forme de  $\text{NiCl}_2$  (LaBella et al., 1973).

Suite à l'administration d'une forme partiellement soluble du nickel (carbonate de nickel ou  $\text{NiCO}_3$ ), des effets rénaux ont aussi été identifiés. Plus précisément, Ciccarelli et Wetterhahn (1984) ont observé une néphrotoxicité suite à l'injection intrapéritonéale de 10 mg Ni/kg sous forme  $\text{NiCO}_3$ . L'effet a été associé à la formation ions électrophiles  $\text{Ni}^{2+}$ , qui a la capacité de se lier aux nucléophiles intracellulaires dans les tissus rénaux tels que la guanine, l'adénine et le glutathion (Ciccarelli et Wetterhahn, 1984).

En outre, des effets du nickel sur la fonction immunitaire ont été rapportés dans plusieurs études. Obone et al. (1999) ont évalué les effets pulmonaires associés à l'ajout dans l'eau de consommation de sulfate de nickel hexahydraté soluble ( $\text{NiSO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ), à des concentrations de 0, 44,7, 111,75 ou 223,5 mg Ni/l, pendant 13 semaines, chez des rats mâles Sprague-Dawley ( $n = 8/\text{groupe de dose}$ ). Les auteurs ont observé une augmentation significative des protéines dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire (LBA) aux concentrations de 111,75 et 223,5 mg Ni/l et une diminution significative de l'activité de la phosphatase alcaline dans le liquide de LBA à toutes les doses comparativement aux témoins. Dans les tissus pulmonaires, aucune différence n'a été observée entre les rats exposés et les témoins dans les niveaux d'activités des enzymes évaluées (phosphatase alcaline, phosphatase acide ou lactate déshydrogénase). Ces auteurs ont aussi évalué les effets immunitaires reliés à ces expositions. Une augmentation significative du nombre absolu de lymphocytes T,  $\text{CD4}^+$  et  $\text{CD8}^+$  a été observée aux concentrations de 111,75 mg Ni/l. Une augmentation statistiquement significative de  $\text{CD8}^+$  et une diminution du rapport  $\text{CD4}/\text{CD8}$  ont par ailleurs été observées à toutes les doses. Une augmentation significative du nombre absolu et du pourcentage de populations de cellules  $\text{CD8}^+$  thymocytaires a également été observée à toutes les doses. Selon le U.S. EPA (1988), le LOAEL pour l'immunotoxicité dans cette étude serait d'environ 7,0 mg/kg pc/jour.

Ces résultats sur les effets immunitaires du nickel sont appuyés par d'autres études. Smialowicz et al. (1985) ont observé une réduction de l'activité des cellules tueuses naturelles (NK) et d'une variété de lymphocytes T chez des souris injectés par voie intramusculaire avec du chlorure de nickel soluble. Harkin et al. (2003) ont aussi évalué l'effet immunosuppresseur du chlorure de nickel chez des rats Sprague-Dawley injectés par voie intrapéritonéale avec 0, 0,12, 0,36, 1,1 ou 3,3 mg de  $\text{NiCl}_2/\text{kg}$ . Une suppression dose-dépendante et temps-dépendante de la prolifération des lymphocytes T et de la production de cytokines (Th-1 (IFN- $\gamma$ ) et Th-2 (IL-10)) a été observée. Ces données montrent que  $\text{NiCl}_2$  supprime la fonction des cellules T et favorise un phénotype de macrophages immunosuppresseurs chez les rats.

## 6.3 Cancer

### 6.3.1 Données humaines

Des études épidémiologiques menées chez des travailleurs de raffinerie de nickel ont révélé une association entre l'exposition à des composés du nickel (trouvés dans le raffinage et le traitement des minerais sulfurés) et l'incidence accrue du cancer du poumon et du nez. Dans une analyse réalisée en 1990 sur dix cohortes de travailleurs de l'industrie du nickel, un risque accru de cancers respiratoires avait été associé à des expositions à des composés de nickel solubles à des concentrations de nickel soluble dans l'air de plus de 1 mg Ni/m<sup>3</sup> et de composés de nickel moins solubles de plus de 10 mg Ni/m<sup>3</sup> (ICNCM, 1990). Une description des principales études sur les risques de cancers associés à l'exposition au nickel (incluant le risque de cancer respiratoire) est fournie dans Goodman et al. (2009, 2011). Les voies respiratoires sont le seul organe pour lequel des augmentations constantes du risque de cancer ont été signalées. La voie respiratoire (et donc l'inhalation) est donc la seule voie d'exposition préoccupante en ce qui a trait à la cancérogénicité du nickel.

Selon ce qui est rapporté par les grands organismes et les chercheurs du domaine, les données provenant d'études épidémiologiques (appuyées par les données animales) ont permis d'évaluer le risque de cancer relié à l'exposition au nickel dans l'air. Bien que les particules de nickel inhalables se déposent au niveau extra-thoracique et donc au niveau nasal, la survenue de tumeurs nasales est rare. C'est donc surtout le cancer du poumon qui a été pris en compte dans l'évaluation des risques de cancer respiratoires associés à l'exposition au nickel (CE, 2001, U.S. EPA, 1987a,b, OMS, 2000). Puisqu'aucune augmentation significative de l'incidence des tumeurs nasales n'a pas été observée dans les cohortes où l'incidence des tumeurs pulmonaires n'était pas significativement augmentée, la prévention des risques de cancers pulmonaires associés à l'exposition au nickel inhalable devrait également prévenir les tumeurs nasales.

Les organismes gouvernementaux et de nombreuses revues soulignent les difficultés et incertitudes dans l'utilisation des données épidémiologiques pour estimer les niveaux (et les types) d'exposition au nickel associés à une augmentation du risque de cancer respiratoire, en particulier chez les travailleurs. Celles-ci incluent l'absence de mesures d'exposition, l'incapacité d'estimer et de prendre en compte les mélanges de différentes formes de nickel, la présence de facteurs de confusion potentiels et les interactions possibles. Néanmoins, les données disponibles concernent les principales formes des composés du nickel (solubles, sulfhydriques et oxydiques). Selon Goodman et al. (2011), il y a peu, voire aucune, preuve de risques élevés de cancer du poumon à des concentrations d'exposition aux particules totales de nickel inhalables (Ni total) de moins de 0,2 mg Ni/m<sup>3</sup> (Goodman et al., 2011). À partir de ces données, il est également clair que l'exposition dans les sites de production et d'utilisation de nickel est toujours mixte, impliquant au moins deux des formes de nickel suivantes: Ni soluble, sulfuré, oxydique et métallique. La relation a été analysée en considérant les formes solubles et oxydiques séparément et en tenant compte des différences de réponse en présence de nickel sulfuré à des niveaux inférieurs ou supérieurs à 0,2 mg/m<sup>3</sup>.

## 6.3.2 Données animales

### 6.3.2.1 Inductions de tumeurs

La cancérogénicité des composés du nickel a été revue dans de nombreuses études. Tel que revues par Oller et al. (1997), avant les études du NTP (1996a, b, c), plusieurs études animales, notamment sur le sous-sulfure de nickel insoluble ont montré que l'exposition chronique par inhalation ou instillation intratrachéale pouvait causer des tumeurs (Ottolenghi et al., 1974; Pott et al., 1987) mais les résultats n'étaient pas claires pour les autres composés du nickel.

Les études du NTP (1996a, b, c) ont ensuite montré un potentiel cancérogène de différentes formes de nickel. Dans l'étude chronique du NTP (1996b) chez des rats et souris exposés à des concentrations de sous-sulfure de nickel de 0, 0,11, ou 0,73 mg Ni /m<sup>3</sup> chez le rat et de 0, 0,44, ou 0,88 mg/m<sup>3</sup> chez la souris, 6 heures par jour, 5 jours/semaine pendant 2 ans, une augmentation dose-dépendante de l'activité cancérogène a été observée tant chez les rats mâles que femelles. Aucune évidence d'activité cancérogène n'a été observée chez la souris.

Dans l'étude du NTP (1996a) chez des rats exposés à des concentrations d'oxyde de nickel (vert) de 0, 0,5, 1,0 ou 2 mg Ni/m<sup>3</sup>, 6 heures par jour, 5 jours/semaine pendant 2 ans, une certaine évidence de cancérogénicité a été observée aux doses de 1 et 2 mg/m<sup>3</sup> par comparaison aux contrôles historiques (mais pas aux contrôles de l'étude). Chez des souris exposées à 0, 1,0, 2,0, ou 3,9 mg Ni/m<sup>3</sup> sous forme d'oxyde de nickel, aucune augmentation significative de tumeurs n'a été observée chez les mâles par rapport aux contrôles mais une évidence équivoque de cancérogénicité a été notée chez les femelles.

Dans l'étude du NTP (1996c) chez des rats exposés au sulfate de nickel hexahydraté (NiSO<sub>4</sub>.6H<sub>2</sub>O) à des concentrations de 0, 0,03, 0,06 ou 0,11 mg Ni /m<sup>3</sup>, ainsi que des souris exposées à 0, 0,06, 0,11, ou 0,22 mg Ni/m<sup>3</sup>, 6 heures par jour, 5 jours/semaine pendant 2 ans, aucune évidence d'activité cancérogène induite par le nickel n'a été observée chez les deux espèces. Ces études ont donc montré une différence dans le potentiel cancérogène des trois formes de nickel évaluées et une différence de susceptibilité entre les espèces (le rat étant plus susceptible que la souris).

Les composés du nickel peuvent être éliminés du poumon soit par simple dissolution pouvant générer des ions Ni<sup>2+</sup>, soit par phagocytose par les macrophages alvéolaires (Oller et al. 1997). La présence de macrophages activés (contenant de l'oxyde de nickel insoluble par exemple) ou les effets dérivés des ions Ni<sup>2+</sup> (générés par la dissolution) peut induire une réponse inflammatoire. Une étape initiale de la réaction inflammatoire est l'activation des macrophages adjacents et des cellules polymorphonucléaires. Cette activation va causer le relargage de facteurs de croissance, de cytokines, de protéases et d'oxydants pouvant augmenter la prolifération cellulaire, incluant les cellules qui peuvent avoir subi un dommage génétique. Les cellules cancéreuses perdent par ailleurs leur capacité à communiquer avec les cellules avoisinantes à travers les « gap junctions », des canaux spécialisés de la membrane cellulaire.

Les formes de sous-sulfure de nickel peuvent subir une endocytose et également générer des ions Ni<sup>2+</sup>. Le sous-sulfure de nickel a une solubilité relativement élevée dans les fluides biologiques. Selon Oller et al. (1997), cette forme a une plus grande capacité à générer des événements génotoxiques et épigénétiques comparativement aux autres formes. Les formes oxydes de nickel sont beaucoup moins solubles dans les fluides biologiques et donc moins efficaces à générer des ions Ni<sup>2+</sup>. La clairance des formes oxydes est donc largement dépendante de l'action des macrophages; il est alors possible que les tumeurs générées par les

formes oxydes soient associées à une réponse inflammatoire et proliférative médiée par l'activation chronique des macrophages, plutôt qu'un effet direct héritable (génotoxique ou épigénétique) du  $\text{Ni}^{2+}$ . Quant au sulfate de nickel, sa solubilité dans les fluides biologiques, menant au relargage de  $\text{Ni}^{2+}$ , peut causer de l'inflammation et de la toxicité cellulaire. Toutefois, une fois dans la cellule, le  $\text{Ni}^{2+}$  se lie rapidement à des ligands cytoplasmiques limitant le transfert vers le noyau cellulaire et donc limitant la possibilité de dommages génétiques induits par le  $\text{Ni}^{2+}$ . Un des aspects encore peu connu est l'impact de la taille des particules sur la formation d'ions  $\text{Ni}^{2+}$  et donc la possibilité que des plus petites particules conduisent à une augmentation du relargage de  $\text{Ni}^{2+}$  et donc de biodisponibilité du  $\text{Ni}^{2+}$  aux sites nucléaires.

### 6.3.2.2 Altération des gènes

La cancérogenèse est généralement considérée comme une accumulation en plusieurs étapes d'altérations génétiques. Le nickel, bien qu'ayant un potentiel cancérogène, est considéré faiblement mutagène. Dans le cas des composés de nickel solubles, les données sur le mode d'action suggèrent qu'ils ne seront pas capables de provoquer des effets génotoxiques *in vivo* parce qu'ils ne peuvent pas délivrer suffisamment d'ions de nickel aux sites nucléaires des cellules cibles (Goodman et al., 2009). Il existe par ailleurs seulement une preuve limitée que les composés solubles du nickel pourraient agir comme promoteurs de tumeurs. Toutefois, certains auteurs ont émis l'hypothèse que le nickel peut agir en modulant les voies de signalisation, puis en reprogrammant les facteurs de transcription. Dans ce contexte, Salnikow et al. (2002) ont étudié l'expression de gènes dans des fibroblastes d'embryons de souris de type sauvage ou knock-out (sans facteur de transcription induisant l'hypoxie HIF-1  $\alpha$ ) traités au  $\text{NiCl}_2$  soluble à une concentration de 1,0 mM pendant 20 heures. Les résultats ont montré une induction par le nickel d'un certain nombre de gènes codant pour des enzymes glycolytiques et des transporteurs du glucose, connus pour être régulés par le facteur de transcription HIF-1.

Dans une étude ultérieure similaire, Salnikow et al. (2003) ont aussi comparé la modulation de l'expression de ces mêmes gènes par des formes soluble et insoluble de nickel ( $\text{NiCl}_2$  et  $\text{Ni}_3\text{S}_2$ , respectivement) dans des cellules de type sauvage ou dans des cellules d'embryons de souris knock-out HIF-1 $\alpha$ . Les composés de nickel solubles et insolubles ont activé les mêmes voies de signalisation, ce qui suggère que les deux composés de nickel ont un potentiel cancérogène similaire *in vitro*. Les résultats indiquent que la forme de nickel a peu d'effet sur les altérations de l'expression des gènes évalués dans cette étude et induites par le nickel.

## 6.4 Autres effets

### 6.4.1 Effet sur le système reproducteur et sur le développement

Le document du OEHHA (2012) rapporte que des études chez des travailleurs exposés à des composés du nickel par inhalation dans une raffinerie suggèrent une incidence accrue d'avortements spontanés chez les femmes alors que d'autres études, également chez des travailleuses femmes de raffinerie, n'ont pas montré de probabilité accrue d'effets significatifs sur la reproduction et le développement (Chashschin et al., 1994; Vaktajold et al., 2006, 2007, 2008a, b) (Tableau 8). Chez les animaux de laboratoire, aucune étude d'inhalation n'a été identifiée. Cependant, des expositions par voie orale ont entraîné une spermatotoxicité chez les souris et les rats, l'induction de mutations, des perturbations endocriniennes, et une reproduction réduite chez les rats (les deux sexes exposés séparément et ensemble). Les souris et les rats exposés au nickel ont également présenté une mortalité périnatale significativement accrue.

**Tableau 8 – Sommaire de données sur les effets sur le système reproducteur et sur le développement chez l'humain (adapté de OEHHA, 2012)**

Étude	Composés	Milieu de travail et exposition	Effet principal	Commentaires / autres effets observés
Chashschin et al. (1994)	NiSO <sub>4</sub>	Travailleurs féminins de raffinerie de Ni exposés à : 0,11 - 0,31 mg de Ni/m <sup>3</sup> dans l'air (n = 290 travailleurs vs 336 contrôles)	Avortements spontanés (SA) : 15,9% des exposés vs 8,5% des contrôles; aucun intervalle de confiance rapporté	Augmentation significative de malformations structurales (16,9%) contre 5,8% chez les contrôles; RR = 2,9 pour toutes les malformations, 1,9 pour les malformations musculosquelettiques
Vaktsjold et al. (2006)	Ni, soluble dans l'eau inhalable	Travailleurs féminins de raffineries de Ni répartis en 3 groupes : Ni dans l'urine contrôle < 10 µg/l; groupe faiblement exposé < 70 µg/l; groupe fortement exposé ≥ 70 µg/l	Malformations génitales : OR = 0,81 (IC 95% = 0,52-1,26) ; testicules non descendus : OR = 0,76 (IC95%= 0,75-0,93)	Peu de cas dans le groupe fortement exposé; seulement 103 nouveau-nés ont été diagnostiqués avec un ou plusieurs malformations (44,5/10 000)
Vaktsjold et al. (2007)	Ni, soluble dans l'eau inhalable	Travailleurs féminins de raffineries de Ni répartis en 3 groupes : Ni dans l'urine contrôle < 10 µg/l; groupe faiblement exposé < 70 µg/l; groupe fortement exposé ≥ 70 µg/l	Enfants nés petits pour l'âge gestationnel (SGA): OR non ajusté = 0,79 (IC95%= 0,68-0,91) ; OR ajusté = 0,84 (IC95% = 0,75-0,93)	SGA = poids à la naissance au-dessous du 10 <sup>ème</sup> centile; 2096 (9,2%) définis comme SGA
Vaktsjold et al. (2008a)	Ni, soluble dans l'eau inhalable	Travailleurs féminins de raffineries de Ni répartis en 3 groupes : Ni dans l'urine contrôle < 10 µg/l; groupe faiblement exposé < 70 µg/l; groupe fortement exposé ≥ 70 µg/l	Malformations (MS) musculosquelettiques : OR ajusté = 0,96 (IC95%= 0,76-1,21)	Aucune malformation MS causée par le Ni en dépit de l'incidence élevée: 304 (13,3/1000).
Vaktsjold et al. (2008b)	Ni, soluble dans l'eau inhalable	Travailleurs féminins de raffineries de Ni répartis en 3 groupes : Ni dans l'urine contrôle < 10 µg/l; groupe faiblement exposé < 70 µg/l; groupe fortement exposé ≥ 70 µg/l (474 cas vs 4571 contrôles)	Avortements spontanés (SA) : OR non ajusté = 1,38 (IC95% = 1,04-1,84) ; OR ajusté = 1,14 (IC95% = 0,95-1,37)	Faible effet possible ou risque excédentaire accru dans la phase précoce de la grossesse

## 7. APPROCHE GÉNÉRALE UTILISÉE PAR LES ORGANISMES GOUVERNEMENTAUX ET GROUPES DE TRAVAIL POUR L'ÉTABLISSEMENT DE DOSES OU CONCENTRATIONS DE RÉFÉRENCE

Une série d'organismes gouvernementaux et groupes de travail ont proposé des valeurs de référence toxicologiques pour toute une panoplie de contaminants chimiques environnementaux, c'est-à-dire des doses ou concentrations d'exposition en dessous desquelles les risques d'effets sur la santé devraient être négligeables (le U.S. Environmental Protection Agency (U.S. EPA), le California Environmental Protection Agency (CalEPA), le OEHHA du gouvernement californien, Santé Canada...). Ces valeurs de référence s'appuient sur les études toxicologiques et épidémiologiques disponibles, qui permettent de définir une dose ou concentration critique (« critical dose » ou « critical concentration ») servant de point de départ (« point-of-departure », POD) pour l'établissement de la valeur de référence. Des facteurs d'incertitudes (FI) sont appliqués à ces doses critiques pour dériver une valeur de référence toxicologique visant à protéger les populations exposées. Une dose ou concentration de référence est définie pour prévenir les effets non cancérogènes ou encore les effets cancérogènes non génotoxiques qui impliquent un mécanisme épigénétique.

Les études épidémiologiques ont l'avantage d'être basées sur la population visée, mais sont sujettes à différents facteurs de confusion. Il est aussi difficile d'estimer l'exposition de façon précise. L'exposition est mixte à un ensemble complexe de molécules et les niveaux d'exposition sont relativement faibles par rapport aux études expérimentales, mais en général répétées dans le temps. Par ailleurs, la mesure des effets et des maladies est non spécifique à une molécule, ce qui complique l'évaluation de la relation dose-réponse. D'un autre côté, Les études animales sont contrôlées, de sorte que les conditions d'exposition sont bien définies. Toutefois, les doses d'exposition sont en général largement plus élevées que celles rencontrées dans la population, afin d'observer des effets, le nombre d'animaux pouvant être testé est limité et les conditions d'exposition ne sont pas toujours le reflet de l'exposition réelle de la population. La mesure des effets peut se faire directement par des mesures de pathologies, d'altérations fonctionnelles ou de biomarqueurs. Ainsi, l'établissement de la relation dose-réponse est plus facile que dans la population générale.

À partir des études humaines et animales, la dose critique ou concentration critique servant de point de départ (POD) pour définir une dose ou concentration de référence correspond soit au niveau le plus élevé sans effet (néfaste) observé (« no-observed (adverse) effect level ou NOAEL »), au niveau le plus faible associé à un effet (néfaste) observé (« lowest-observed (adverse) effect level ou LOAEL ») ou encore à un « benchmark dose » (BMD) soit une dose ou concentration associée à un pourcentage de réponse donné. Ce BMD est déterminé par ajustement statistique aux données observées et correspond à la dose ou à la concentration associée à un pourcentage de réponse de 1 ou 5% en général dans les études épidémiologiques ou à 5 ou 10% dans les études animales. Un intervalle de confiance sur la valeur de BMD est souvent établi par les organismes et le niveau inférieur de dose sert en général de point de départ dans ce cas et est défini comme « lowest-effective dose ou concentration » ou lowest BMD (BMDL).

À partir de cette dose critique, différents facteurs d'incertitudes sont appliqués, dont i) des facteurs d'incertitudes pour l'extrapolation de l'animal à l'humain ( $FI_A$ ), ii) pour tenir compte de la variabilité interindividuelle chez l'humain ( $FI_H$ ), iii) pour l'extrapolation d'un LO(A)EL à un NO(A)EL ou d'un BMD ou BMDL à NO(A)EL ( $FI_L$ ) lorsque le POD n'est pas un NO(A)EL, iv)

pour l'extrapolation de données subchroniques à chroniques ( $FI_s$ ) lorsque l'étude servant à déterminer le POD n'est pas une étude chronique. De façon conventionnelle, ces facteurs d'incertitudes ont une valeur par défaut de 10 (U.S. EPA, Santé Canada,...). Néanmoins, dans certains cas, la valeur peut être inférieure si des informations sur la toxicocinétique et la toxicodynamique sont connues. Ainsi, pour l'extrapolation animal-humain et la variabilité interindividuelle humaine, le facteur d'incertitude peut tenir compte seulement de la toxicocinétique (TK) ou de la toxicodynamique (TD). En effet, l'OMS et le U.S. EPA ont émis des directrices pour l'application de facteurs d'ajustements spécifiques au produit chimique ou aux données, en partant du principe que la valeur par défaut de 10 correspond en fait à deux composantes, une pour la variabilité TD reliée aux effets et l'autre pour la variabilité TK reliée aux paramètres physiologiques. Chaque composante TK et TD prend alors en général la valeur de  $\sqrt{10}$  ou 3.16. La considération de ces composantes TK et TD permet d'évaluer si ces paramètres peuvent différer entre l'animal et l'humain ou encore si tant la composante TK que TD doivent être considérées dans l'établissement du facteur d'incertitude pour la variabilité interindividuelle humaine ou si seulement une des deux composantes (TK ou TD) doivent être considérées. Des modèles toxicocinétiques ou pharmacocinétiques à base physiologique (PBPK) peuvent d'ailleurs servir à établir plus précisément le paramètre relié à la toxicocinétique. Un facteur de modification peut aussi être ajouté lorsque la qualité des données disponibles n'est pas suffisante.

Dans d'autres cas, lorsqu'une étude animale par inhalation sert à établir un POD, pour le facteur relié à la toxicocinétique de la substance, on calcule un « human equivalent concentration » (HEC). Un HEC est défini comme la concentration d'un aérosol qui entraîne la même dose retenue au niveau respiratoire chez l'humain et chez les rats. Celui-ci est basé sur un modèle mathématique qui estime la dose déposée ou retenue dans les poumons en considérant les différences, entre l'animal et l'humain, dans la cinétique des particules dans les poumons ainsi que dans le taux de ventilation et le poids corporel. Dans le calcul de la dose retenue au niveau des poumons, les temps de demi-vie ( $t_{1/2}$ ) de rétention de la molécule doivent être pris en compte.

Pour prédire la dosimétrie de particules dans les poumons et ainsi dériver un HEC pour les particules, différents modèles de dosimétrie de la déposition de particules ont été proposés. Dans le cas du nickel, une telle approche de détermination d'un HEC a été utilisée par des organismes comme l'Office of Environmental Health Hazard Assessment (OEHHA 2012) du gouvernement californien (CalEPA) et NiPERA (2017) à partir de données d'inhalation animales. Le modèle se base principalement sur le modèle de dosimétrie de particules « Multiple-Path Particle Dosimetry » (MPPD) développé par Asgharian (Anjilvel et Asgharian, 1995; Asgharian et al., 1999). Celui-ci calcule la fraction de déposition dans le poumon en fonction de divers facteurs, tels que la taille des particules dans l'aérosol. Ainsi, la taille des particules dans l'étude animale doit être connue. Celle-ci aura une grande incidence sur la fraction de déposition et le lieu de déposition. Pour estimer la déposition chez les travailleurs notamment, la taille moyenne des particules auxquelles la population d'intérêt est exposée (tâche, secteur) doit aussi être connue. Pour l'établissement d'une norme visant à prévenir les effets dans la population générale, il serait important de définir les tailles de particules auxquelles celle-ci est la plus exposée et les plus susceptibles de se déposer dans les zones sensibles. Une fois la fraction de déposition déterminée, une dose de déposition journalière est calculée pour tenir compte de la concentration et de la durée de l'exposition, de la fréquence respiratoire et du volume courant (« tidal volume »). Un HEC peut alors être calculé à partir de la dose de déposition animale et humaine et de la concentration d'exposition chez l'animal. Si la demi-vie de rétention pulmonaire est connue, une dose de rétention peut aussi être calculée et tiendra compte de l'exposition à long terme. Un ratio entre la dose de rétention chez l'animal et

l'homme est calculé (la taille des particules pouvant être différente entre l'animal et l'humain) et ce ratio est multiplié par la concentration chez l'animal pour obtenir le HEC. Une fois le HEC déterminé, qui tient compte de la toxicocinétique au niveau des voies respiratoires, un facteur toxicodynamique pour l'extrapolation animale-humain peut être également appliqué, afin de tenir compte d'une possible différence de réaction du corps à la présence des particules entre l'animal et l'humain. Le facteur appliqué pour tenir compte de la différence dans la toxicodynamique entre l'animal et l'humain peut varier selon la sévérité des effets rapportés entre les études. Lorsqu'un HEC sert de POD, une fois les composantes du  $FI_A$  établies, des  $FI$  pour la variabilité interindividuelle afin de prévenir les effets chez les individus les plus sensibles ( $FI_H$ ), pour l'extrapolation subchronique à chronique ( $FI_S$ ) ainsi que pour l'extrapolation de LOAEL à NOAEL ou de BMD(L) à NOAEL ( $FI_L$ ) peuvent être considérés, tel que décrit précédemment. Dans le cas du  $FI_H$ , si l'étude servant à établir la valeur de référence toxicologique est effectuée chez des personnes déjà sensibles, le facteur appliqué pourra être moins grand.

D'autres organismes comme le U.S. EPA (1994) et l'ATSDR (2005) utilisent plutôt le calcul d'un « regional deposited dose ratio » ( $RDDR_r$ ) pour la région pulmonaire pour extrapoler les doses déposées chez le rat à des doses déposées chez l'humain. Le U.S. EPA a développé un logiciel pour ce calcul qui tient compte des paramètres suivants: taille des particules (diamètre aérodynamique médian en masse, MMAD) avec écart type géométrique; valeurs par défaut de poids corporel humain en kg, volume minute en L et surface pulmonaire en  $m^2$ ; valeurs par défaut de poids corporel de l'animal (rat) en kg, volume minute en ml et surface pulmonaire en  $m^2$ . Le  $RDDR_r$  est basé sur l'équation suivante :

$$RDDR_r = \frac{(10^{-6} \times C_i)_A}{(10^{-6} \times C_i)_H} \times \frac{(SA_r)_H}{(SA_r)_A} \times \frac{(\dot{V}_E)_A}{(\dot{V}_E)_H} \times \frac{(F_r)_A}{(F_r)_H}$$

où  $C_i$  est la concentration déposée aux poumons ( $mg/m^3$ ),  $SA$  est la surface corporelle ( $cm^2$  ou  $m^2$ ),  $V_E$  est le volume minute ( $ml/min$ ),  $F_r$  est la fraction déposée dans la région  $r$ . L'indice A décrit l'animal et l'indice H l'humain. Contrairement au modèle MPPD, le calcul du  $RDDR_r$  ne permet pas d'inclure les prédictions de dépôt pour les enfants.

Par ailleurs, lorsqu'un mode d'action génotoxique impliquant une interaction avec l'ADN est connu pour une substance chimique ou encore en l'absence de données suffisantes pour considérer une approche avec seuil pour la cancérogénicité (pour les cancers épigénétiques), des organismes comme le U.S. EPA et l'OMS utilisent plutôt une approche considérant l'absence de seuil de cancérogénicité et donc un risque non nul de développer des tumeurs lorsqu'exposé. Un risque unitaire (« Unit risk) est calculé et est défini comme une estimation de l'excès de risque de cancer dans la population pour une exposition à vie à une concentration de  $1 \mu g/m^3$ . Une concentration ou dose associée à un excès de risque jugé acceptable (allant de 1 cas d'excès de cancer pour 1000, 100 000, 1 000 000 individus exposés) peut alors être calculée à partir de cette estimation de risque unitaire.

## **8. DESCRIPTEURS DE TOXICITÉ DÉVELOPPÉS PAR DES ORGANISMES RECONNUS (RfD, RfC, RISQUE UNITAIRE, MRL)**

### **8.1 Dose de référence (« Reference dose » ou RfD) établie par le U.S. EPA**

Basé sur l'approche décrite précédemment, le US Environmental Protection Agency, une agence indépendante du gouvernement fédéral américain pour la protection de l'environnement, a établi une dose de référence par ingestion (« Reference dose » ou RfD) de 0,02 mg/kg/j pour le sulfate de nickel (U.S. EPA 1991). Aucune RfD n'a été établie pour les autres formes de nickel (incluant sous-sulfure de nickel) (U.S. EPA 1987a,b). La dose de référence orale (RfD) est basée sur l'hypothèse que des seuils existent pour certains effets toxiques tels que la nécrose cellulaire. Elle est exprimée en unités de mg/kg/jour. En général, la RfD est une estimation de dose d'exposition quotidienne à vie par ingestion susceptible d'être sans risque appréciable d'effets délétères pour la population (y compris les sous-groupes sensibles).

La RfD pour le sulfate de nickel soluble a été dérivée à partir de l'étude expérimentale chronique d'Ambrose et al. (1976) chez des rats exposés par l'alimentation. Ces auteurs ont exposé des rats mâles et femelles à 0, 100, 1000 ou 2500 ppm de nickel (estimé à 0, 5, 50 et 125 mg Ni/kg de poids corporel (pc)) dans l'alimentation pendant deux ans. Les poids corporels chez les rats mâles et femelles exposés à la plus forte dose étaient significativement diminués par rapport aux témoins. Les poids corporels étaient également réduits chez les rats exposés à 1000 ppm. Cette réduction était significative chez les femelles à la semaine 6 et aux semaines 26 à 104, alors que les mâles ont montré une réduction du poids corporel seulement à 52 semaines. Des groupes de rats sur les régimes de 1 000 ou 2 500 ppm de nickel (50 et 125 mg de Ni/kg pc) présentaient des ratios poids du cœur significativement plus élevés et des ratios de poids du foie plus faibles que les témoins. Aucun effet significatif n'a été signalé à 100 ppm (5 mg Ni/kg pc). La dose de 1000 ppm (50 mg de Ni/kg pc) a été considérée comme LOAEL et la dose de 100 ppm (5 mg de Ni/kg pc) comme NOAEL. Dans cette étude, la survie à deux ans était faible, en particulier chez les rats témoins des deux sexes (décès: 44/50), ce qui soulève des inquiétudes quant à l'interprétation des résultats de cette étude. Dans une étude subchronique, American Biogenics Corp. (ABC, 1986) ont également identifié un NOAEL de 5 mg/kg/jour, ce qui appuie les résultats d'Ambrose et al. (1976). À partir du NOAEL de 5 mg/kg/j dans l'étude d'Ambrose et al. (1976), un facteur d'incertitude de 10 a été appliqué pour l'extrapolation interspèces ( $F_{IA}$ ) et de 10 pour protéger les populations sensibles (facteur d'incertitude pour la variabilité interindividuelle humaine  $F_{IH}$ ). Un facteur d'incertitude supplémentaire de 3 a été utilisé pour tenir compte des données insuffisantes sur la reproduction (RTI, 1987, Ambrose et al., 1976).

### **8.2 Concentration de référence (« Reference concentration » ou RfC) établie par le U.S. EPA**

Il n'y a pas de concentration de référence (« Reference concentration » ou RfC) proposée par le U.S. EPA pour le nickel et ses composés (U.S. EPA 1987a,b, 1991).

### 8.3 Risque unitaire établi par le U.S. EPA

Le U.S. EPA utilise des modèles mathématiques, basés sur des études animales ou épidémiologiques, pour estimer la probabilité de développer un cancer suite à une exposition par inhalation à des particules respirables (pouvant atteindre les poumons). Sur la base d'études épidémiologiques, le U.S. EPA (1987a) a classé les poussières de nickel comme cancérigènes de classe A. Le USEPA (1987a) a calculé un estimé de risque unitaire de  $2,4 \times 10^{-4} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$  pour ces poussières de raffinerie de nickel. Cet estimé de risque est une moyenne des valeurs obtenues à partir des données disponibles à l'époque sur le ratio de mortalité standardisé (SMR) par cancer du poumon pour différentes concentrations d'exposition au nickel chez des travailleurs de raffineries à Huntington, WV (Enterline and Marsh, 1982), à Copper Cliff, Ontario (Chovil et al., 1981), à Clydach, Wales (Peto et al., 1984) et à Kristiansand, Norvège (Magnus et al., 1982). Cette approche considère l'absence de seuil de cancérigénicité, et donc par défaut un mode d'action génotoxique. Ce risque unitaire est une estimation de l'excès de risque de cancer du poumon dans la population pour une exposition à vie à une concentration de  $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ . Selon cette estimation, si un individu respirait en continu durant toute sa vie de l'air contenant des poussières de raffinerie de nickel à concentration moyenne de  $0,004 \mu\text{g}/\text{m}^3$ , il n'aurait théoriquement pas plus d'une chance sur un million de probabilités de développer un cancer résultant de l'inhalation directe d'air contenant ce produit chimique. Pour une exposition journalière à vie à une concentration de  $0,04$  ou  $0,4 \mu\text{g}/\text{m}^3$ , la probabilité de développer un cancer serait d'une chance sur 100 000 et 10 000, respectivement.

Sur la base des études épidémiologiques mentionnées ci-dessous et d'une étude d'exposition animale chronique par inhalation (Ottolenghi et al. 1974), le U.S. EPA (1987b) a aussi classé le sous-sulfure de nickel comme cancérigène de classe A. Ottolenghi et al. (1974) ont montré une diminution du poids corporel, de l'hyperplasie, de la métaplasie, des adénomes et des adénocarcinomes dans les régions bronchiolaires et alvéolaires du poumon de rats mâles et femelles Fischer 344 (total de 467 rats des deux sexes) suite à une exposition à  $0,97 \text{ mg Ni}_3\text{S}_2/\text{m}^3$  ( $0,71 \text{ mg Ni}/\text{m}^3$ ), 6 heures/jour, 5 jours/semaine pendant 78-80 semaines. À partir des études épidémiologiques chez les travailleurs de raffineries exposés aux poussières de nickel, le U.S. EPA (1987b) a calculé un estimé de risque unitaire pour une exposition journalière à vie au sous-sulfure de nickel par inhalation de  $4,8 \times 10^{-4} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ . Ce calcul suppose que le sous-sulfure de nickel représente 50% du nickel contenu dans la poussière totale. Puisque le sous-sulfure de nickel est l'un des composés du nickel les plus toxiques, cette estimation du risque représente probablement une limite supérieure de risque. Selon cette estimation de risque, si un individu respirait en continu durant toute sa vie de l'air contenant du sous-sulfure de nickel à une concentration moyenne de  $0,002 \mu\text{g}/\text{m}^3$ , il n'aurait théoriquement pas plus d'une chance sur un million de développer un cancer résultant de l'inhalation directe d'air contenant ce produit chimique. Pour une exposition journalière à vie à une concentration de  $0,02$  ou  $0,2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ , la probabilité de développer un cancer serait d'une chance sur 100 000 et 10 000, respectivement.

Aucun risque unitaire n'a été établi par le U.S. EPA (1991) pour le sulfate de nickel. Bien qu'un risque unitaire ait été calculé par le U.S. EPA (1987a, b) pour les poussières de raffinerie de nickel et pour les particules de sous-sulfure de nickel dans l'air, il n'est pas évident que le mécanisme d'action cancérigène du nickel passe par une interaction directe avec le matériel génétique (Oller et al. 1997). En effet, bien que certaines formes de nickel aient induit des tumeurs chez l'animal (NTP 1996a, b), le nickel est considéré faiblement mutagène. Tel que mentionné précédemment, dans le cas des composés de nickel solubles, certains auteurs ont indiqué que les données sur le mode d'action suggèrent qu'ils ne seront pas capables de provoquer des effets génotoxiques *in vivo* parce qu'ils ne peuvent pas délivrer suffisamment

d'ions de nickel aux sites nucléaires des cellules cibles (Goodman et al., 2009). Selon Oller et al. (1997), le sous-sulfure de nickel, ayant une solubilité relativement élevée dans les fluides biologiques, a une plus grande capacité à générer des événements génotoxiques et épigénétiques comparativement aux autres formes. Les formes oxydes de nickel sont beaucoup moins solubles dans les fluides biologiques et donc moins efficaces à générer des ions  $\text{Ni}^{2+}$  mais ont induit des cancers chez l'animal exposé de façon chronique (NTP 1996a); il est donc possible que les tumeurs générées par les formes oxydes soient associées à une réponse inflammatoire et proliférative médiée par l'activation chronique des macrophages, plutôt qu'un effet direct héritable (génotoxique ou épigénétique) du  $\text{Ni}^{2+}$ . Quant au sulfate de nickel, bien que soluble dans les fluides biologiques et formant des ions  $\text{Ni}^{2+}$  qui peuvent causer de l'inflammation et de la toxicité cellulaire, une fois dans la cellule, le  $\text{Ni}^{2+}$  se lie rapidement à des ligands cytoplasmiques limitant le transfert vers le noyau cellulaire et donc limitant la possibilité de dommages génétiques induits par le  $\text{Ni}^{2+}$ .

#### 8.4 Risque unitaire établi par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS)

En coopération avec le « International Programme on Chemical Safety (IPCS) » et la Commission européenne (« European Commission »), l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a publié un guide sur la qualité de l'air (« Air Quality Guideline ») proposant des valeurs guides pour 35 polluants incluant les composés du nickel. La base de la méthode d'établissement de ces valeurs guides est telle que décrite dans la section précédente (OMS 2000).

Dans le document produit (OMS 2000), certaines valeurs guides sont proposées pour des expositions moyennes sur différentes périodes (15 minutes à annuelles) pour quelques contaminants, basées sur les effets autres que le cancer et les nuisances et odeurs, mais aucune valeur n'est proposée pour les composés du nickel. Par contre, considérant que les composés du nickel sont classés dans le groupe 1, cancérigènes reconnus chez l'humain, par le Centre international de recherche sur le cancer (« International Agency for Research on Cancer » (IARC ou CIRC)), l'OMS a établi une valeur de risque unitaire de  $4 \times 10^{-4} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ , basée sur ses effets cancérigènes au niveau pulmonaire. Cette approche considère l'absence de seuil de cancérigénicité, et donc par défaut un mode d'action génotoxique. Ce risque unitaire est une estimation de l'excès de risque de cancer du poumon dans la population pour une exposition à vie à une concentration de  $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ . Il représente donc 4 cas de cancer sur 10000 personnes exposés chroniquement à  $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$  de composés de nickel. Il est à noter que l'IARC a par ailleurs classé le nickel métallique comme cancérigène possible pour l'homme (groupe 2B).

Cette estimation de risque produit par l'OMS a été établie sur la base des informations disponibles à ce moment sur l'exposition et les risques estimés dans des populations industrielles, en particulier les données disponibles sur l'incidence de cancers respiratoires chez des travailleurs de raffineries de nickel en Norvège (Anderson 1992; Anderson et al. 1996). En utilisant le risque estimé de 1,9 pour ces travailleurs et une exposition de  $2,5 \text{ mg}/\text{m}^3$ , une exposition à vie de  $155 \mu\text{g}/\text{m}^3$  et un risque unitaire de  $3,8 \times 10^{-4}$  par  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  ont été calculés. Considérant ce calcul de risque unitaire, le document de l'OMS rapporte des concentrations dans l'air associées à un excès de risque spécifique de 1 cas sur 10 000, 1 cas sur 100 000 et 1 cas sur 1 000 000 (pouvant être jugé acceptable par les grands organismes) de 250, 25 et  $2,5 \text{ ng}/\text{m}^3$ , respectivement. En 2013, l'OMS (2013) a produit un autre document en indiquant que, malgré le fait que les études pour déterminer une valeur de risque unitaire datent de plusieurs

années et le fait que de nouvelles études épidémiologiques existent, la valeur du risque unitaire ne changerait pas sur la base de celles-ci.

L'OMS mentionne par ailleurs que, même si les effets dermatologiques du nickel sont les plus fréquents, de tels effets ne sont pas considérés comme étant étroitement liés aux niveaux de nickel dans l'air ambiant. D'autres organismes ne proposent pas la dérivation d'une valeur guide pour le nickel basée sur un calcul de risque unitaire, puisqu'il y a peu d'évidence que le mode d'action cancérigène soit un effet génotoxique (Oller et al., 1997) (voir section sur les effets cancérigènes) et qui justifierait l'utilisation de l'approche par défaut sans seuil.

## **8.5 « Minimal Risk Levels » (MRLs) proposées par ATSDR**

L'Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR), localisée à Atlanta, en Georgie, est une agence de santé publique fédérale du U.S. Department of Health and Human Services (DHHS). Cet organisme établit des documents de revue, nommés « Toxicological profiles », pour décrire les risques pour la santé humaine associés à l'exposition aux substances dangereuses dans la population. Dans ce contexte, l'ATSDR propose des valeurs de référence toxicologiques définies comme étant des « Minimal Risk Levels » (MRL). Un MRL est une estimation d'exposition humaine quotidienne à une substance dangereuse susceptible d'être sans risque appréciable d'effets nocifs non cancérigènes sur la santé pendant une durée d'exposition donnée. L'ATSDR a adopté une approche semblable à celle utilisée par le U.S. EPA pour dériver une dose de référence (RfD) ou une concentration de référence (RfC). Les MRL sont uniquement établis sur la base des effets non cancérigènes. Des MRL peuvent être calculés pour des expositions aiguës, intermédiaires et chroniques par inhalation ou par voie orale.

### **8.5.1 « Minimal Risk Level » (MRL) pour une exposition aiguë**

L'ATSDR n'a élaboré aucune valeur de MRL pour une exposition aiguë. L'Agence a jugé que l'information était insuffisante. L'ATSDR indique toutefois qu'il y a une preuve solide que les voies respiratoires sont la cible la plus sensible après une exposition par inhalation. L'ATSDR n'a pas retenu les données des études du NTP (1996a, 1996b, 1996c) pour dériver une valeur de MRL pour une exposition aiguë. Il justifie ceci par le fait que la plus faible concentration testée pour la forme la plus toxique du nickel en termes d'effets non cancérigènes, soit le sulfate de nickel, était un LOAEL sévère de 0,7 mg Ni/m<sup>3</sup> pour les effets respiratoires et le poids corporel. L'ATSDR n'a pas retenu non plus l'étude d'immunotoxicité de Graham et al. (1978), qui ont établi une valeur inférieure de LOAEL de 0,25 mg Ni/m<sup>3</sup> et un NOAEL de 0,1 mg Ni/m<sup>3</sup> pour le chlorure de nickel soluble, parce que les voies respiratoires n'ont pas été examinées. Il souligne qu'il n'est pas possible de savoir si le NOAEL pour l'immunotoxicité serait également un NOAEL pour les effets respiratoires.

### **8.5.2 « Minimal Risk Level » (MRL) pour une exposition de durée intermédiaire**

Le MRL par inhalation pour une exposition de durée intermédiaire a été établi à 200 ng Ni/m<sup>3</sup> à partir de l'étude du NTP sur le sulfate de nickel (1996c). Ce MRL a été calculé en divisant le HEC de 0,0052 mg Ni/m<sup>3</sup> déterminé à partir d'un NOAEL (défini comme NOAEL\_HEC) par un facteur d'incertitude de 30 (3 pour FI<sub>A</sub> et 10 pour FI<sub>H</sub>). Le NOAEL\_HEC a été calculé en utilisant les équations suivantes:

$$\begin{aligned} \text{NOAEL\_ADJ} &= 0,06 \text{ mg Ni/m}^3 \times 6 \text{ heures/24 heures} \times 5 \text{ jours/7 jours} = 0,011 \text{ mg Ni/m}^3 \\ \text{NOAEL\_HEC} &= \text{NOAEL\_ADJ} \times \text{RDDR}_r = 0,011 \text{ mg Ni/m}^3 \times 0,474 = 0,0052 \text{ mg Ni/m}^3 \end{aligned}$$

Le « regional deposited dose ratio » (RDDR<sub>r</sub>) pour la région pulmonaire a été utilisé pour extrapoler les doses déposées chez le rat à des doses déposées chez l'humain. Le RDDR<sub>r</sub> a été calculé en utilisant le logiciel du U.S. EPA et les paramètres suivants: taille des particules (diamètre aérodynamique médian en masse, MMAD) de 2,11 µm avec un écart type géométrique de 2,7; valeurs par défaut de poids corporel humain de 70 kg, volume minute de 13 l et surface pulmonaire de 54 m<sup>2</sup>; valeurs par défaut de poids corporel du rat Fischer 344 femelle de 0,124 kg, volume minute de 101,3 ml et surface pulmonaire de 0,34 m<sup>2</sup>. Le RDDR<sub>r</sub> est basé sur l'équation suivante :

$$\text{RDDR}_r = \frac{(10^{-6} \times C_i)_A}{(10^{-6} \times C_i)_H} \times \frac{(SA_r)_H}{(SA_r)_A} \times \frac{(\dot{V}_E)_A}{(\dot{V}_E)_H} \times \frac{(F_r)_A}{(F_r)_H}$$

où C<sub>i</sub> est la concentration déposée aux poumons (mg/m<sup>3</sup>), SA est la surface corporelle (cm<sup>2</sup> ou m<sup>2</sup>), V<sub>E</sub> est le volume minute (ml/min), F<sub>r</sub> est la fraction déposée dans la région r. L'indice A décrit l'animal et l'indice H, l'humain.

Selon l'ATSDR, la dérivation d'un MRL de durée intermédiaire sur la base de l'étude du NTP du sulfate de nickel (NTP 1996c) permettrait de protéger contre la toxicité d'autres composés du nickel. Dans l'étude du NTP sur le sulfate de nickel, une hyperplasie des macrophages alvéolaires a été observée chez des rats exposés aux deux concentrations les plus faibles (0,03 et 0,06 mg Ni/m<sup>3</sup>). L'ATSDR indique que le NTP a noté que lorsque les effets pulmonaires consistaient uniquement en une hyperplasie des macrophages alvéolaires, il n'y avait qu'une légère augmentation du nombre de macrophages alvéolaires et les différences entre les témoins et les animaux exposés au nickel étaient subtiles; le score de sévérité pour l'hyperplasie des macrophages alvéolaires était de 1,0 (minime). L'ATSDR rappelle aussi que selon le NTP et soutenu par Benson et al. (1995), l'hyperplasie minime des macrophages alvéolaires n'était pas considérée comme indésirable, car elle est considérée comme faisant partie de la réponse physiologique normale aux particules inhalées et ne devrait pas compromettre la capacité du poumon à éliminer les corps étrangers.

### **8.5.3 « Minimal Risk Level » (MRL) pour une exposition chronique**

Considérant que le MRL pour une exposition chronique est déterminé seulement pour des effets non cancérigènes, l'ATSDR a établi une valeur de MRL à 90 ng Ni/m<sup>3</sup> à partir de l'étude chronique du NTP sur l'inflammation pulmonaire induite par le sulfate de nickel (NTP 1996c). Cette forme de nickel a montré le plus faible LOAEL pour la toxicité respiratoire chronique non cancérigène comparativement au sous-sulfure et à l'oxyde de nickel. En effet, comme pour les expositions de courte et de moyenne durée, les études animales du NTP (1996a, b, c) suite à l'exposition chronique au sulfate de nickel, au sous-sulfure de nickel ou à l'oxyde de nickel ont montré une inflammation pulmonaire active chronique. Le NOAEL chronique pour les effets respiratoires de 0,03 mg/m<sup>3</sup> établi dans l'étude du NTP pour le sulfate de nickel a servi de point de départ pour établir le MRL pour une exposition chronique. Ce MRL a été calculé en divisant le NOAEL\_HEC de 0,0027 mg Ni/m<sup>3</sup> par un facteur d'incertitude de 30 (3 pour FI<sub>A</sub> et 10 pour FI<sub>H</sub>). Le NOAEL\_HEC a été calculé en utilisant les équations suivantes:

$$\text{NOAEL\_ADJ} = 0,03 \text{ mg Ni/m}^3 \text{ (NOAEL chronique - effets respiratoires)} \times 6 \text{ heures/24 heures} \times 5 \text{ jours/7 jours} = 0,0054 \text{ mg Ni/m}^3$$

---

$$\text{NOAEL\_HEC} = \text{NOAEL\_ADJ} \times \text{RDDR}_r = 0,0054 \text{ mg Ni/m}^3 \times 0,506 = 0,0027 \text{ mg Ni/m}^3$$

Le  $\text{RDDR}_r$  a été utilisé pour extrapoler les doses déposées au niveau pulmonaire chez le rat à celles déposées chez l'humain. Les paramètres suivants ont été utilisés pour calculer le  $\text{RDDR}_r$ : taille moyenne des particules (MMAD) de 2,5  $\mu\text{m}$  avec un écart type géométrique de 2,38 (tel que rapporté par le NTP (1996c)); valeurs par défaut de poids corporel humain de 70 kg, volume minute de 13 l et surface pulmonaire de 54  $\text{m}^2$ ; valeurs par défaut de poids corporel du rat F344 femelle de 0,229 kg, volume minute de 167,3 ml et surface pulmonaire de 0,34  $\text{m}^2$ . Selon l'ATSDR, la dérivation d'un MRL à partir des données du NTP sur le sulfate de nickel, qui est la forme qui a montré le plus faible LOAEL par rapport au sous-sulfure de nickel et oxyde de nickel, permettrait de protéger contre la toxicité d'autres composés du nickel.

## **9. DÉTERMINATION DE VALEURS GUIDES (CRITÈRES DE QUALITÉ DE L'AIR) OU NORMES POUR LE NICKEL DANS L'AIR PAR DIFFÉRENTS ORGANISMES GOUVERNEMENTAUX ET GROUPES DE TRAVAIL**

Différents organismes gouvernementaux et groupes de travail ont élaboré des valeurs guides ou normes de concentrations de nickel dans l'air à ne pas dépasser pour prévenir les effets sur la santé chez les travailleurs et dans la population générale. L'approche utilisée se base sur celle établie et reconnue par la communauté scientifique, telle que décrite précédemment. Dépendant des études considérées pour établir ces valeurs guides ou normes ainsi que des facteurs d'incertitudes utilisés ou encore des modèles de déposition utilisés, les valeurs dérivées peuvent varier. L'exposition aux différentes formes de nickel est aussi considérée dans la dérivation de ces valeurs. En particulier, les principales formes solubles et insolubles sont considérées. De plus, certains organismes calculent également une valeur pour les particules respirables (atteignant les poumons), d'une part, et les particules inhalables (pouvant pénétrer dans le nez et la bouche), d'autre part.

### **9.1 Valeurs guides (critères de qualité de l'air) ou normes de nickel dans l'air proposées ou établies pour la population générale**

#### **9.1.1 Norme du Ministère de l'Environnement et de la Lutte contre les changements climatiques du Québec**

Au Québec, conformément au Règlement sur l'assainissement de l'atmosphère (RAA) de la Loi sur la qualité de l'environnement (Gouvernement du Québec, 2017), le Ministère de l'Environnement et de la Lutte contre les changements climatiques (MELCC; anciennement MDDELCC) a établi une norme journalière (sur 24 heures) de  $0,014 \mu\text{g}/\text{m}^3$  pour les composés de nickel dans les matières particulaires de  $10 \mu\text{m}$  ou moins ( $\text{PM}_{10}$ ) dans l'air ambiant (dernière révision de la norme en 2013) (MDDELCC, 2016). La norme découle du critère de qualité de l'air dérivé à partir des recommandations de l'Office of Environmental Health Hazard Assessment (OEHHA 2012) du gouvernement californien (California Environmental Protection Agency ou CalEPA). La valeur de la norme a été calculée à partir de la concentration de référence du OEHHA (2012) de  $0,2 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (ou  $200 \text{ng}/\text{m}^3$ ) pour une exposition de 1 heure, définie comme « Reference Exposure Level » aiguë (aREL) pour les composés de nickel. Ce aREL est basé sur l'étude d'immunotoxicité aiguë de Graham et al. (1978) chez des souris exposées par inhalation au chlorure de nickel pendant 2 heures (voir section suivante pour le détail sur l'établissement des RELs pour la Californie). Considérant la méthode d'échantillonnage sur 24 heures au Québec pour le suivi des concentrations de composés de nickel dans l'air ambiant (avec un échantillonneur à haut débit) et de l'impossibilité de vérifier les concentrations sur une période d'échantillonnage de 1 heure, le MDDELCC (2013) a traduit la valeur de aREL pour 1 heure établie par l'OEHHA (2012) en équivalent sur 24 heures, en se servant de la Loi de Haber (1924). Cette Loi stipule que les concentrations pour une période d'exposition peuvent être extrapolées à une autre période d'exposition en considérant que  $C_1 \times t_1 = C_2 \times t_2$ , où  $C_1$  et  $C_2$  sont les concentrations aux temps  $t_1$  et  $t_2$ , respectivement.

Brièvement, pour l'établissement d'un aREL, l'OEHHA (2012) a réanalysé les données de Graham et al. (1978) sur la relation linéaire entre les concentrations de chlorure de nickel chez les souris exposées ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) et la réponse immunitaire, par une approche statistique, et a établi

une valeur de limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la benchmark dose associée à un pourcentage de réponse de 5% (BMDL05) de  $165 \mu\text{g Ni/m}^3$ . En utilisant ce BMDL05 de  $165 \mu\text{g Ni/m}^3$  pour une exposition de 2 heures comme point de départ (POD), le MDDELCC (2013) a dérivé une valeur pour 24 heures de  $14 \mu\text{g/m}^3$ . Un facteur d'incertitude total de 1000 a ensuite été appliqué pour dériver la norme de  $0,014 \mu\text{g/m}^3$  (ou  $14 \text{ ng/m}^3$ ) sur 24 heures, considérant des valeurs par défaut de  $FI_A$  de 10, de  $FI_H$  de 10 et de  $FI_L$  de 10 pour l'utilisation d'un BMDL au lieu d'un NOAEL.

Il est à noter que la valeur de  $0,014 \mu\text{g Ni/m}^3$  calculée correspond également à la valeur de REL chronique (cREL) pour le nickel et ses composés (excepté l'oxyde de nickel) de  $0,014 \mu\text{g Ni/m}^3$  établie par le OEHHA (2012) sur la base des effets pulmonaires non néoplasiques observés dans l'étude chronique du NTP (1996c) sur le sulfate de nickel (voir section suivante pour le détail).

Le MDDELCC (2013) avait aussi dérivé une concentration sans effet nocif observé par inhalation (définie comme étant une CSEN-i) visant à prévenir les effets cancérogènes pulmonaires du nickel. Une valeur moyenne annuelle de  $0,002 \mu\text{g/m}^3$  a été dérivée, correspondant à une concentration associée à une probabilité d'excès de risque de cancer du poumon de 1 cas sur 1 000 000. Celle-ci a été établie à partir du risque unitaire dérivé par l'OMS (2000) de  $3,8 \times 10^{-4} (\mu\text{g/m}^3)^{-1}$  (voir section précédente), appuyée par les valeurs de risque unitaire calculées par le U.S. EPA (1991) et le Texas Commission on Environmental Quality (2011) ( $2,4$  et  $1,7 \times 10^{-4} (\mu\text{g/m}^3)^{-1}$ , respectivement). Cette valeur n'a par contre pas été considérée pour l'établissement de la norme.

Le MDDELCC (2013) mentionne que la norme doit être appliquée à tous les composés du nickel, incluant les oxydes de nickel, les sulfures de nickel et les composés solubles (sulfate et chlorure de nickel). Il mentionne aussi que la forme sulfate est probablement la forme la plus abondante dans l'air, compatible avec ce qui a été rapporté par d'autres organismes (OEHHA, 2012; CSTEE, 2001).

### **9.1.2 « Reference Exposure Levels » (RELs) pour la Californie (OEHHA)**

L'Office of Environmental Health Hazard Assessment (OEHHA) du gouvernement californien (California Environmental Protection Agency ou CalEPA) est responsable d'établir des guides pour l'analyse des risques associés aux contaminants environnementaux et développe des concentrations de référence dans l'air ambiant définies comme étant des « Reference Exposure Levels (RELs) ». L'OEHHA (2012, 2013) a établi quatre valeurs de référence pour une exposition par inhalation au nickel et ses composés, soit une valeur de REL pour une exposition de 1 heure de  $0,2 \mu\text{g Ni/m}^3$  pour la toxicité aiguë, un REL pour une exposition répétée de 8 heures de  $0,06 \mu\text{g Ni/m}^3$ , un REL chronique pour le nickel et ses composés (excepté l'oxyde de nickel) de  $0,014 \mu\text{g Ni/m}^3$  et un REL chronique pour l'oxyde de nickel de  $0,020 \mu\text{g Ni/m}^3$  (OEHHA 2012, 2013). Ces valeurs guides sont basées sur les effets non cancérogènes. Afin de déterminer ces valeurs et de choisir les « points de départ » (« point of departure » ou POD) à partir des données disponibles dans la littérature, l'OEHHA a choisi d'adopter la définition générale des effets indésirables du U.S. EPA comme étant « un changement biochimique, une altération fonctionnelle ou une lésion pathologique affectant négativement la performance de l'organisme entier ou réduisant la capacité d'un organisme à relever un défi supplémentaire ». En évaluant la relation dose-réponse pour les effets toxicologiques non cancérogènes, leur objectif est de définir des concentrations de contaminants chimiques, pour différentes périodes

d'exposition, en dessous desquelles aucun effet nocif n'est anticipé dans la population générale, y compris les sous-populations sensibles.

### *REL aigu*

Pour la dérivation d'un REL aigu, l'OEHHA a conclu que les études disponibles sur la toxicité pulmonaire aiguë chez l'humain et l'animal étaient inadéquates. Ils ont indiqué que les données de toxicité pulmonaire chez l'humain se limitaient à des rapports de cas et à des études cliniques sur un faible nombre d'individus ou encore à des études épidémiologiques en milieu de travail avec des données d'exposition inadéquates. Ils ont aussi indiqué que, dans les études de toxicité aiguë chez l'animal, les voies d'exposition étaient en général moins pertinentes (injection sous-cutanée, installation intratrachéale, etc) ou les paramètres toxicologiques étudiés ne correspondaient pas aux effets critiques. L'OEHHA a rapporté que les études d'immunotoxicité aiguë ou à court terme fournissaient une meilleure base pour la dérivation d'un REL aigu (aREL). Dans ce contexte, l'étude d'immunotoxicité de Graham et al. (1978), appuyée de celle d'Adkins et al. (1979), a servi de base pour l'établissement du aREL. Une valeur de aREL de  $0,2 \mu\text{g Ni}/\text{m}^3$  a ainsi été établie sur la base de l'étude de Graham et al. (1978). Tel que mentionné précédemment, Graham et al. (1978) ont exposé des souris femelles albinos Swiss âgées de six semaines (14-29 par groupe) par inhalation à 0, 100, 250, 375 et  $490 \mu\text{g Ni}/\text{m}^3$  sous forme de dichlorure de nickel soluble ( $\text{NiCl}_2$ ) pendant deux heures (avec 99% des particules ayant un diamètre médian  $\leq 3 \mu\text{m}$ ). Immédiatement après exposition aux aérosols, tous les animaux, y compris les témoins, ont été immunisés avec une suspension de globules rouges de mouton injectée par voie intrapéritonéale et la réponse immunitaire a été mesurée par une technique directe de dosage des plaques de Jerne, évaluant la capacité de production d'anticorps IgM par des cellules spléniques récoltées le quatrième jour après immunisation. Pour l'établissement de ce aREL, l'OEHHA a réanalysé les données de Graham et al. (1978) sur la relation linéaire entre les concentrations de chlorure de nickel chez les souris exposées ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) et la réponse immunitaire (diminution du nombre de plaques/ $10^6$  cellules spléniques) par une approche statistique et a établi une valeur de limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la benchmark dose associée à un pourcentage de réponse de 5% (BMDL05) de  $165 \mu\text{g Ni}/\text{m}^3$ . Une extrapolation de la BMDL05 de  $165 \mu\text{g Ni}/\text{m}^3$  pour une exposition de 2 heures à celle d'une exposition d'une heure a été faite. Cette extrapolation se base sur une modification de la Loi de Haber (Haber et al. 1924) proposée par Ten Berge et al. (1986) pour l'ajustement des concentrations dans l'air établies pour une période donnée à une autre période qui considère que  $C^n \times t = k$ , où C est la concentration, t est le temps, k est une constante et n est un facteur spécifique au produit chimique ou à l'effet (« endpoint ») ou une valeur par défaut variant entre 1 et 3 pour extrapoler à des temps plus longs et plus courts, respectivement. Ten Berge et al. (1986) proposent donc que si une concentration est « sécuritaire » pour un temps d'exposition  $t_1$ , la concentration sécuritaire équivalente C2 pour un temps plus court  $t_2$  est égale à  $C_2 = C_1 \times (t_1/t_2)^{1/2}$ . Ceci veut dire que si on réduit le temps d'exposition d'un facteur 2, on peut permettre une concentration d'exposition plus élevée d'un facteur  $(2)^{1/2} = 1,414$ . En considérant  $n = 2$ , l'OEHHA a calculé une valeur de POD ajustée pour la période de temps de  $233 \mu\text{g}/\text{m}^3$ . Cette dernière valeur a ensuite été divisée par un facteur d'incertitude de 1000 ( $FI_A$  de 10,  $FI_H$  de 30 et  $FI_L$  de  $\sqrt{10}$  pour le fait qu'un BMDL a été utilisé au lieu d'un NOAEL) pour dériver la valeur de aREL de  $0,2 \mu\text{g}/\text{m}^3$  pour une exposition de 1 heure. La valeur de référence dérivée à partir d'Adkins et al. (1979) a mené à une valeur plus élevée de  $0,7 \mu\text{g}/\text{m}^3$ . Une autre étude considérée était celle d'Ishihara et al. (2002) sur les réponses inflammatoires bronchiques et la sécrétion de mucus chez le rat, mais l'exposition de 5 heures/jour x 5 jours/semaine était trop importante pour dériver un aREL pour une exposition de 1 heure.

### *REL pour une exposition de 8 heures*

Pour la dérivation d'un REL de 8 heures, l'OEHHA a utilisé, comme base pour la détermination d'un POD basé sur un NOAEL, l'étude du NTP (1996c) chez des rats exposés par inhalation au sulfate de nickel. Plus spécifiquement, les résultats d'essais biologiques sur les lésions pulmonaires non néoplasiques du NTP (1994c) ont servi à l'établissement de cette REL pour une exposition de 8 heures. Tel que mentionné précédemment, le NTP (1996c) a réalisé une étude chronique sur deux ans chez des rats et souris exposés à des aérosols de particules de sulfate de nickel hexahydraté ( $\text{NiSO}_4$ ) respirables (NTP 1996c). Les rats ont été exposés à 0, 0,12, 0,25 ou 0,5 mg  $\text{NiSO}_4/\text{m}^3$  (0, 0,03, 0,06 ou 0,11 mg  $\text{Ni}/\text{m}^3$ ), 6 heures/jour, 5 jours/semaine pendant 16 jours à 104 semaines (MMAD = 2,50  $\mu\text{m}$ , GSD = 2,38, densité = 2,07  $\text{g}/\text{cm}^3$ ). Des évaluations intermédiaires ont été faites à 16 jours et 13 semaines, et à 7 et 15 mois. Les effets chroniques de l'exposition au nickel chez les rats comprenaient des lésions inflammatoires dans les poumons, une hyperplasie des macrophages pulmonaires, une protéinose alvéolaire et une fibrose, en plus d'une hyperplasie des ganglions lymphatiques bronchiques et de l'atrophie épithéliale nasale. À partir de 13 semaines d'exposition chez les rats mâles et femelles exposés à 0,25 et 0,5 mg  $\text{NiSO}_4/\text{m}^3$ , c'est-à-dire 0,06 et 0,11 mg  $\text{Ni}/\text{m}^3$ , l'incidence d'inflammation active chronique (accumulations multifocales, minimales à légères, de macrophages, de neutrophiles et de débris cellulaires dans les espaces alvéolaires), d'hyperplasie des macrophages (de sévérité minimale à légère habituellement avec un cytoplasme pâle vacuolisé abondant) dans les espaces alvéolaires, de protéinose (quantités minimales ou légères de matière pâle, acellulaire, protéique homogène granulaire ou globulaire éosinophile) dans les espaces alvéolaires et de fibrose était nettement augmentée. L'hyperplasie épithéliale focale alvéolaire était aussi légèrement augmentée chez les rats exposés à 0,5 mg  $\text{NiSO}_4/\text{m}^3$ , c'est-à-dire 0,11 mg  $\text{Ni}/\text{m}^3$ . Aucun effet respiratoire indésirable n'a été observé à 0,03 mg  $\text{Ni}/\text{m}^3$ . Par ailleurs, dans cette étude du NTP (1996c), les souris ont été exposées de façon similaire à 0, 0,06, 0,11 et 0,22 mg de  $\text{Ni}/\text{m}^3$  sous forme de sulfate de nickel hexahydraté (NTP, 1996c). Des modifications pulmonaires, lymphatiques et nasales similaires à celles observées chez les rats ont été rapportées. Aucune fibrose n'a pas été rapportée chez les souris, mais une incidence accrue d'infiltration interstitielle et de protéinose alvéolaire a été observée à des concentrations supérieures ou égales à 0,11 mg  $\text{Ni}/\text{m}^3$ . Aucune constatation clinique ou effet hématologique n'a été observé chez les souris, mais les poids corporels étaient significativement diminués chez tous les groupes de souris femelles exposées au nickel. Les poids corporels des souris mâles étaient réduits seulement dans le groupe exposé à 0,22 mg  $\text{Ni}/\text{m}^3$ .

À partir de ces données, un NOAEL de 0,03 mg  $\text{Ni}/\text{m}^3$  a été considéré pour l'hyperplasie des macrophages alvéolaires chez les rats. Le modèle de déposition pulmonaire « Multiple-Path Particle Dosimetry » (MPPD2) a ensuite été utilisé pour tenir compte des différences de déposition des particules de nickel dans les voies respiratoires supérieures et inférieures entre les humains et les rats, et considérant que ce dépôt soit l'évènement clé menant à la toxicité pulmonaire. Considérant un facteur d'ajustement dosimétrique (« dosimetric adjustment factor » ou DAF) et un ajustement pour le fait que l'exposition a été réalisée 5 jours sur 7, cette valeur a été traduite en concentration journalière ajustée de 5,7  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  ( $30 \mu\text{g}/\text{m}^3 \times 0,264$  de DAF  $\times$  5 jours/7 jours). Le REL pour une exposition de 8 heures de 0,06  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  a ensuite été obtenu en appliquant un facteur d'incertitude global de 100 : i)  $\text{FI}_A$  de  $\sqrt{10}$  et ii)  $\text{FI}_H$  de 30. Pour la composante toxicocinétique du  $\text{FI}_A$ , une valeur de 1 a été appliquée considérant l'ajustement dosimétrique pour la toxicocinétique et un facteur d'incertitude de  $\sqrt{10}$  a été utilisé pour la composante pharmacodynamique du  $\text{FI}_A$ , de sorte qu'un  $\text{FI}_A$  total de  $\sqrt{10}$  a été appliqué. Un  $\text{FI}_H$  de 30 a été utilisé en considérant une valeur de 10 pour la composante pharmacodynamique et de  $\sqrt{10}$  pour la composante pharmacocinétique. La valeur de 10 pour la composante pharmacodynamique (au lieu de  $\sqrt{10}$ ) a été considérée pour tenir compte de la sensibilité

potentielle accrue des nourrissons et des enfants par rapport aux adultes à l'exposition continue aux particules de nickel en suspension dans l'air. Il existe également une incertitude pharmacocinétique, mais celle-ci est quelque peu atténuée par le modèle de dépôt qui a également été appliqué à plusieurs structures pulmonaires de l'enfant.

L'étude de Graham et al. (1978) a servi d'étude complémentaire pour justifier la REL de 8 heures, bien que l'OEHHA juge que l'étude du NTP s'avère plus appropriée pour le développement d'un REL pour une exposition de 8 heures, car elle a été réalisée avec des doses multiples chez deux espèces et les deux sexes avec des durées d'exposition prolongées. Basé sur le BMDL05 ajusté pour une exposition de 1 heure de  $233 \mu\text{g}/\text{m}^3$  et considérant une extrapolation pour une durée de 8 heures basée sur l'équation  $C^n \times t = k$  (ten Berge et al. 1986) où  $n = 2$ , un POD de  $82 \mu\text{g}/\text{m}^3$  a été établi. La valeur de  $82 \mu\text{g}/\text{m}^3$  a ensuite été divisée par un facteur d'incertitude global de 1000 ( $FI_A$  de 10,  $FI_H$  de 30 et  $FI_L$  de  $\sqrt{10}$  pour le fait qu'un BMDL a été utilisé au lieu d'un NOAEL) pour obtenir un REL pour une exposition de 8 heures de  $0,082 \mu\text{g}/\text{m}^3$ . Comme pour l'étude précédente du NTP, un  $FI_H$  de 30 a été utilisé en considérant une valeur de 10 pour la composante pharmacodynamique et de  $\sqrt{10}$  pour la composante pharmacocinétique. Ce  $FI_H$  de 30 a été justifié par le fait que des expositions répétées au nickel en suspension dans l'air pourraient avoir un impact plus important chez les nourrissons et les enfants que chez les adultes.

*REL chronique pour l'exposition au nickel et ses composés (autres que l'oxyde de nickel) et pour l'exposition à l'oxyde de nickel*

Pour la dérivation d'un REL chronique pour l'exposition au nickel et ses composés (autres que l'oxyde de nickel), l'OEHHA a utilisé l'étude du NTP (1996c) chez le rat et la souris exposés au sulfate de nickel soluble (décrite plus haut dans la section sur le REL sur 8 heures). Pour la dérivation d'un REL chronique pour l'exposition à l'oxyde de nickel, l'OEHHA a utilisé l'étude du NTP (1996a) chez le rat et la souris exposés à l'oxyde de nickel. L'ensemble de données sur les effets non cancérogènes pour les expositions de 24 mois a été utilisé dans le développement du cREL. Ces études ont montré le même type d'effets non cancérogènes (par exemple, protéinose alvéolaire) chez les rats et les souris et quelle que soit la forme de nickel administrée (formes solubles et insolubles du nickel). Une approche basée sur l'établissement d'un BMDL05 a été utilisée pour définir un POD dans les deux cas.

Pour l'établissement du cREL pour l'exposition au nickel et ses composés (autres que l'oxyde de nickel), l'OEHHA a déterminé un BMDL de  $0,0305 \text{ mg Ni}/\text{m}^3$  ou  $30,5 \mu\text{g Ni}/\text{m}^3$ , ce qui correspond à la moyenne des valeurs obtenues pour la protéinose alvéolaire chez les rats mâles et femelles de l'étude du NTP (1996c). Une valeur de HEC de  $1,4 \mu\text{g}/\text{m}^3$  a ensuite été dérivée à partir des données chez le rat, à l'aide du modèle de dosimétrie de particules MPPD2 (voir description dans la section précédente). Pour la souris, des données publiées sur les calculs de dépôt ont été utilisées puisque le modèle MPPD2 n'analyse pas le dépôt dans le poumon de cette espèce. À la différence du U.S. EPA qui calcule un  $RDDR_r$ , les valeurs calculées avec le modèle MPPD2 seraient deux fois plus faibles approximativement (0,264 versus 0,554). L'OEHHA a donc utilisé la fraction de déposition calculée par le modèle MPPD2 et celui-ci permet de prédire les valeurs en fonction de l'âge (moyenne de plusieurs prédictions du modèle MPPD2 selon l'âge). Selon l'OEHHA, toutes les prédictions chez les enfants montrent des fractions de déposition supérieures à celles de l'adulte (0,32 à 0,4 contre 0,25 pour les adultes).

Le HEC de  $1,4 \mu\text{g}/\text{m}^3$  pour l'établissement du cREL a été obtenu en convertissant la valeur de BMDL05 de  $30,5 \mu\text{g Ni}/\text{m}^3$  établie à partir d'une exposition de 6 heures par jour, 5 jours par semaine, en une exposition continue de  $5,4 \mu\text{g Ni}/\text{m}^3$  ( $30,5 \mu\text{g}/\text{m}^3 \times 6 \text{ heures}/24 \text{ heures} \times 5 \text{ jours}/7 \text{ jours}$ ) puis en multipliant cette valeur par le DAF de 0,264. Le cREL de  $0,014 \mu\text{g}/\text{m}^3$  a ensuite été dérivé en divisant le HEC par un facteur d'incertitude global de 100 : i)  $\text{FI}_A$  de  $\sqrt{10}$  pour tenir compte de la composante toxicodynamique et considérant que le modèle MPPD2 permet de simuler les différences toxicocinétiques de déposition des particules de nickel dans les voies aériennes, ii)  $\text{FI}_H$  de 30 et iii) un  $\text{FI}_L$  de 1 pour le fait qu'un BMDL chronique adéquat est disponible et qu'un NOAEL a été établi dans l'étude du NTP (1996c). Le  $\text{FI}_H$  considère une valeur de 10 pour la composante toxicodynamique et la sensibilité potentiellement plus élevée des nourrissons et enfants par rapport aux adultes à l'exposition aux particules de nickel en suspension dans l'air et une valeur de  $\sqrt{10}$  pour les différences pharmacocinétiques.

L'OEHHA s'appuie également sur l'étude de Berge et Skyberg (2003) qui ont mesuré la fibrose pulmonaire chez des travailleurs de raffinerie de nickel sur une période de 22 ans. Les auteurs ont trouvé une dose-réponse faible mais positive pour la fibrose pulmonaire et l'exposition cumulée au nickel (exprimée en  $\text{mg Ni}/\text{m}^3\text{-année}$ ). Un cREL de  $0,04 \mu\text{g}/\text{m}^3$  a été dérivé à partir d'un calcul de BMDL01 de  $0,35 \text{ mg}/\text{m}^3\text{-année}$  (associé à un excès de risque de 1%) pour le nickel soluble, converti en une valeur d'exposition continue à vie (8 heures/24 heures  $\times$  5 jours/7 jours  $\times$  1an/70 ans), auquel un facteur d'incertitude global de 30 a été appliqué (correspondant à un  $\text{FI}_H$  de 30).

Pour la dérivation d'un REL chronique pour l'exposition à l'oxyde de nickel, l'OEHHA a dérivé un BMDL05 de  $117 \mu\text{g}/\text{m}^3$  à partir de l'étude du NTP (1996a) chez le rat et la souris exposés à l'oxyde de nickel (NiO). Cette analyse est basée sur l'inflammation pulmonaire chez les souris mâles et femelles. Dans l'étude du NTP (1996a), les rats ont été exposés à des concentrations de 0, 0,62, 1,25 ou 2,5  $\text{mg}$  d'oxyde de nickel/ $\text{m}^3$  (0, 0,5, 1,0 ou 2,0  $\text{mg Ni}/\text{m}^3$ ), 6 heures/jour, 5 jours/semaine pendant 104 semaines (diamètre aérodynamique massique médian (MMAD) =  $2,8 \mu\text{m}$ , écart type géométrique (GSD) = 1,87, densité =  $7,45 \text{ g}/\text{cm}^3$ ). Les effets chroniques non cancérogènes et cancérogènes ont ensuite été observés. En plus des effets cancérogènes de l'oxyde de nickel, un certain nombre de lésions non cancéreuses ont été observées chez les rats, en particulier dans les poumons. L'incidence de pigmentation inflammatoire dans les alvéoles était significativement plus élevée dans tous les groupes de rats exposés (y compris à la plus faible dose administrée de  $0,5 \text{ mg Ni}/\text{m}^3$ ), par rapport aux témoins. La gravité des lésions augmentait avec l'augmentation de l'exposition. Une hyperplasie alvéolaire atypique a également été observée dans tous les groupes de rats exposés. Une hyperplasie lymphoïde a été observée dans les ganglions lymphatiques bronchiques des rats mâles et femelles exposés à  $1 \text{ mg Ni}/\text{m}^3$  ou plus à 7 et 15 mois et l'incidence augmentait généralement avec l'augmentation de la concentration à la fin de l'étude de 2 ans. Les rats femelles présentaient une incidence accrue d'hyperplasie médullo-surrénale à tous les niveaux d'expositions à l'oxyde de nickel. Les poids corporels des rats étaient significativement plus faibles dans les groupes exposés à  $2,0 \text{ mg Ni}/\text{m}^3$  pour les deux sexes et chez les mâles exposés à  $1,0 \text{ mg Ni}/\text{m}^3$ . Également dans cette étude du NTP (1996a), des souris ont été exposées de façon similaire aux rats, à des concentrations d'oxyde de nickel de 0, 1,0, 2,0 ou  $3,9 \text{ mg Ni}/\text{m}^3$ . Les résultats ont montré des changements inflammatoires pulmonaires similaires à ceux observés chez les rats, en plus d'une incidence plus élevée de pigmentation de la région alvéolaire à toutes les concentrations d'exposition par rapport aux témoins. Une hyperplasie des ganglions lymphatiques bronchiques était également évidente chez toutes les souris exposées au nickel. Le poids corporel des souris était légèrement mais significativement plus faible dans le groupe exposé à  $3,9 \text{ mg Ni}/\text{m}^3$ , comparativement aux témoins.

La dérivation du cREL pour l'oxyde de nickel est similaire à celle des autres composés de nickel. Cependant, le DAF diffère légèrement. Un HEC de  $2,0 \mu\text{g}/\text{m}^3$  a été établi en ajustant le BMDL05 calculé à partir d'une exposition de 6 heures par jour, 5 jours par semaine à une exposition continue de  $20,9 \mu\text{g Ni}/\text{m}^3$  ( $117 \mu\text{g}/\text{m}^3 \times 6 \text{ heures}/24 \text{ heures} \times 5 \text{ jours}/7 \text{ jours}$ ) puis en multipliant cette valeur par le DAF de 0,096. Puisque le modèle MPPD2 ne calcule pas la déposition de particules dans les voies respiratoires chez la souris, le calcul pour obtenir la DAF est basé sur l'étude de Hsieh et al. (1999). Ces auteurs ont utilisé les valeurs suivantes pour les paramètres liés à l'exposition à l'oxyde de nickel: diamètre aérodynamique massique médian (MMAD) de  $2,8 \mu\text{m}$  avec un écart type géométrique (GSD) de 1,87; densité de  $7,45 \text{ g}/\text{cm}^3$ ; concentrations de 1,25 à  $5,0 \text{ mg}$  de  $\text{NiO}/\text{m}^3$ . La fraction de déposition prédite chez la souris pour la région trachéobronchique (TB) était de 0,0096 et pour les alvéoles (Alv) de 0,0258 avec un total (TB + Alv) de 0,0354. Ces fractions de déposition chez la souris obtenues dans l'étude de Hsieh et al. (1999c) ont permis à l'OEHHA de calculer un DAF inférieur de 0,096.

Le cREL de  $0,02 \mu\text{g}/\text{m}^3$  a ensuite été dérivé en divisant le HEC par un facteur d'incertitude global de 100. Ce facteur considère i) un  $\text{FI}_A$  de  $\sqrt{10}$  pour tenir compte de la composante toxicodynamique et considérant que le facteur d'ajustement dosimétrique DAF calculé permet de simuler les différences toxicocinétiques de déposition des particules de nickel dans les voies aériennes, ii) un  $\text{FI}_H$  de 30 et iii) un  $\text{FI}_L$  de 1 pour le fait qu'un BMDL chronique adéquat est disponible. Le  $\text{FI}_H$  considère une valeur de 10 pour la composante toxicodynamique et la sensibilité potentiellement plus élevée des nourrissons et enfants par rapport aux adultes à l'exposition aux particules de nickel en suspension dans l'air et une valeur de  $\sqrt{10}$  pour les différences pharmacocinétiques.

L'OEHHA précise que les données épidémiologiques décrivent principalement les taux de mortalité par cancer liés à l'exposition professionnelle aux composés du nickel, mais n'examine pas spécifiquement les effets non cancérogènes. Par ailleurs, bien que les réactions d'hypersensibilité au nickel n'ont pas été étudiées quantitativement, de nombreux cas d'allergies et de dermatites ont été rapportés chez des travailleurs exposés.

L'OEHHA souligne également que les études du NTP (1996a, b, c) montrent que l'intensité des effets pulmonaires chroniques non cancérogènes dépend de la forme de nickel. Les effets pulmonaires indésirables de l'oxyde de nickel étaient moins graves (absence de fibrose, moindre gravité de l'inflammation pulmonaire chronique) à des doses supérieures à celles associées aux effets pulmonaires du sulfate de nickel et du sous-sulfure de nickel. L'OEHHA spécifie aussi que la toxicité pulmonaire du sous-sulfure de nickel, qui est une forme relativement insoluble, étant supérieure à celle de l'oxyde de nickel et plus proche de celle du sulfate de nickel, le REL chronique dérivé à partir de l'étude du NTP sur le sulfate de nickel peut être utilisé pour tous les composés de nickel (autres que les oxydes de nickel). De plus, comme mentionné par d'autres organismes, l'OEHHA indique que, bien que les effets pulmonaires non néoplasiques observés dans les études animales sont relativement bénins, des effets similaires chez l'humain peuvent être graves, voire mortels.

### **9.1.3 Critères de qualité de l'air (CQAA) ou « Ambient Air Quality Criteria » (AAQCs) pour l'Ontario**

En 2016, le ministère de l'Environnement et de l'Action en matière de changement climatique de l'Ontario (MOE) a mis en vigueur de nouvelles valeurs de « Ambient Air Quality Criteria (AAQCs) » ou Critère de qualité de l'air ambiant (CQAA) pour le nickel total, soit le nickel et ses composés, pour différentes périodes d'exposition, afin de protéger pour toutes les formes de

nickel. Les nouveaux CQAA s'appuient sur un long processus qui vise à réviser les standards de qualité de l'air en Ontario. Le processus pour la révision des CQAA pour le nickel et les composés du nickel dans l'air ambiant a inclus une vaste consultation, incluant le secteur industriel et minier. Tout document et questionnement ont été pris en considération dans l'élaboration des nouveaux CQAA.

Un CQAA moyen annuel de  $0,02 \mu\text{g}/\text{m}^3$  et un CQAA moyen sur 24 heures de  $0,1 \mu\text{g}/\text{m}^3$  ont été établis pour le nickel et ses composés dans la fraction granulométrique des matières particulaires de  $10 \mu\text{m}$  ou moins (PM10), sur la base des effets cancérigènes et non cancérigènes associés à l'exposition à ces composés. Un CQAA moyen annuel de  $0,04 \mu\text{g}/\text{m}^3$  et un CQAA moyen sur 24 heures de  $0,2 \mu\text{g}/\text{m}^3$  ont par ailleurs été établis pour le nickel et ses composés dans les matières particulaires totales en suspension (« total suspended particulate matter » ou TSPM); ces dernières valeurs sont également fondées sur les effets cancérigènes et non cancérigènes associés à l'exposition à ces composés.

Le CQAA de  $0,02 \mu\text{g}/\text{m}^3$  pour le nickel et ses composés dans la fraction granulométrique des PM10 a essentiellement été déterminé en considérant l'approche utilisée par l'Union européenne (Commission européenne (CE, 2001)) et son comité d'expert le Comité scientifique Comité scientifique sur la toxicité, l'écotoxicité et l'Environnement ou « Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and the Environment » (CSTEE, 2001)). L'approche comprenait: (1) l'évaluation des effets non cancérigènes; (2) la détermination d'un risque unitaire (« Unit risk ») de cancer; (3) la détermination d'un seuil de cancérigénicité. Une décision globale a ensuite été fondée sur le poids de la preuve (« weight of evidence »). Dans l'ensemble, le ministère de l'Environnement de l'Ontario estime que cette approche est raisonnable et défendable, et que le CQAA de  $20 \text{ ng Ni}/\text{m}^3$  exprimé en moyenne annuelle dans les PM10 protégerait contre les effets cancérigènes et non cancérigènes.

Les résultats de la spéciation des particules dans l'air en Ontario indiquent que les deux formes principales dans l'air ambiant sont le sulfate de nickel et l'oxyde de nickel. Selon le Ministère, l'évaluation des risques basée sur les études toxicologiques et épidémiologiques pour ces formes de composés du nickel (et les mécanismes d'action dans le corps associés) permettrait de caractériser adéquatement les risques associés à l'exposition au nickel total (toutes les formes) dans l'air ambiant de l'Ontario. La présence éventuelle d'un faible pourcentage de sous-sulfure de nickel a également été prise en compte.

Sur la base des principales formes de nickel retrouvées dans l'air ambiant en Ontario, le Ministère de l'Environnement de l'Ontario a donc considéré la valeur limite de l'Union européenne de  $20 \text{ ng}/\text{m}^3$  (moyenne annuelle), comme protectrice des effets non cancérigènes. La valeur limite de l'Union européenne est basée sur les données de toxicité pulmonaire non néoplasiques du sulfate de nickel (étude du NTP 1996c). Les concentrations de sulfate de nickel seraient d'ailleurs probablement plus élevées en Ontario qu'en Europe, de sorte que le Ministère justifie encore plus la dérivation d'une valeur limite sur la base des données d'effets reliés à l'exposition au sulfate de nickel.

Le ministère a également considéré la valeur limite de l'Union européenne de  $20 \text{ ng}/\text{m}^3$  (moyenne annuelle) comme protectrice contre les effets cancérigènes des formes oxydes du nickel (NiO et Ni(OH)<sub>2</sub>). Cette valeur est également compatible avec le risque unitaire dérivé par le Centre d'Etude sur l'Evaluation de la Protection dans le domaine Nucléaire (CEPN) pour l'oxyde de nickel.

La valeur limite de 20 ng/m<sup>3</sup> (moyenne annuelle) devrait par ailleurs protéger contre les effets des formes sous-sulfure de nickel (Ni<sub>3</sub>S<sub>2</sub>) selon le ministère de l'Environnement de l'Ontario, considérant son faible pourcentage dans l'air ambiant. Plus précisément, les résultats globaux de la spéciation du nickel à l'échelle de la province ne montrent aucun niveau détectable de sous-sulfure de nickel. Même en présence de faibles niveaux de sous-sulfure de nickel (≈ 10% du nickel total), la valeur limite de 20 ng/m<sup>3</sup> a été jugée compatible avec la concentration associée à un risque acceptable dérivée à partir du risque unitaire établi par l'OMS (1 cas sur 100 000 pouvant être jugé acceptable par les grands organismes pour une exposition à 25 ng/m<sup>3</sup>).

En somme, le ministère de l'Environnement de l'Ontario a considéré raisonnable d'utiliser la valeur limite de 20 ng/m<sup>3</sup> dérivée par l'Union européenne comme CQAA (moyenne annuelle) considérant les aspects de spéciation dans l'air et de toxicité des différentes formes de nickel.

Par ailleurs, une moyenne annuelle de CQAA de 0,04 µg/m<sup>3</sup> pour le nickel et ses composés (nickel total) dans les matières particulaires totales en suspension (TSPM) a été dérivé du CQAA, exprimé en moyenne annuelle, de 0,02 µg/m<sup>3</sup> pour les PM10 et considère les données de Santé Canada signalant qu'en moyenne, à l'échelle du Canada, environ 50% de la concentration de TSPM dans l'air ambiant est constituée de particules PM10. Cette tendance est basée sur plusieurs années de mesures de PM10 et TSPM par le Réseau national de surveillance de la pollution atmosphérique (RNSPA). Enfin, pour passer d'un CQAA exprimé en moyenne annuelle à un CQAA exprimé en moyenne sur 24 heures, le ministère utilise généralement un facteur de conversion de 5. Ce facteur, non spécifique au nickel, est fondé sur des données empiriques de surveillance, des ratios de concentrations observées pour différentes durées moyennes et des considérations météorologiques.

#### **9.1.4 Valeurs limites dans l'air ambiant établies par l'Union européenne**

La valeur limite dans l'air ambiant établie par l'Union européenne découle de l'évaluation du Comité Scientifique sur la Toxicité, l'Ecotoxicité et l'Environnement (CSTEE, 2001) et de l'opinion rendue au cours de la session plénière tenue à Bruxelles les 6 et 7 Mars 2001. Cette valeur a été dérivée essentiellement à partir des résultats des études du NTP (1996a, b, c).

Le groupe de travail du CSTEE (2001) considère la concentration de 0,06 mg Ni/m<sup>3</sup> pour le sulfate de nickel (NTP 1996c) comme LOAEL et comme point de départ de la dérivation de la valeur limite basée sur les effets non cancérogènes. La concentration de 0,03 mg Ni/m<sup>3</sup> identifiée par le NTP (1996c) n'a pas été considérée comme un NOAEL par le CSTEE (2001), étant donné les effets observés aux évaluations intermédiaires. En effet, le CSTEE (2001) s'appuie sur le fait qu'à toutes les concentrations testées pour le sous-sulfure de nickel (> 0,11 mg Ni/m<sup>3</sup>) et l'oxyde de nickel (> 0,5 mg Ni/m<sup>3</sup>), une inflammation active chronique au niveau du tractus respiratoire a été observée sur les deux années d'exposition par inhalation chez le rat et la souris. De plus, une augmentation significative de l'inflammation active chronique et du poids des poumons a été observée chez les rats par rapport aux témoins, après une évaluation intermédiaire de l'exposition au sulfate de nickel à la concentration de 0,03 mg Ni/m<sup>3</sup>. Si le choix de la concentration de 0,03 mg Ni/m<sup>3</sup> comme NOAEL chez le rat est sujet à discussions, chez la souris, la concentration de 0,06 mg Ni/m<sup>3</sup> peut être considérée comme un LOAEL car elle est la plus faible concentration par inhalation pour laquelle une inflammation active chronique, une bronchiolisation et une hyperplasie des macrophages pulmonaire ont été observées.

En utilisant la concentration de 0,06 mg Ni/m<sup>3</sup> comme LOAEL et donc comme POD, un facteur d'incertitude FI<sub>L</sub> de 10 a été appliqué pour extrapoler de LOAEL à NOAEL. Par ailleurs, puisque

l'étude par inhalation du NTP (1996c) considère une exposition sur deux ans, 6 heures par jour, 5 jours/semaine, donc non continue, un facteur de conversion pour une exposition en continue a été calculé comme suit: 24 heures/6 heures x 7 jours/5 jours = 5,6. Le CSTEE a ensuite arrondi ce facteur à 6.

Le CSTEE (2001) a aussi appliqué un  $FI_A$  total de 10. En effet, en l'absence de données montrant que les humains sont moins sensibles que les rongeurs, le CSTEE (2001) a considéré une valeur par défaut de  $\sqrt{10}$  (ou 3,16) pour la composante toxicodynamique du  $FI_A$ . Une valeur de  $\sqrt{10}$  (ou 3,16) a également été appliquée pour la composante toxicocinétique du  $FI_A$  pour tenir compte de l'absence de données toxicocinétiques comparatives entre l'animal et l'humain. Un facteur d'incertitude  $FI_H$  de 10 a également été appliqué pour tenir compte de la variabilité interindividuelle dans la toxicodynamique et toxicocinétique. Un facteur d'incertitude total de 6000 a donc été appliqué ( $FI_L$  de 10, facteur de conversion pour une exposition continue de 6,  $FI_A$  de 10 et  $FI_H$  de 10). À partir de la valeur de POD de 0,06 mg/m<sup>3</sup> et du FI total de 6000, une valeur limite pour le sulfate de nickel de 10 ng Ni/m<sup>3</sup> a été dérivée. Considérant que les composés solubles de nickel représentent approximativement 50% du total des composés de nickel, une valeur limite de 20 ng Ni/m<sup>3</sup> a été établie pour le nickel et ses composés. En effet, de nombreuses mesures de spéciation du nickel 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).

En ce qui concerne les effets cancérigènes du nickel, le CSTEE (2001) a considéré que les effets génotoxiques ne peuvent être écartés (Hartwig, 1998). Selon les études du NTP (2016a, b, c) réalisées sur les deux sexes de rats et de souris, exposés à l'oxyde de nickel, au sous-sulfure de nickel et au sulfate de nickel hexahydraté, 6 heures/jour, 5 jours/semaine sur 104 semaines, une cancérogénicité a été notée pour l'oxyde de nickel et le sous-sulfure de nickel, contrairement au sulfate de nickel pour lequel aucune évidence n'a été établie. Tenant compte d'autres études montrant le potentiel plus élevé d'induction des tumeurs locales du sulfate de nickel par rapport au nickel insoluble, le CSTEE (2001) considère donc que l'absence de cancérogénicité évidente du sulfate de nickel hexahydraté dans l'étude de NTP ne peut être considérée comme une absence évidente de cancérogénicité pour les composés solubles de nickel. Ils mentionnent aussi que la cancérogénicité serait reliée à la biodisponibilité d'ion Ni<sup>2+</sup>.

Le CSTEE supporte donc les recommandations de l'OMS (1999) et l'établissement d'un risque unitaire de  $3,8 \times 10^{-4}$  par (µg/m<sup>3</sup>), basé sur une approche sans seuil pour la cancérogénicité. Considérant ce risque unitaire, une exposition à des concentrations de 25 ng Ni/m<sup>3</sup> et 2,5 ng Ni/m<sup>3</sup> serait associée à un risque accru de 1 sur 100 000 et 1 sur 1 000 000 de développer un cancer du poumon, respectivement. Ces estimations sont considérées conservatrices étant donné que le potentiel cancérogène diffère selon les formes de nickel et que le sous-sulfure de nickel, ayant le potentiel plus élevé, constitue seulement 10% du nickel total dans l'air. Le CSTEE considère donc que la valeur de 20 ng Ni/m<sup>3</sup> retenue pour les effets non cancérogènes devrait également protéger contre les effets cancérogènes des composés de nickel dans l'air ambiant.

À partir de la valeur limite de 20 ng/m<sup>3</sup>, l'Union européenne a défini deux valeurs seuils, un « upper assessment threshold (UAT) » et un « lower assessment threshold » (LAT). Ces valeurs seuils sont plus faibles que la valeur limite et sont définies comme un pourcentage de la valeur limite. Ces seuils sont de 14 et 10 ng/m<sup>3</sup>, respectivement, pour le nickel et ses composés et correspondent à 70 et 50% de la valeur limite. Le UAT désigne un niveau en dessous duquel une combinaison de mesures fixes et de techniques de modélisation ou de mesures indicatives peut être utilisée pour évaluer la qualité de l'air ambiant. Le LAT correspond à un niveau en

dessous duquel seules des techniques de modélisation ou d'estimations objectives peuvent être utilisées pour évaluer la qualité de l'air ambiant. Un dépassement de la valeur limite déclenche des actions de gestion de la qualité de l'air.

### **9.1.5 Critère de qualité de l'air pour la France**

La France applique la valeur limite annuelle moyenne de 20 ng/m<sup>3</sup> proposée par l'Union européenne. Dans un rapport d'expertise de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail française (ANSES), il est mentionné qu'« En 2008, la législation européenne s'est simplifiée et clarifiée en matière de qualité de l'air avec la directive 2008/50/CE du 21 mai 2008 qui fusionne dans un seul acte la directive cadre de 1996 et 3 des directives filles (99/30/CE, 2000/69/CE et 2002/3/CE). Cette directive prévoit également des mesures relatives aux particules fines (PM<sub>2,5</sub>). La dernière directive fille 2004/107/CE relative à la fixation de valeurs limites pour les HAP, l'As, le Cd, le Hg et le Ni est restée quant à elle en vigueur. Les normes de qualité de l'air associées à ces réglementations européennes s'imposent aux États membres mais ces derniers peuvent fixer des normes spécifiques à condition qu'elles ne soient pas moins protectrices que les normes européennes ».

### **9.1.6 Critère de qualité de l'air pour la Norvège**

Le critère de qualité de l'air norvégien pour une exposition annuelle au nickel est basé sur la valeur limite établie par l'Union européenne (Norwegian Institute of Public Health, 2018). L'Union européenne a fixé une valeur annuelle moyenne de 20 ng/m<sup>3</sup>. Cette valeur est accompagnée d'une valeur « Upper assessment threshold (UAT) de 14 ng/m<sup>3</sup> et d'un « Lower assessment threshold » (LAT) de 10 ng/m<sup>3</sup> (Norwegian Environment Agency, 2017).

### **9.1.7 Critère de qualité de l'air pour l'Australie**

Le « Department of the Environment and Energy » du gouvernement australien mentionne que l'Australie n'a pas de normes ou critères de qualité de l'air nationaux (« ambient quality standard ») pour les émissions atmosphériques. Les autorités chargées de la protection de l'environnement dans chaque État et territoire fixent de telles valeurs. De ce fait, le Département de la Santé du gouvernement de l'Ouest australien (Government of Western Australia, 2018) a adopté un critère de qualité de l'air annuel de 0,003 µg/m<sup>3</sup>, basé sur le calcul de risque unitaire de l'OMS (2000). Ce Département recommande que les concentrations annuelles de nickel dans l'air ambiant demeurent à des valeurs égales ou inférieures à 0,003 µg/m<sup>3</sup> pour une exposition continue sur une période de 70 ans.

## **9.2 Valeurs guides proposées pour le milieu de travail**

### **9.2.1 Commission européenne**

Une des plus récentes réévaluations de la valeur limite d'exposition professionnelle pour les composés du nickel dans l'air est celle réalisée en 2017 à la demande de la Commission européenne (CE). Bien que visant le milieu de travail, la recension des études épidémiologiques et toxicologiques ainsi que la démarche utilisée peut servir de base pour la révision de la norme de nickel dans l'air ambiant.

Plus précisément, en vue de l'élaboration des troisième et quatrième propositions de modification de la directive 2004/37/CE concernant la protection des travailleurs contre les risques liés à l'exposition à des agents cancérigènes ou mutagènes en milieu de travail (CMD) et conformément à la Communication de la Commission intitulée «Un travail plus sûr et plus sain pour tous - Modernisation de la législation et de la politique de sécurité et de santé au travail de l'UE1 », la Commission européenne a demandé le « Risk Assessment Committee » (RAC) d'évaluer la pertinence et les bases scientifiques des limites d'expositions professionnelles pour certaines substances chimiques cancérigènes, incluant le nickel. Par conséquent, la Commission a présenté une demande le 8 mars 2017, conformément à l'article 77 du règlement REACH, afin d'évaluer cinq composés chimiques dont le nickel et ses composés. À l'appui de la demande de la Commission, l'European Chemical Agency (ECHA 2017) a préparé une proposition concernant les valeurs limites d'exposition professionnelle pour le nickel et ses composés sur le lieu de travail. Dans ce document préparé par l'ECHA pour le RAC, des valeurs guides sont proposées pour les différentes formes de nickel et se basent principalement sur le document du NiPERA (2017).

### **9.2.2 Valeurs guides proposées par NiPERA**

Incorporé en 1980 en tant qu'organisme à but non lucratif, NiPERA Inc. a été créé pour développer et diffuser des informations sur les effets sur la santé ou l'environnement qui pourraient être associés à la production et à l'utilisation du nickel, de ses composés et de ses alliages. En 2004, NiPERA Inc. est devenue une division indépendante du Nickel Institute, une organisation internationale dédiée à tous les aspects du développement des produits de nickel.

Depuis sa création, l'Association a poursuivi ses objectifs de recherche en santé en concluant des ententes avec des particuliers, des organisations et des institutions du monde entier, indépendamment de l'industrie productrice de nickel. L'Association a collaboré avec des organismes gouvernementaux pour commanditer des projets de recherche. Les objectifs et les programmes de recherche sont élaborés en consultation avec des scientifiques indépendants et des experts en réglementation. Les études visent à déterminer les niveaux d'exposition sécuritaires pour les travailleurs du nickel, la population générale et l'environnement. Les résultats de plusieurs projets de recherche financés par NiPERA Inc. ont été publiés dans des revues avec comités de pairs.

Bien que l'association semble louable, il est important de se rappeler que cette association a été créée par les producteurs de nickel, l'acronyme NiPERA référant à « Nickel Producers Environmental Research Association ».

---

NiPERA (2017) se base sur la valeur limite d'exposition professionnelle (« Occupational Exposure Limit » ou OEL) dérivée par le Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (SCOEL), établi en 1995 par la Commission européenne (CE), et tente d'améliorer la démarche. Comme mentionné précédemment, les valeurs proposées par NiPERA (2017) sont établies pour le milieu de travail, mais la méthode utilisée pourrait être adaptée pour établir une valeur guide pour la population générale. Le document du NiPERA détermine des valeurs pour différentes formes de nickel et pour les particules inhalables ou respirables.

#### **9.2.2.1 Méthode de calcul du NiPERA pour déterminer une valeur guide**

Afin de proposer des valeurs guides pour les particules inhalables et respirables, pour le nickel soluble (sous forme sulfate surtout), métallique, sous-sulfure et oxyde, NiPERA a sélectionné des « points de départ » (POD) en termes de concentrations d'exposition par inhalation à partir des études animales et humaines disponibles. Pour les POD établis à partir des études animales, un HEC a ensuite été calculé. Le modèle de dosimétrie de particules « Multiple-Path Particle Dosimetry » (MPPD) a été utilisé à cet effet avec les paramètres décrits dans le Tableau 9, Tableau 10 et Tableau 11.

Dans le cas où une valeur serait développée à l'aide du modèle MPPD pour la population générale, il est nécessaire de faire des ajustements pour certains paramètres comme la fréquence respiratoire, le volume courant et la durée de l'exposition. De plus, les volumes (functional residual capacity, upper respiratory tract volume) et les surfaces (surface area of respiratory tract regions) utilisés par NiPERA dans le modèle MPPD sont une moyenne pour les adultes; dans la population générale, il faut considérer également les enfants.

**Tableau 9 - Paramètres physico-chimiques, physiologiques et toxicocinétiques utilisés dans le modèle MPPD utilisé par NiPERA (traduit de NiPERA 2017)**

	Paramètres	Rat	Humain
<b>Paramètres du modèle</b>	Type modale	Voie multiple asymétrique	Modèle 5-Lobar Yeh-Schum
	Capacité résiduelle fonctionnelle	4,0 cm <sup>3</sup>	3 300 cm <sup>3</sup>
	Volume des voies respiratoires supérieures	0,42 cm <sup>3</sup>	50 cm <sup>3</sup>
	Fréquence respiratoire	102 min <sup>-1</sup>	20 min <sup>-1</sup>
	Volume courant	2,1 cm <sup>3</sup>	1 024 cm <sup>3</sup> (10 m <sup>3</sup> pour 8 heures de travail)
	Fraction d'inspiration	0,5, pas de pause	0,5, pas de pause
	Type de respiration	Respiration nasale	Augmentation oronasale normale (respiration nasale pour <35,3 l/min, oronasale pour > 35,3 l/min)
	Durée d'exposition	6 h/jour	8 h/ jour
<b>Surface des régions des voies respiratoires (cm<sup>2</sup>)</b>	Trachéo-bronchique	24,2	4 149
	Alvéolaire	2 422	634 620
	Thoracique (trachéo-bronchique + alvéolaire)	2 446,2	638 769
<b>Densité des particules (g/cm<sup>3</sup>)</b>	Nickel métallique	8,91	8,91
	Oxyde de nickel	6,57	6,57
	Sous-sulfure de nickel	5,87	5,87
	Sulfate de nickel hexahydraté	2,07	2,07
<b>Libération de l'ion Ni<sup>2+</sup> dans le liquide pulmonaire alvéolaire (mg d'échantillon Ni/g)</b>	Nickel métallique (teneur en 100% Ni)	2,3	2,3
	Oxydes de nickel (77% Ni total)	0,5	0,5
	Sous-sulfure de nickel (70% Ni total)	6,7	6,7
	Sulfate de nickel hexahydraté (23% Ni total)	119	119
<b>T1/2 de rétention (jours)</b>	Nickel métallique	39	78
	Oxyde de nickel	116 ou 500	700 ou 5000
	Sous-sulfure de nickel	28	43
	Sulfate de nickel hexahydraté	4,2	4,5

**Tableau 10 - Grosseurs des particules utilisées dans le modèle MPPD développé par NiPERA pour simuler les données animales (traduit de NiPERA 2017)**

Substance	Données animales				
	Étude	Espèce	Niveau d'effet	Niveau d'exposition (mg Ni/m <sup>3</sup> )	Taille des particules (µm)
Sulfate de nickel	(NTP, 1996c)	rat	NOAEL toxicité respiratoire	0,03	MMAD=2,5 GSD=2,38
			NOAEL tumeur respiratoire	0,11	MMAD=2,25 GSD=2,08
Sous-sulfure de nickel	(NTP, 1996b)	rat	LOAEL toxicité respiratoire	0,11	MMAD=2,17 GSD=2,34
			LOAEL tumeur respiratoire	0,11	MMAD=2,17 GSD=2,34
Oxyde de nickel	(NTP, 1996a)	rat	LOAEL toxicité respiratoire	0,5	MMAD=2,21 GSD=1,97
			LOAEL tumeur respiratoire	0,5	MMAD=2,21 GSD=1,97
Nickel métallique	(Oller et al. 2008)	rat	LOAEL toxicité respiratoire	0,1	MMAD=1,8 GSD=2,4
			LOAEL tumeur respiratoire	0,4	MMAD=1,7 GSD=2,16

**Tableau 11 - Grosseurs des particules utilisées dans le modèle MPPD développé par NiPERA pour simuler les données chez les travailleurs (traduit de NiPERA 2017)**

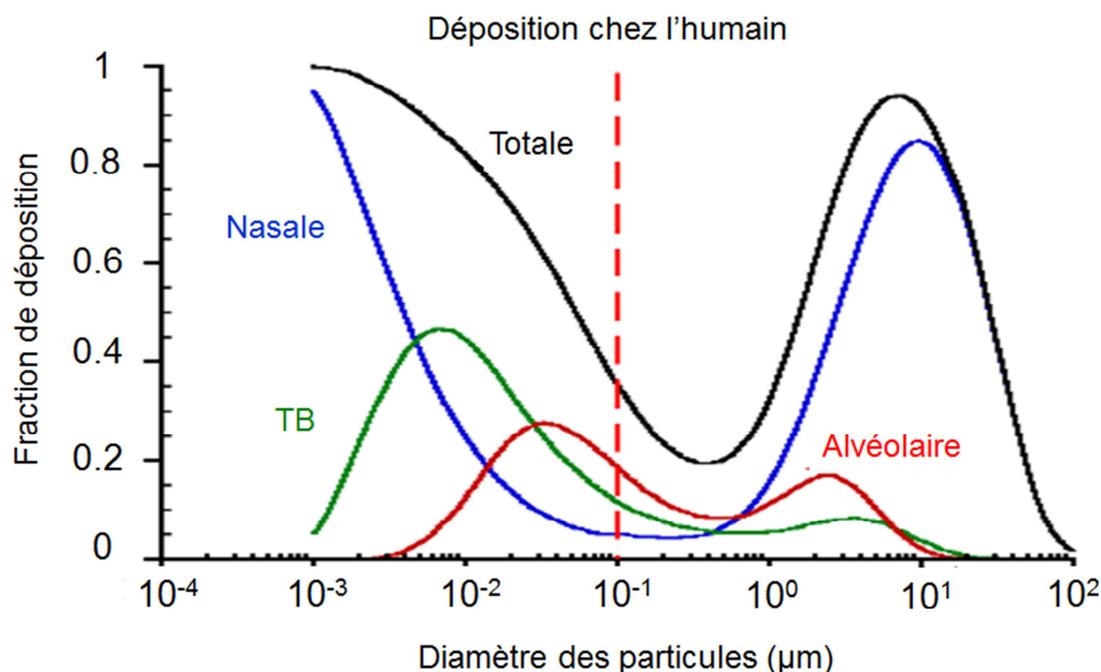
Lieu de travail	Mesures	Diamètre aérodynamique moyen (µm) et écart type géométrique (proportion % du total mesuré)	Principales substances de nickel pour lesquelles la distribution de la taille des particules en milieu de travail est pertinente
Électrolyse	1	MMAD <sub>1</sub> =34,18, GSD <sub>1</sub> = 3,39 (95%)	Sulfate de nickel, chlorure de nickel, nickel métallique
		MMAD <sub>2</sub> =1,42, GSD <sub>2</sub> = 2,89 (5%)	
	2	MMAD <sub>1</sub> =50,68, GSD <sub>1</sub> = 1,10 (68%)	
		MMAD <sub>2</sub> =10,21, GSD <sub>2</sub> = 2,27 (32%)	
Broyage	1	MMAD <sub>1</sub> =19,00, GSD <sub>1</sub> = 2,53 (94%)	Oxyde de nickel, sous-sulfure de nickel, nickel métallique
		MMAD <sub>2</sub> =3,79, GSD <sub>2</sub> = 1,10 (6%)	
	2	MMAD <sub>1</sub> =50,67, GSD <sub>1</sub> = 1,10 (68%)	
		MMAD <sub>2</sub> =11,46, GSD <sub>2</sub> = 2,38 (32%)	
Torréfaction	1	MMAD <sub>1</sub> =46,40, GSD <sub>1</sub> = 2,75 (96%)	Oxyde de nickel, sous-sulfure de nickel, nickel métallique
		MMAD <sub>2</sub> =42,45, GSD <sub>2</sub> = 17,4b (4%)	
	2	MMAD <sub>1</sub> =61,22, GSD <sub>1</sub> = 3,52 (≈100%)	
		MMAD <sub>2</sub> =50,93, GSD <sub>2</sub> = 3,01 (≈0%)	

Pour calculer la déposition journalière des particules, l'équation suivante a par ailleurs été utilisée, qui tient donc compte de la fraction de déposition déterminée par le modèle MPPD, le volume courant, la fréquence respiratoire et la durée d'exposition :

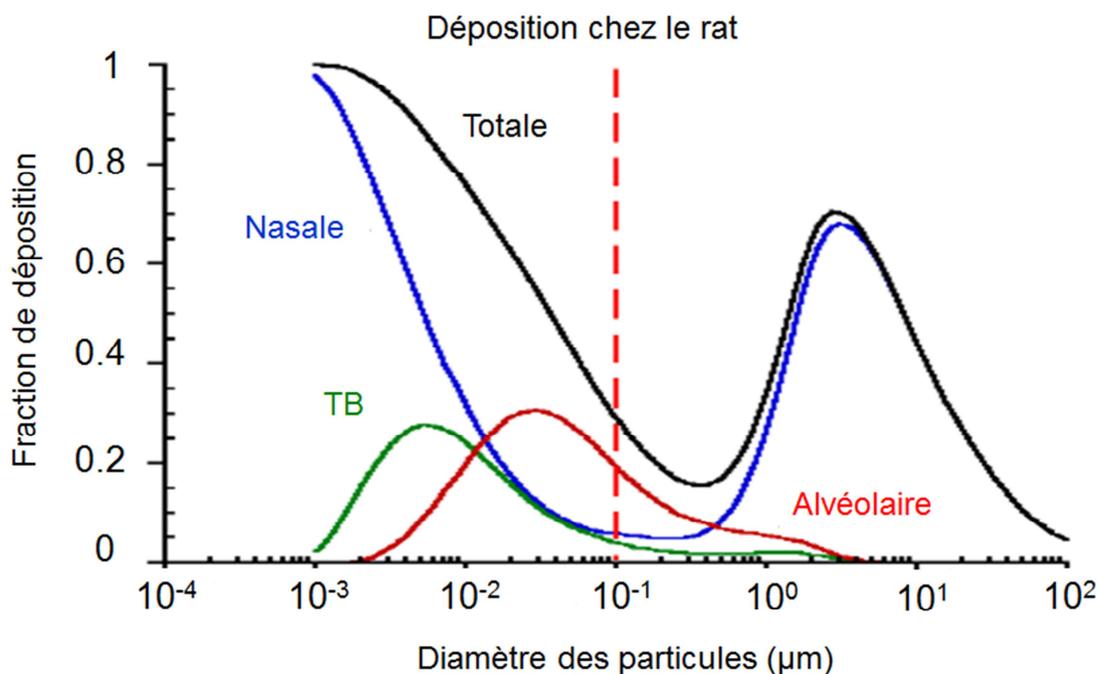
$$a = \text{fraction de déposition} \times \text{concentration (mg/m}^3\text{)} \times \text{volume courant (m}^3\text{)} \\ \times \text{durée de l'exposition (minutes)} \times \text{fréquence respiratoire (minutes}^{-1}\text{)}$$

Les fractions de déposition considérées dans le modèle MPPD sont celles représentées dans la Figure 1 et la Figure 2, qui varient donc en fonction de la taille des particules. Le lieu de déposition, soit les régions nasales, trachéo-bronchiques ou alvéolaires, varie également en fonction de la taille des particules. Les tailles de particules considérées dans le modèle et décrites dans le Tableau 11 proviennent de l'étude Yu et al. (2001) chez des travailleurs affectés à différentes tâches. Pour développer une valeur guide pour la population générale avec cette approche, il faudrait alors déterminer les principales tailles de particules auxquelles la population est généralement exposée, ou encore, un pire scénario d'exposition pourrait être considéré.

**Figure 1 - Représentation de la déposition des particules dans les voies respiratoires déterminée par le modèle MPPD développé par NiPERA chez l'humain (tiré de NiPERA 2017)**



**Figure 2 - Représentation de la déposition des particules dans les voies respiratoires déterminée par le modèle MPPD développé par NiPERA chez le rat (tiré de NiPERA 2017)**



NiPERA a ensuite calculé la dose de nickel retenue dans les poumons en utilisant l'équation suivante:

$$A(t) = \left(\frac{a}{b}\right) \times \left(\frac{c}{t}\right) \times (1 - e^{-b \times t})$$

Où,

A(t) = charge pulmonaire accumulée ou retenue (dose) au moment de l'observation: 40 ans ou 14 600 jours pour les humains et 24 mois ou 730 jours pour les rats;

a = quantité déposée quotidienne calculée en utilisant le modèle MPPD et les paramètres du rat ou de l'homme présentés, avec correction par surface alvéolaire ou thoracique;

b = taux de clairance = ln2 / rétention T1/2 (de rats ou d'humains) : la rétention T1/2 diffère pour chaque forme chimique majeure du nickel;

c = période d'exposition: les humains sont exposés pendant 5 jours/semaine, 48 semaines/année, pendant 40 ans (c = 9 600 jours); les rats sont exposés pendant 5 jours/semaine, 52 semaines/année, pendant 2 ans (c = 520 jours);

t = période d'observation: t = 14 600 jours (40 ans) pour les humains et t = 730 jours (2 ans) pour les rats.

Cette équation est une approximation de la dose accumulée sur des périodes prédéfinies (soit 40 ans chez les travailleurs et 24 mois chez le rat) après expositions chroniques répétées selon un horaire typique de travail pendant toute une carrière (5 jours par semaine, 48 semaines par

année, pendant 40 ans chez les travailleurs et 5 jours par semaine, 52 semaines par année pendant toute la durée de vie du rat qui est normalement de 2 ans). Par contre, l'équation décrite ne tient pas compte d'un arrêt de travail, pendant lequel la dose devrait diminuer.

Nous avons donc fait l'exercice de vérifier cette équation en considérant une dose d'exposition journalière continue administrée selon le même schéma qu'utilisé par NiPERA, c'est-à-dire pour une période de travail de 5 jours/semaine, 48 semaines par année pendant 40 ans. Un modèle à un compartiment a été utilisé pour représenter le poumon. Une constante d'élimination a été appliquée à ce compartiment. L'équation que nous avons utilisée décrit une courbe de la quantité dans le poumon en fonction du temps similaire à celle de NiPERA, mais avec une descente lors d'un arrêt de l'exposition (ce qui est impossible avec l'équation utilisée par NiPERA). En utilisant un modèle à un compartiment, on s'aperçoit que le temps pour atteindre le maximum de concentration dépend principalement du temps de rétention de la particule dans le poumon. Plus ce temps est court, plus vite le maximum sera atteint. En utilisant cette méthode, le maximum de la quantité atteinte dans les poumons que nous avons obtenu est similaire à celui dérivé avec l'équation utilisée par NiPERA.

Une fois la dose retenue déterminée chez l'animal et chez l'humain (avec les paramètres appropriés), le ratio de dose entre l'animal et l'humain est calculé et le HEC est obtenu en multipliant ce ratio par la concentration d'exposition animale. Les facteurs d'incertitudes pour l'extrapolation de l'animal à l'humain ( $FI_A$ ) et pour tenir compte de la variabilité interindividuelle et les individus plus sensibles ( $FI_H$ ) peuvent être ensuite appliqués. Les valeurs de HEC déterminées pour les différentes formes de nickel, la forme soluble de sulfate de nickel, la forme insoluble de sous-sulfure de nickel et d'oxyde de nickel ainsi que la forme métallique, sont résumées dans le Tableau 12 et Tableau 13.

**Tableau 12 – Valeurs de HEC pour les particules respirables de sulfate de nickel, sous-sulfure de nickel, oxyde de nickel et nickel métallique, telles que calculées par NiPERA à l'aide du modèle MPPD (tiré de NiPERA 2017)**

Substance	Données animales				Données humaines	HEC inhalable basé sur la dose retenue à long terme (mg Ni/m <sup>3</sup> )
	Étude/espèces	Taille des particules (µm)	Niveau d'exposition (mg Ni/m <sup>3</sup> )	Niveau d'effet	Taille des particules (µm) <sup>a</sup>	
Sulfate de nickel	(NTP, 1996c)/rat	MMAD=2,5 GSD=2,38	0,03	NOAEL	Électrolyse	0,03
Sous-sulfure de nickel	(NTP, 1996b)/rat	MMAD=2,17 GSD=2,34	0,04	NOAEL calculé	Broyage Torréfaction	0,03
Oxyde de nickel	(NTP, 1996a)/rat	MMAD=2,21 GSD=1,97	0,17	NOAEL calculé	Broyage Torréfaction	0,03
Nickel métallique	Oller et al. (2008)/rat	MMAD=1,8 GSD=2,4	0,03	NOAEL calculé	Électrolyse Broyage Torréfaction	0,02

<sup>a</sup> voir le tableau 11

**Tableau 13 – Valeurs de HEC pour les particules inhalables de sulfate de nickel, sous-sulfure de nickel, oxyde de nickel et nickel métalliques, telles que calculées par NiPERA à l'aide du modèle MPPD (tiré de NiPERA 2017)**

Substance	Données animales				Données humaines	HEC inhalable basé sur la dose retenue à long terme (mg Ni/m <sup>3</sup> )
	Étude/espèces	Taille des particules (µm)	Niveau d'exposition (mg Ni/m <sup>3</sup> )	Niveau d'effet	Taille des particules (µm) <sup>a</sup>	
Sulfate de nickel	(NTP, 1996c)/rat	MMAD=2,5 GSD=2,38	0,03	NOAEL	Électrolyse	0,19
Sous-sulfure de nickel	(NTP, 1996b)/rat	MMAD=2,17 GSD=2,34	0,04	NOAEL calculé	Broyage Torréfaction	0,18
Oxyde de nickel	(NTP, 1996a)/rat	MMAD=2,21 GSD=1,97	0,17	NOAEL calculé	Broyage Torréfaction	0,19
Nickel métallique	Oller et al. (2008)/rat	MMAD=1,8 GSD=2,4	0,03	NOAEL calculé	Électrolyse Broyage Torréfaction	0,12

<sup>a</sup> voir le tableau 11

### 9.2.2.2 Études utilisées par NiPERA pour l'établissement des POD

NiPERA (2017) a utilisé les études de cancérogénicité du NTP (1996a,b,c) pour l'établissement de la concentration critique servant de point de départ (POD) pour la dérivation d'une valeur guide de particules de nickel respirables, ainsi que des données décrites dans Oller et al. (2008). Les études du NTP (1996a, b, c) sont décrites dans la section sur la revue de la littérature. Pour le sulfate de nickel, le NOAEL de 0,03 mg Ni/m<sup>3</sup> établi dans l'étude du NTP (1996c) à partir des données chez des rats exposés par inhalation 6 heures par jour, 5 jours par semaine pendant deux ans, a été utilisé comme POD. Les effets critiques étaient l'inflammation chronique, l'hyperplasie des macrophages, la protéinose alvéolaire et fibrose. Pour l'oxyde de nickel, le LOAEL de 0,5 mg Ni/m<sup>3</sup> établi dans l'étude du NTP (1996a), dans les mêmes conditions d'exposition, a été utilisé comme POD. Les effets critiques étaient l'inflammation chronique active, la pigmentation des alvéoles, l'hyperplasie, la pigmentation des bronches. Pour le sous-sulfure de nickel, le LOAEL de 0,11 mg Ni/m<sup>3</sup> établi dans l'étude du NTP (1996b), encore une fois dans les mêmes conditions d'exposition, a été utilisé comme POD. Les effets critiques étaient la fibrose, l'inflammation chronique active, l'hyperplasie, la protéinose et l'accumulation de macrophages dans les alvéoles, l'hyperplasie et lymphoïde dans les bronches, l'infiltration cellulaire dans l'interstice. Pour le nickel métallique, NiPERA (2017) ont par ailleurs utilisé l'étude chronique de Oller et al. (2008) chez des rats exposés au nickel métallique à des concentrations de 0, 0,1, 0,4 et 1,0 mg Ni/m<sup>3</sup>, 6 heures par jour, 5 jours par semaine pendant deux ans (103 semaines). Le LOAEL de l'étude était de 0,1 mg Ni/m<sup>3</sup> et était basé sur les effets multiples observés (protéinose alvéolaire, histiocytose alvéolaire, inflammation chronique et hyperplasie bronchiolo-alvéolaire).

À partir des LOAEL de l'oxyde de nickel, du sous-sulfure de nickel et du nickel métallique, un NOAEL a été estimé en appliquant un facteur d'incertitude pour l'extrapolation LOAEL-NOAEL ( $FI_L$ ) de 3 (correspond à une valeur se rapprochant  $\sqrt{10}$  utilisé lorsqu'un BMDL corrigé pour la différence entre l'animal et l'humain dans la déposition des particules dans les voies respiratoires (DAF) est utilisé au lieu d'un NOAEL). NiPERA (2017) mentionne qu'un facteur de 3 est jugé raisonnable selon la relation dose-réponse pour les effets respiratoires observés dans les études de toxicité par inhalation chez les rongeurs exposés aux composés de nickel.

Pour la dérivation d'une valeur guide pour les particules inhalables, les mêmes études que celles utilisées pour déterminer une valeur guide pour les particules respirables ont été utilisées.

### 9.2.2.3 Demie-vie de rétention utilisée par NiPERA dans leur calcul de la dose retenue dans les poumons

Les calculs de HEC faits par le NiPERA (2017) prennent en compte aussi l'effet possible associé à une plus lente clairance mécanique des particules ayant atteint les poumons chez l'humain comparativement au rat. Pour les particules peu solubles pouvant atteindre la région alvéolaire des poumons, l'élimination peut se faire soit par dissolution, soit de façon mécanique suite à une phagocytose par les macrophages alvéolaires. Pour les particules peu solubles, la dissolution ne devrait pas jouer un rôle majeur dans l'élimination, mais la différence dans les taux de clairance mécanique entre les rats et les humains s'est révélée significative (Bellmann et al., 1991; Bailey et al., 1985; Gregoratto et al., 2010; Pauluhn, 2010; Snipes, 1989). Le taux de clairance totale des particules de la région alvéolaire du poumon est régi par l'équation suivante:  $\ln 2 / (t_{1/2} \text{ de rétention totale}) = \ln 2 / (t_{1/2} \text{ de rétention associée à la dissolution}) + \ln 2 / (t_{1/2} \text{ de rétention associée au processus mécanique})$ .

Les demi-vies de rétention ( $t_{1/2}$ ) dérivées par NiPERA pour chacun des principaux composés de nickel sont basées sur les résultats des études ayant servi à établir un POD, soit les études du NTP (1996a, b, c) pour le sulfate de nickel, le sous-sulfure de nickel et l'oxyde de nickel ainsi que l'étude de Oller et al. (1997) pour le nickel métallique. Pour le sulfate de nickel, NiPERA mentionne qu'une estimation prudente de la  $t_{1/2}$  de rétention totale chez des rats exposés de façon répétée pendant 15 mois a été calculée en utilisant: i) la dose quotidienne prévue dans la région alvéolaire du poumon ( $\mu\text{g}/\text{poumon}$ ) pour une concentration d'exposition équivalente au NOAEL de  $0,03 \text{ mg Ni}/\text{m}^3$ , telle que calculée en utilisant le modèle MPPD; ii) la dose pulmonaire retenue telle qu'estimée par les données de charges pulmonaires mesurées après 15 mois d'exposition ( $0,374 \mu\text{g Ni}/\text{poumon}$  chez les mâles et  $0,257 \mu\text{g Ni}/\text{poumon}$  chez les femelles (NTP 1996c); iii) l'équation de dose retenue dans les poumons ( $A(t) = (a/b) \times (c/t) \times (1 - e^{-b \times t})$ ). La  $t_{1/2}$  de rétention totale du sulfate de nickel dans les poumons dans l'étude chronique du NTP (1996c) chez les rats a été calculée à environ 4,2 jours. NiPERA mentionne que, bien qu'il soit possible de supposer que la clairance des particules de sulfate de nickel se produira principalement par dissolution sur la base de leur solubilité élevée (comme décrit par Oller et al. 1997), il a été considéré que la clairance mécanique des particules non dissoutes se poursuivrait avec une  $t_{1/2}$  de rétention de 70 jours. La  $t_{1/2}$  de rétention pour la composante éliminée par dissolution a été calculée à 4,5 jours chez le rat, confirmant que la plus grande partie de la clairance se produira effectivement par dissolution et compatible avec la libération élevée de  $\text{Ni}^{2+}$  dans les liquides pulmonaires suite à l'exposition au sulfate de nickel. Le taux de clairance totale du sulfate de nickel chez l'humain a ensuite été calculé en considérant que la  $t_{1/2}$  de rétention pour la composante éliminée par dissolution sera la même chez l'humain que chez le rat (soit de 4,5 jours) et que la  $t_{1/2}$  de rétention mécanique pourrait être 10 fois plus

élevée chez l'homme que chez les rats. En utilisant une valeur très conservatrice pour cette dernière de 700 jours chez l'humain, la t1/2 de rétention totale chez l'humain peut être calculée à 4,5 jours.

Pour le sous-sulfure de nickel, une estimation prudente de la t1/2 de rétention totale chez des rats exposés 15 mois a été calculée en utilisant: i) la dose quotidienne déposée dans la région alvéolaire du poumon ( $\mu\text{g}/\text{poumon}$ ) pour une concentration d'exposition correspondant au LOAEL de 0,11 mg de Ni/m<sup>3</sup>, telle que calculée en utilisant le modèle MPPD; ii) la dose pulmonaire retenue telle qu'estimée par les données de charges pulmonaires mesurées après 15 mois d'exposition (14  $\mu\text{g}$  Ni/poumon chez les mâles et 9  $\mu\text{g}$  Ni/poumon chez les femelles (NTP, 1996b); iii) l'équation de dose retenue dans les poumons. La t1/2 de rétention totale dans les poumons dans l'étude chronique du NTP (1996b) chez les rats a été calculée à environ 28 jours. La t1/2 de rétention mécanique des particules non dissoutes a été estimée à 70 jours chez le rat. La t1/2 de rétention pour la composante éliminée par dissolution a été calculée à 46 jours chez le rat. Compatible avec l'étude d'Oller et al. (1997), la t1/2 de rétention pour la composante éliminée par dissolution, et donc par formation de Ni<sup>2+</sup>, est plus longue pour le sous-sulfure de nickel comparativement au sulfate de nickel. Comme pour le sulfate de nickel, le taux de clairance totale du sous-sulfure de nickel chez l'humain a ensuite été calculé en considérant que la t1/2 de rétention pour la composante éliminée par dissolution sera la même chez l'humain que chez le rat (soit de 46 jours) et que la t1/2 de rétention mécanique pourrait être 10 fois plus élevée chez l'homme que chez les rats, soit 700 jours. La t1/2 de rétention totale du sous-sulfure de nickel chez l'humain a ainsi été calculée à 43 jours.

Pour le nickel métallique, la t1/2 de rétention totale chez des rats exposés de façon répétée pendant 15 mois a été calculée en utilisant: i) la dose quotidienne déposée dans la région alvéolaire du poumon ( $\mu\text{g}/\text{poumon}$ ) pour des rats exposés au LOAEL de 0,1 mg Ni/m<sup>3</sup>; ii) la dose pulmonaire retenue telle qu'estimée par les données de charges pulmonaires mesurées après 12 mois d'exposition (12  $\mu\text{g}$  Ni/poumon chez les mâles et 14  $\mu\text{g}$  Ni/poumon chez les femelles Wistar selon Oller et al. (2008); iii) l'équation de dose retenue dans les poumons. La t1/2 de rétention totale du nickel métallique dans l'étude chez le rat a été calculée à environ 39 jours. Une t1/2 de rétention mécanique chez les rats de 70 jours a été considérée et une t1/2 de rétention pour la composante éliminée par dissolution de 88 jours. Pour le nickel métallique, la rétention plus longue pour la composante éliminée par dissolution par rapport au sulfate de nickel et au sous-sulfure de nickel est compatible avec la libération plus lente d'ion Ni<sup>2+</sup> dans les liquides pulmonaires. Le taux de clairance totale du nickel métallique chez l'humain a ensuite été calculé en considérant que la t1/2 de rétention pour la composante éliminée par dissolution sera la même chez l'humain que chez le rat (soit de 88 jours) et que la t1/2 de rétention mécanique pourrait être 10 fois plus élevée chez l'homme que chez les rats, soit 700 jours. La t1/2 de rétention totale du nickel métallique chez l'humain a ainsi été calculée à 78 jours.

Pour l'oxyde de nickel, toujours selon NiPERA (2017), à des niveaux d'exposition correspondant au LOAEL de 0,5 mg Ni/m<sup>3</sup>, la t1/2 de rétention totale estimée à partir des études de clairance chez le rat exposé de façon répétée varie de 116 jours (Benson et al., 1995; rats, exposition de 6 mois, MMAD ~ 2  $\mu\text{m}$ ) à 500 jours (Tanaka et al., 1985, 1986; rats Wistar, jusqu'à 12 mois d'exposition, MMAD ~ 2  $\mu\text{m}$ ). En utilisant le modèle MPPD et une t1/2 de rétention totale de 500 jours, la dose retenue chez les rats exposés à l'oxyde de nickel pendant 15 mois a été estimée à ~ 400  $\mu\text{g}/\text{poumon}$ . Cette valeur se (bien que plus faible) rapproche des données sur les charges pulmonaires de nickel rapportées dans les études NTP (1996a) chez des rats Fischer 344 (470  $\mu\text{g}$  de Ni/poumon chez les femelles et 700  $\mu\text{g}$  Ni/poumon chez les mâles). En utilisant l'une de ces deux estimations de t1/2 de rétention totale (116 et 500 jours) pour les particules d'oxyde de nickel chez le rat et un t1/2 de rétention

mécanique de 70 jours, une clairance négligeable (~ zéro) par dissolution a été calculée par NiPERA. Cela correspond à la très faible libération d'ion  $\text{Ni}^{2+}$  par l'oxyde de nickel dans les liquides pulmonaires, compatible avec ce qui a été rapporté par Oller et al. (1997).

Toutefois, il semble que NiPERA (2017) sous-estime le temps de rétention des particules d'oxyde de nickel. En effet, en utilisant le modèle MPPD et une  $t_{1/2}$  de rétention totale de 500 jours, NiPERA n'arrive pas aux quantités pulmonaires de nickel retrouvées dans l'étude du NTP (1996a). Néanmoins, ils utilisent tout de même deux valeurs de 116 et 500 jours pour le rat avec la valeur du LOAEL.

#### **9.2.2.4 Valeurs guides proposées par NiPERA et décrites comme étant des « Derived No-effect levels » (DNEL)**

NiPERA (2017) a effectué plusieurs calculs pour proposer différentes concentrations de référence dans l'air pour le milieu du travail décrites comme étant des « Derived No-effect levels » (DNEL). Ces calculs sont basés sur les données animales mais également sur les données humaines. Des DNEL sont dérivés pour différentes formes de nickel, soit les quatre formes principales, inhalables et respirables.

Le Tableau 14 résume les DNEL pour les particules inhalables et respirables dérivés par NiPERA à partir d'études animales, selon le calcul décrit précédemment. Ces valeurs pour le sulfate de nickel, sous-sulfure de nickel et oxyde de nickel sont toutes de  $0,01 \text{ mg/m}^3$  pour les particules respirables et varient de  $0,06$  à  $0,19 \text{ mg/m}^3$  pour les particules inhalables. L'élément ajouté ici est le facteur d'incertitude total appliqué entre la valeur du HEC et la valeur du DNEL. Il est possible de constater que le facteur appliqué pour la variabilité interindividuelle ( $FI_H$ ) chez les travailleurs est de 3, contrairement à la valeur par défaut appliquée par les organismes gouvernementaux qui est normalement de 10 pour la population générale (même que l'OEHHA utilise une valeur par 30 pour la population générale pour tenir compte de la sensibilité plus importante des nouveaux-nés et enfants). NiPERA mentionne que, pour les travailleurs, l'ECHA recommande d'utiliser un facteur  $FI_H$  par défaut de 5, étant donné que cette sous-population ne couvre pas les très jeunes, les très âgés et les malades. NiPERA indique aussi qu'un groupe de travail, ECETOC (2010), a tenté d'évaluer la variabilité interindividuelle au sein de la population à partir de l'analyse des données et d'en tirer des informations plus détaillées. Les distributions de divers paramètres toxicocinétiques et toxicodynamiques disponibles à partir de données chez l'adulte sain des deux sexes ont été examinées, ainsi que certaines données chez les jeunes et les personnes âgées, de différentes ethnies et des patients atteints de diverses pathologies telles que le cancer et l'hypertension (Hattis. al., 1987, 1999, Hattis et Silver, 1994, Renwick et Lazarus, 1998). L'analyse de l'ensemble de ces données par ECETOC (2010) a abouti à estimer une valeur numérique qui représente la variabilité interindividuelle totale ( $FI_H$ ) pour les paramètres toxicocinétiques et toxicodynamiques. Pour les effets systémiques, une valeur de  $FI_H$  de 5 pour la population générale est recommandée suite aux travaux de ECETOC (2003, 2010). Pour la population de travailleurs plus homogène, où les pratiques d'hygiène normales et la gestion des risques sont en place, un facteur  $FI_H$  de 3 a été recommandé. Selon ECETOC (2003, 2010), cette valeur de 3 pour les travailleurs est soutenue par les analyses de Hattis et Silver (1994) de la variabilité dans les réponses toxicodynamiques pour les effets locaux (effets cutanés, irritation des yeux et un certain nombre d'effets respiratoires tels que la fonction pulmonaire et l'inconfort pulmonaire) (Hattis et al., 1987, 1999; Renwick et Lazarus, 1998; ECETOC 2010).

**Tableau 14 - Valeurs guides pour le nickel respirable et inhalable proposées par NiPERA (« Derived No-effect levels » (DNEL)) à partir d'études animales sur la toxicité respiratoire (tiré de NiPERA 2017)**

Substance	Conditions d'exposition et niveau d'effet				DNELs	
	Étude/espèces	Taille des particules (µm)	Niveau d'exposition (mg Ni/m <sup>3</sup> )	Niveau d'effet	Respirables (mg Ni/m <sup>3</sup> )	Inhalables (mg Ni/m <sup>3</sup> )
Sulfate de nickel	(NTP, 1996c)/rat	MMAD=2,5 GSD=2,38	0,03	NOAEL	0,01	0,06-0,09
Sous-sulfure de nickel	(NTP, 1996b)/rat	MMAD=2,17 GSD=2,34	0,04	NOAEL calculé	0,01	0,06-0,18
Oxyde de nickel	(NTP, 1996a)/rat	MMAD=2,21 GSD=1,97	0,17	NOAEL calculé	0,01	0,06-0,19

NiPERA (2017) a aussi calculé une valeur de DNEL pour les particules de nickel inhalables, à partir des données humaines pour le nickel soluble (incluant le sulfate de nickel, le nickel sulfidique (incluant le sous-sulfure de nickel) et les oxydes de nickel. Les études humaines utilisées par NiPERA pour dériver une DNEL sont essentiellement des études de cancérogénicité. Pour le nickel soluble et sous forme oxyde, les données (mesurées ou estimées) sur les expositions et les rapports de risque présentées par Goodman et al. (2011) ont été utilisées. Dans cette analyse, les expositions au nickel sont exprimées en termes de fraction d'aérosol inhalable (c.-à-d., les estimés d'exposition rapportés par Goodman et al. (2011) ont été corrigés par un facteur multiplicatif de 2). Au total, des données sur le cancer du poumon provenant de 22 zones de traitement provenant de 13 cohortes d'usines de production et d'utilisation de nickel ont été incluses, englobant plus de 100 000 travailleurs. Des informations sur la durée d'exposition de ces travailleurs sont nécessaires pour dériver un DNEL, mais souvent elles n'étaient pas disponibles. Pour trois des 13 cohortes, qui représentent ensemble plus de 50% des travailleurs, la durée d'exposition a été calculée à 12 ans en moyenne. Compte tenu de la cohérence entre ces trois cohortes, une durée moyenne d'exposition de 12 ans a été jugée raisonnablement appropriée pour tous les travailleurs.

Les relations dose-réponse pour les ratios de risque de cancer du poumon (SMR et SIR) en fonction du logarithme de l'exposition aux particules inhalables (mg Ni/m<sup>3</sup>) sous formes de nickel hydrosoluble ou oxyde ont été calculées. Les chiffres sont basés sur des données présentées dans Goodman et al. (2011), avec correction pour l'exposition à la fraction inhalable.

Pour cette estimation, NiPERA (2017) s'appuie sur l'évaluation du SCOEL. Selon le SCOEL (2011), une augmentation significative dans l'incidence de cancer du poumon a été observée chez les travailleurs d'une raffinerie de nickel pour une exposition cumulative aux particules solubles de nickel de 1,6 mg Ni/m<sup>3</sup>, équivalente à 0,04 mg Ni/m<sup>3</sup>, lorsque calculé sur une période d'exposition de 40 ans (Grimsrud et al., 2002) (bien que la durée moyenne d'exposition de ces travailleurs soit de 13 ans, ce qui signifiait que les expositions associées aux cas de cancer du poumon observés étaient plus proches de 0,12 mg Ni/m<sup>3</sup>). La valeur du SCOEL de 0,04 mg Ni/m<sup>3</sup> correspond à une exposition à la fraction inhalable de 0,08 mg Ni/m<sup>3</sup> (nickel soluble), lorsque des corrections pour l'efficacité de l'échantillonneur sont appliquées. Le SCOEL a ensuite divisé par quatre la valeur de 0,04 mg Ni/m<sup>3</sup> obtenue en considérant un échantillonneur de 37 mm ou de 0,08 mg Ni/m<sup>3</sup> en considérant un échantillonneur inhalable

---

pour obtenir une valeur limite d'exposition professionnelle (« Occupational Exposure Limit ») finale de  $0,01 \text{ mg Ni/m}^3$  (ou  $0,02 \text{ mg Ni/m}^3$  en fraction inhalable) basée sur le nickel soluble mais appliqué à l'exposition totale au nickel. Le SCOEL a reconnu que cette valeur était « conservatrice » considérant la dose-réponse supralinéaire inhabituelle pour le cancer du poumon et l'exposition au nickel soluble rapportée dans l'étude de Grimsrud et al. (2002), ainsi que le fait que la valeur pour le nickel soluble (en présence d'autres composés du nickel) a été utilisée pour établir une valeur pour le nickel total.

Dans la dérivation d'un DNEL, NiPERA (2017) est parti d'une valeur similaire en nickel soluble inhalable ( $0,1 \text{ mg Ni/m}^3$  au lieu de  $0,08 \text{ mg Ni/m}^3$ ). Cette valeur s'appuierait sur une nouvelle analyse des données (Goodman et al., 2011). NiPERA a appliqué un facteur d'incertitude de 2 pour en arriver à une valeur de DNEL de  $0,05 \text{ mg Ni/m}^3$ . NiPERA justifie le facteur d'incertitude appliqué par le fait que le nombre de travailleurs considérés dans les cohortes combinées est grand (> 100 000 travailleurs) et que la valeur d'exposition aux particules solubles a été appliquée comme DNEL pour l'exposition au nickel total.

## 10. SYNTHÈSE ET CONCLUSIONS

### 10.1. Conclusions sur les mécanismes toxicologiques principaux

La revue de la littérature effectuée dans le présent travail a permis de compiler de l'information sur les mécanismes d'action des différentes formes de nickel. La toxicité pulmonaire, en particulier l'inflammation pulmonaire, a été décrite comme effet critique pour les différentes formes de nickel. Toutefois, différentes études, dont celles du NTP (1996a, b, c), ont montré que l'intensité des effets pulmonaires chroniques non cancérogènes dépend de la forme de nickel. Selon ces études, la toxicité pulmonaire du sous-sulfure de nickel, relativement insoluble dans l'eau, est supérieure à celle de l'oxyde de nickel insoluble et plus proche de celle du sulfate de nickel soluble.

Les études du NTP (1996a, b, c), appuyées par d'autres études, ont aussi montré une différence dans le potentiel cancérogène des trois formes de nickel évaluées et une différence de susceptibilité entre les espèces (le rat étant plus susceptible que la souris). Dans l'étude du NTP (1996c), le sulfate de nickel hexahydraté ( $\text{NiSO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ) n'a montré aucune évidence d'activité cancérogène chez les deux espèces. A contrario, le sous-sulfure de nickel et l'oxyde de nickel ont montré une cancérogénicité (NTP 1996a, b). Le sous-sulfure de nickel a montré une augmentation dose-dépendante de l'activité cancérogène tant chez les rats mâles que femelles, mais aucune évidence d'activité cancérogène n'a été observée chez la souris. L'oxyde de nickel (vert) a montré une certaine évidence de cancérogénicité chez le rat; aucune augmentation significative de tumeurs n'a été observée chez les souris mâles par rapport aux contrôles mais une évidence équivoque de cancérogénicité a été notée chez les souris femelles.

Bien que les mécanismes qui expliquent la toxicité pulmonaire et la cancérogénicité ne soient pas complètement élucidés, il y a une évidence croissante que l'inflammation chronique promeut la transformation néoplasique (formation de tumeurs). Il a été documenté que les composés du nickel peuvent être éliminés du poumon soit par simple dissolution, pouvant générer des ions  $\text{Ni}^{2+}$ , soit par phagocytose par les macrophages alvéolaires (Oller et al. 1997). La présence de macrophages activés (contenant des formes du nickel) ou d'ions  $\text{Ni}^{2+}$  générés par la dissolution peut induire une réponse inflammatoire. Une cascade de réponse peut s'ensuivre : relargage de facteurs de croissance, de cytokines, de protéases et d'oxydants pouvant augmenter la prolifération cellulaire, incluant les cellules qui peuvent avoir subi un dommage génétique.

Étant donné les différences de solubilité des diverses formes de nickel dans les matrices biologiques, la rétention et le mécanisme d'élimination principal dans les voies respiratoires, et en particulier dans les poumons, sont dépendants du composé. Selon Oller et al. (1997), les formes de sous-sulfure de nickel, qui ont une solubilité relativement élevée dans les fluides biologiques, peuvent subir une phagocytose par les macrophages et également générer des ions  $\text{Ni}^{2+}$ ; elles ont ainsi une plus grande capacité à générer des événements génotoxiques et épigénétiques que les autres formes. Les formes oxydes de nickel, moins solubles dans les fluides biologiques, sont donc moins efficaces à générer des ions  $\text{Ni}^{2+}$ , de sorte que leur clairance dépendra largement de l'action des macrophages; les tumeurs générées seraient ainsi plutôt associées à une réponse inflammatoire et proliférative médiée par l'activation chronique des macrophages, plutôt qu'un effet associé à la formation d'ions  $\text{Ni}^{2+}$ . Le sulfate de

nickel est pour sa part soluble dans les fluides biologiques et peut libérer facilement des ions  $\text{Ni}^{2+}$ , menant à de l'inflammation et à de la toxicité cellulaire. Toutefois, Oller et al. (1997) ont indiqué que le  $\text{Ni}^{2+}$  provenant du sulfate de nickel et ayant subi une translocation dans le cytoplasme cellulaire est réactif et se lie facilement aux composants cytoplasmiques, ce qui limite son transfert vers le noyau cellulaire et donc sa capacité à induire des dommages génétiques. Un des aspects encore peu connu est l'impact de la taille des particules sur la formation d'ions  $\text{Ni}^{2+}$  et donc la possibilité que des plus petites particules conduisent à une augmentation du relargage de  $\text{Ni}^{2+}$  et donc de la biodisponibilité du  $\text{Ni}^{2+}$  aux sites nucléaires.

## 10.2. Synthèse des normes et valeurs guides du nickel dans l'air ambiant établies par différentes juridictions

L'analyse des normes et des valeurs guides dans l'air ambiant établies par différents organismes dans différents pays ou différentes juridictions (Tableau 15) 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, à l'exception du « Reference Exposure Level » (REL) chronique établi par l'OEHHA (2012) du gouvernement californien, qui est également de  $0,014 \mu\text{g}/\text{m}^3$  en moyenne annuelle, et de la valeur guide du Département de l'ouest de l'Australie qui est de  $0,003 \mu\text{g}/\text{m}^3$ .

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 cancérogénicité) 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 cancérogénicité, 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 où l'OEHHA (2012) 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.

Elles 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 en plus 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**, l'OEHHA du gouvernement californien a proposé une valeur pour une exposition de 1

**heure (aREL) et 8 heures (REL 8 h).** Le **Ministère de l'Environnement et de la Lutte contre les changements climatiques (MELCC)** 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 OEHHA (2012)). L'OEHHA 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 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 CSTE (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  $1,4 \mu\text{g}/\text{m}^3$  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  $FI_A$ ), un facteur de  $\sqrt{10}$  seulement apparaît nécessaire pour tenir compte de la variabilité interspèce dans la toxicodynamique (composante toxicodynamique du  $FI_A$ ). Un facteur d'incertitude  $FI_H$  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  $FI_A$  total de  $\sqrt{10}$  x  $FI_H$  de 10 =  $1,4 \mu\text{g}/\text{m}^3$  x  $\sqrt{10}$  x 10 =  $0,044 \mu\text{g}/\text{m}^3$  ou  $44 \text{ ng}/\text{m}^3$ . Considérant les incertitudes liées 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  $0,020 \mu\text{g}/\text{m}^3$  ou  $20 \text{ ng}/\text{m}^3$  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 (tableau 5). 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  $20 \text{ ng}/\text{m}^3$  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 cancérigènes 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.

Tableau 15. Synthèse des normes et critères de qualité de l'air dans différents pays et méthode d'établissement

Juridictions /organisme	Type de valeur de référence	Norme ou critère	Forme de nickel	Fraction particulaire	Étude(s) de référence	Toxicité étudiée	Effet étudié	Voie d'exposition	Forme de nickel pour l'exposition dans l'étude de référence	Espèce critique	Point de départ (POD)	POD corrigé pour la période d'exposition et/ou le facteur d'ajustement dosimétrique (DAF)	Facteur d'incertitude de total	Facteurs d'incertitude	Correction pour la forme de nickel	Effets observés au LOAEL	Références
Québec/ MELCC	Norme moyenne sur 24 heures	0,014 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	Nickel et ses composés (nickel total)	PM10	Graham et al. (1978)	Aiguë	Immunotoxicité	Inhalation	$\text{NiCl}_2$	Souris	BMDL05= 165 $\mu\text{g Ni}/\text{m}^3$ (valeur calculée par OEHHA (2012))	BMDL05 ajusté pour la période = 14 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (=165 $\mu\text{g}/\text{m}^3 \times 2 \text{ h}/24 \text{ h}$ )	FI = 1000	FI <sub>L</sub> = 10 FI <sub>A</sub> = 10 FI <sub>H</sub> = 10		Réponse immunitaire testée par les plaques de Jerne (diminution du nombre de plaques/ $10^6$ cellules spléniques)	MDDELCC (2013, 2016)
Californie/ OEHHA	Reference Exposure Level (REL) aigu - exposition de 1 heure	0,2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	Nickel et ses composés (nickel total)	PM10	Graham et al. (1978) appuyé par Adkins et al. (1979)	Aiguë	Immunotoxicité	Inhalation	$\text{NiCl}_2$	Souris	BMDL05= 165 $\mu\text{g Ni}/\text{m}^3$ (valeur calculée par OEHHA (2012))	BMDL05 ajusté pour la période = 233 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (=165 $\mu\text{g}/\text{m}^3 \times (2)^{1/2}$ )	FI = 1000	FI <sub>L</sub> = $\sqrt{10}$ FI <sub>A</sub> = 10 FI <sub>H</sub> = 30		Réponse immunitaire testée par les plaques de Jerne (diminution du nombre de plaques/ $10^6$ cellules spléniques)	OEHHA (2012, 2013)
Californie/ OEHHA	Reference Exposure Level (REL) - exposition répétée de 8 heures	0,06 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	Nickel et ses composés (nickel total)	PM10	NTP (1996c)	Chronique (2 ans) et évaluations intermédiaires (13 semaines)	Effets non cancérogènes pulmonaires	Inhalation	$\text{NiSO}_4$	Rat	NOAEL= 0,03 mg Ni/ $\text{m}^3$ (= 30 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )	HEC ajusté pour la période = 5,7 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (30 $\mu\text{g Ni}/\text{m}^3 \times 0,264$ de DAF (facteur d'ajustement dosimétrique calculé à l'aide du modèle MPPD) $\times 5 \text{ jours}/7 \text{ jours}$ )	FI = 100	FI <sub>A</sub> = $\sqrt{10}$ (considérant l'ajustement dosimétrique) FI <sub>H</sub> = 30		Hyperplasie des macrophages alvéolaires	OEHHA (2012, 2013)

Juridictions /organisme	Type de valeur de référence	Norme ou critère	Forme de nickel	Fraction particulaire	Étude(s) de référence	Toxicité étudiée	Effet étudié	Voie d'exposition	Forme de nickel pour l'exposition dans l'étude de référence	Espèce critique	Point de départ (POD)	POD corrigé pour la période d'exposition et/ou le facteur d'ajustement dosimétrique (DAF)	Facteur d'incertitude de total	Facteurs d'incertitude	Correction pour la forme de nickel	Effets observés au LOEL	Références
Californie/ OEHHA	Reference exposure level (REL) chronique - nickel et ses composés (excepté l'oxyde de nickel)	0,014 µg/m <sup>3</sup>	Nickel et ses composés (sauf le NiO)	PM10	NTP (1996c)	Chronique (2 ans)	Effets non cancérogènes pulmonaires	Inhalation	NiSO <sub>4</sub>	Rat	BMLD05= 30,5 µg Ni/m <sup>3</sup>	HEC ajusté pour une exposition continue = 1,4 µg/m <sup>3</sup> (30,5 µg/m <sup>3</sup> x 6 heures/24 heures x 5 jours/7 jours x DAF de 0,264)	FI = 100	FI <sub>L</sub> = 1 (considérant un BMDL chronique adéquat disponible et un NOAEL établi dans l'étude du NTP) FI <sub>A</sub> = √10 FI <sub>H</sub> = 30		Protéinose alvéolaire chez les rats mâles et femelles	OEHHA (2012, 2013)
Californie/ OEHHA	Reference Exposure Level (REL) chronique - oxyde de nickel	0,020 µg/m <sup>3</sup>	Oxyde de nickel	PM10	NTP (1996a)	Chronique (2 ans)	Effets non cancérogènes pulmonaires	Inhalation	NiO	Souris	BMLD05= 117 µg Ni/m <sup>3</sup>	HEC ajusté pour une exposition continue = 2,0 µg/m <sup>3</sup> (117 µg/m <sup>3</sup> x 6 heures/24 heures x 5 jours/7 jours x DAF de 0,096)	FI = 100	FI <sub>L</sub> = 1 (considérant un BMDL chronique adéquat disponible et un NOAEL établi dans l'étude du NTP) FI <sub>A</sub> = √10 FI <sub>H</sub> = 30		Inflammation pulmonaire chez les souris mâles et femelles	OEHHA (2012, 2013)
Ontario/ Gouvernement de l'Ontario	Critère de qualité de l'air ambiant (Ambient Air Quality Criteria) moyenne annuelle	0,020 µg/m <sup>3</sup>	Nickel et ses composés (nickel total)	PM10	Union européenne et donc NTP (1996c)	Chronique (2 ans) et toxicité intermédiaire	Effets non cancérogènes et cancérogènes	Inhalation	NiSO <sub>4</sub>	Rats et souris	LOAEL= 0,06 mg/m <sup>3</sup>	LOAEL= 0,01 mg/m <sup>3</sup>	FI = 1000	FI <sub>L</sub> = 10 FI <sub>A</sub> = 10 FI <sub>H</sub> = 10	x 2 (considère 50% NiSO <sub>4</sub> dans le Ni total)	Inflammation active chronique, hyperplasie des macrophages pulmonaires; considère protéger contre le cancer et les effets des autres formes de nickel	Ontario Ministry (2012)

Juridictions /organisme	Type de valeur de référence	Norme ou critère	Forme de nickel	Fraction particulaire	Étude(s) de référence	Toxicité étudiée	Effet étudié	Voie d'exposition	Forme de nickel pour l'exposition dans l'étude de référence	Espèce critique	Point de départ (POD)	POD corrigé pour la période d'exposition et/ou le facteur d'ajustement dosimétrique (DAF)	Facteur d'incertitude de total	Facteurs d'incertitude	Correction pour la forme de nickel	Effets observés au LOAEL	Références
Ontario/ Gouvernement de l'Ontario	Critère de qualité de l'air ambiant (Ambient Air Quality Criteria) moyenne sur 24 heures	0,100 µg/m <sup>3</sup>	Nickel et ses composés (nickel total)	PM10	AAQC moyenne annuelle pour les PM10										AAQC moyenne annuelle x 5 basé sur des données empiriques de surveillance, des ratios de concentrations observées pour différentes durées moyennes et des considérations météorologiques		Ontario Ministry (2012)
Ontario/ Gouvernement de l'Ontario	Critère de qualité de l'air ambiant (Ambient Air Quality Criteria) moyenne annuelle	0,040 µg/m <sup>3</sup>	Nickel et ses composés (nickel total)	Particules totales en suspension (TSPM)	AAQC moyenne annuelle pour les PM10										x 2 (considère 50% PM10 dans TSPM)		Ontario Ministry (2012)
Ontario/ Gouvernement de l'Ontario	Critère de qualité de l'air ambiant (Ambient Air Quality Criteria) moyenne sur 24 heures	0,200 µg/m <sup>3</sup>	Nickel et ses composés (nickel total)	TSPM	AAQC moyenne 24 h pour les PM10										x 2 (considère 50% PM10 dans TSPM)		Ontario Ministry (2012)

Juridictions /organisme	Type de valeur de référence	Norme ou critère	Forme de nickel	Fraction particulaire	Étude(s) de référence	Toxicité étudiée	Effet étudié	Voie d'exposition	Forme de nickel pour l'exposition dans l'étude de référence	Espèce critique	Point de départ (POD)	POD corrigé pour la période d'exposition et/ou le facteur d'ajustement dosimétrique (DAF)	Facteur d'incertitude de total	Facteurs d'incertitude	Correction pour la forme de nickel	Effets observés au LOAEL	Références
Union européenne	Valeur limite moyenne annuelle	0,020 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	Nickel et ses composés (nickel total)	PM10	NTP (1996c)	Chronique (2 ans) et toxicité intermédiaire	Toxicité pulmonaire	Inhalation	NiSO <sub>4</sub>	Rats et souris	LOAEL= 0,06 $\text{mg}/\text{m}^3$	LOAEL= 0,01 $\text{mg}/\text{m}^3$ (ajusté pour une exposition continue considérant 6 heures/24 heures et 5 jours/7 jours dans l'étude animale)	FI = 1000	FI <sub>L</sub> = 10 FI <sub>A</sub> = 10 FI <sub>H</sub> = 10	x 2 (considère 50% NiSO <sub>4</sub> dans le Ni total)	Inflammation active chronique, bronchiolisation, hyperplasie des macrophages pulmonaires	CSTEE (2001)
France	Critère de qualité de l'air moyenne annuelle	0,020 $\mu\text{g}/\text{m}^3$			Union européenne												Ministère de l'Écologie (2010)
Norvège	Critère de qualité de l'air moyenne annuelle	0,020 $\mu\text{g}/\text{m}^3$			Union européenne												Norwegian Environment Agency, 2017
Australie	Aucune	Aucune															Department of the Environment and Energy (2017)
Australie - Département de l'ouest	Critère de qualité de l'air moyenne annuelle	0,003 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	Nickel et ses composés	Non précisé	OMS	Chronique	Cancérogénicité	Inhalation		Travailleurs de raffinerie du nickel	Risque unitaire = $3,8 \times 10^{-4} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$					Cancer du poumon (excès de risque de 1 sur 1 000 000 pour une exposition à 0,0025 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (2,5 $\text{ng}/\text{m}^3$ ))	Government of Western Australia (2018); OMS (2000)

## 11. REFERENCES

- ABC - American Biogenics Corp. 1996. *Ninety-day gavage study in albino rats using nickel, Draft Final Report submitted to Research Triangle Institute, P.O. Box 12194, Research Triangle Park.*
- Adkins Jr, B., Richards, J., Gardner, D. 1979. Enhancement of experimental respiratory infection following nickel inhalation. *Environmental research*, 20(1), 33-42.
- Norwegian Environment Agency. 2017. *Russian-Norwegian ambient air monitoring in the border areas.*
- Åkesson, B., Skerfving, S. 1985. Exposure in welding of high nickel alloy. *International archives of occupational and environmental health*, 56(2), 111-117.
- Ambrose, A., Larson, P., Borzelleca, J., Hennigar Jr, G. 1976. Long term toxicologic assessment of nickel in rats and dogs. *Journal of Food Science and Technology*. 13:181-187.
- Anjilvel, S., Asgharian, B. 1995. A multiple-path model of particle deposition in the rat lung. *Toxicological Sciences*, 28(1), 41-50.
- Andersen A. 1992. Recent follow-up of nickel refinery workers in Norway and respiratory cancer. In: Nieboer, E. & Nriagu, J.O., ed. *Nickel and human health*. New York, Wiley, 1992, pp. 621-628.
- Andersen, A., Berge, S.R., Engeland, A., Norseth, T. 1996. Exposure to nickel compounds and smoking in relation to incidence of lung and nasal cancer among nickel refinery workers. *Occup Environ Med* 53:708-713.
- Antonsen, D., Meshri, D. T. 2005. Nickel compounds. *Kirk-Othmer encyclopedia of chemical technology*.
- Arena, V. C., Sussman, N. B., Redmond, C. K., Costantino, J. P., Trauth, J. M. 1998. Using alternative comparison populations to assess occupation-related mortality risk: results for the high nickel alloys workers cohort. *Journal of occupational and environmental medicine*, 40(10), 907-916.
- Asgharian, B., Miller, F.J., Subramaniam, R.P. 1999. *Dosimetry software to predict particle deposition in humans and rats*. CIIT Activities, Chemical Industry Institute of Toxicology, Research Triangle Park, NC, USA. 19(3), 1-6.
- ATSDR. 2005. *Toxicological profile for Nickel*. Atlanta,GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry.
- Bailey, M., Fry, F., James, A. 1985. Long-term retention of particles in the human respiratory tract. *Journal of aerosol science*, 16(4), 295-305.

- Barbante, C., Boutron, C., Moreau, A.-L., Ferrari, C., Van de Velde, K., Cozzi, G., . . . Cescon, P. 2002. Seasonal variations in nickel and vanadium in Mont Blanc snow and ice dated from the 1960s and 1990s. *Journal of Environmental Monitoring*, 4(6), 960-966.
- Benson, J. M., Burt, D. G., Carpenter, R. L., Eidson, A. F., Hahn, F. F., Haley, P. J., . . . Dunnick, J. K. 1988. Comparative inhalation toxicity of nickel sulfate to F344/N rats and B6C3F1 mice exposed for twelve days. *Toxicological Sciences*, 10(1), 164-178.
- Benson, J. M., Cheng, Y.-S., Eidson, A. F., Hahn, F. F., Henderson, R. F., Pickrell, J. A. 1995. Pulmonary toxicity of nickel subsulfide in F344/N rats exposed for 1–22 days. *Toxicology*, 103(1), 9-22.
- Berge, S. R., Skyberg, K. 2003. Radiographic evidence of pulmonary fibrosis and possible etiologic factors at a nickel refinery in Norway. *Journal of Environmental Monitoring*, 5(4), 681-688.
- Boscolo, P., Andreassi, M., Sabbioni, E., Reale, M., Conti, P., Amerio, P., Di Gioacchino, M. 1999. Systemic effects of ingested nickel on the immune system of nickel sensitized women. *Life Sci* 64(17), 1485-1491.
- Broder, I., Smith, J. W., Corey, P., Holness, L. 1989. Health status and sulfur dioxide exposure of nickel smelter workers and civic laborers. *Journal of occupational medicine.: official publication of the Industrial Medical Association*, 31(4), 347-353.
- Chashschin, V. P., Artunina, G. P., Norseth, T. 1994. Congenital defects, abortion and other health effects in nickel refinery workers. *Science of the total environment*, 148(2-3), 287-291.
- Chovil, A., Sutherland, R., Halliday, M. 1981. Respiratory cancer in a cohort of nickel sinter plant workers. *Occupational and Environmental Medicine*, 38(4), 327-333.
- Christensen, O. B., Mööller, H. 1975. External and internal exposure to the antigen in the hand eczema of nickel allergy. *Contact Dermatitis*, 1(3), 136-141.
- Ciccarelli, R.B., Wetterhahn, K.E. 1984. Molecular basis for the activity of nickel. In: Sunderman FW, et al., eds. *Nickel in the Human Environment*. Proceedings from joint symposium held at IARC, Lyon, France. Lyon: IARC, p. 201-213.
- Cirla, A.M., Bernabeo F, Ottoboni F. 1985. Nickel induced occupational asthma: Immunological and clinical aspects. In *Progress in Nickel Toxicology*, edited by S. S. Brown and F. W. Sunderman. Boston Blackwell Scientific Publications.
- Clemons, G. K., Garcia, J. F. 1981. Neuroendocrine effects of acute nickel chloride administration in rats. *Toxicology and applied pharmacology*, 61(3), 343-348.
- CE. 2001. *Ambient Air Pollution by As, Cd and Ni Compounds. Position Paper*. Commission européenne (European Commission), Luxembourg. Repéré à [http://ec.europa.eu/environment/air/pdf/pp\\_as\\_cd\\_ni.pdf%20](http://ec.europa.eu/environment/air/pdf/pp_as_cd_ni.pdf%20)
- Coogan, T. P., Latta, D. M., Snow, E. T., Costa, M., Lawrence, A. 1989. Toxicity and carcinogenicity of nickel compounds. *CRC Critical reviews in toxicology*, 19(4), 341-384.

- Cox, J., Doll, R., Scott, W., Smith, S. 1981. Mortality of nickel workers: experience of men working with metallic nickel. *Occupational and Environmental Medicine*, 38(3), 235-239.
- Cronin, E., Di Michiel, A. D., Brown, S. 1980. Oral challenge in nickel-sensitive women with hand eczema. *Nickel toxicology*, 5.
- CSTEE. 2001. *Position Paper on Ambient Air Pollution by Nickel Compounds. Final Version October 2000. Opinion expressed at the 22nd CSTEE plenary meeting*. Brussels. Repéré à [http://ec.europa.eu/health/scientific\\_committees/environmental\\_risks/opinions/sctee/sctout93\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/environmental_risks/opinions/sctee/sctout93_en.htm)
- Department of the Environment and Energy. 2018. *Air Quality Standards*. Government of Australia. <http://www.environment.gov.au/protection/air-quality/air-quality-standards>.
- Daldrup, T., Haarhoff, K., Szathmary, S.C. 1983. [Fetal nickel sulfate intoxication]. *Beitr Gerichl Med* 41, 141-144.
- Donskoy, E., Donskoy, M., Forouhar, F., Gillies, C., Marzouk, A., Reid, M., . . . Sunderman, F. 1986. Hepatic toxicity of nickel chloride in rats. *Annals of Clinical & Laboratory Science*, 16(2), 108-117.
- ECETOC. 2003. Derivation of Assessment Factors for Human Health Risk Assessment. Technical Report No. 86, February. European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals. Brussels: ECETOC.
- ECETOC 2010. Guidance on assessment factors to derive a DNEL. Technical Report No. 110, October. European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals. Brussels: ECETOC AISBL. ISSN-0773-8072-110 (print), ISSN-2079-1526-110.
- ECHA. 2017. Joint Task Force ECHA Committee for Risk Assessment (RAC) and Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (SCOEL) on Scientific aspects and methodologies related to the exposure of chemicals at the workplace. TASK 2. 6 European Chemicals Agency. December 2017. Final report.
- ECHA. 2018. Background Document in support of the Committee for Risk Assessment (RAC) for evaluation of limit values for nickel and its compounds in the workplace. European Chemicals Agency. ECHA/RAC/A77-0-0000001412-86-189/F
- Edler, L. 2014. *Benchmark Dose in Regulatory Toxicology*. In: Reichl FX., Schwenk M. (eds) *Regulatory Toxicology*. Springer, Berlin, Heidelberg.
- Egedahl, R., Rice, E. 1984. Cancer incidence at a hydrometallurgical nickel refinery. *IARC scientific publications*(53), 47-55.
- Enterline, P. E., Marsh, G. M. 1982. Mortality among workers in a nickel refinery and alloy manufacturing plant in West Virginia. *Journal of the National Cancer Institute*, 68(6), 925-933.

- Evans, J. E., Miller, M. L., Andringa, A., Hastings, L. 1995. Behavioral, histological, and neurochemical effects of nickel (II) on the rat olfactory system. *Toxicology and applied pharmacology*, 130(2), 209-220.
- Fernández-Nieto, M., Quirce, S., Carnés, J., Sastre, J. 2006. Occupational asthma due to chromium and nickel salts. *International archives of occupational and environmental health*, 79(6), 483-486.
- Füchtjohann, L., Jakubowski, N., Gladtko, D., Barnowski, C., Klockow, D., Broekaert, J.A. 2000. Determination of soluble and insoluble nickel compounds in airborne particulate matter by graphite furnace atomic absorption spectrometry and inductively coupled plasma mass spectrometry. *Fresenius Journal of Analytical Chemistry* 366(2), 142-5.
- Goodman, J. E., Prueitt, R. L., Dodge, D. G., Thakali, S. 2009. Carcinogenicity assessment of water-soluble nickel compounds. *Critical reviews in toxicology*, 39(5), 365-417.
- Goodman, J. E., Prueitt, R. L., Thakali, S., Oller, A. R. 2011. The nickel ion bioavailability model of the carcinogenic potential of nickel-containing substances in the lung. *Critical reviews in toxicology*, 41(2), 142-174.
- Government of Western Australia (2018). *Amendment Notice. Environmental Protection Act 1986. Department of Water and Environmental Regulation (DWER)*. <https://www.der.wa.gov.au/component/k2/item/8265-w5840>.
- Graham, J., Miller, F., Daniels, M., Payne, E., Gardner, D. 1978. Influence of cadmium, nickel, and chromium on primary immunity in mice. *Environmental research*, 16(1-3), 77-87.
- Gregoratto, D., Bailey, M., Marsh, J. 2010. Modelling particle retention in the alveolar-interstitial region of the human lungs. *Journal of Radiological Protection*, 30(3), 491.
- Grimsrud, T. K., Berge, S. R., Haldorsen, T., Andersen, A. 2002. Exposure to different forms of nickel and risk of lung cancer. *American journal of epidemiology*, 156(12), 1123-1132.
- Gouvernement du Québec. 2017. *Règlement sur l'assainissement de l'atmosphère (RAA) de la Loi sur la qualité de l'environnement (LQE, 2017)*. Qualité de l'environnement – Assainissement de l'atmosphère. Chapitre Q-2, a. 31, 53, 115.27, 115.34, 124.0.1 et 124.1. Gouvernement du Québec, 1<sup>er</sup> décembre 2017.
- Haber, F. 1924. Zur geschichte des gaskrieges (*Fünf Vorträge aus den jahren 1920–1923* (p. 76-92): Springer.
- Haley, P.J., Bice, D.E., Muggenburg, B.A., Hahn, F.F., Benjamin, S.A. 1987. Immunopathologic effects of nickel subsulfide on the primate pulmonary immune system. *Toxicol Appl Pharmacol*. 88(1), 1-12.
- Haley, P. J., Shopp, G. M., Benson, J. M., Cheng, Y.-S., Bice, D. E., Luster, M. I., . . . Hobbs, C. H. 1990. The immunotoxicity of three nickel compounds following 13-week inhalation exposure in the mouse. *Toxicological Sciences*, 15(3), 476-487.

- 
- Harkin, A., Hynes, M. J., Masterson, E., Kelly, J. P., O'Donnell, J. M., Connor, T. J. 2003. A Toxicokinetic Study of Nickel-Induced Immunosuppression in Rats. *Immunopharmacology and immunotoxicology*, 25(4), 655-670.
- Haro, R., Furst, A., Falk, H. 1968. *Studies on the acute toxicity of nickelocene*. Communication présentée Proceedings of the Western Pharmacology Society.
- Hattis, D., Erdreich, L., Ballew, M. 1987. Human variability in susceptibility to toxic chemicals—a preliminary analysis of pharmacokinetic data from normal volunteers. *Risk Analysis*, 7(4), 415-426.
- Hattis, D., Silver, K. 1994. Human interindividual variability—a major source of uncertainty in assessing risks for noncancer health effects. *Risk Analysis*, 14(4), 421-431.
- Hsieh, T., Yu, C., Oberdörster, G. 1999. Modeling of deposition and clearance of inhaled Ni compounds in the human lung. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 30(1), 18-28.
- Huang, X., Frenkel, K., Klein, C., Costa, M. 1993. Nickel induces increased oxidants in intact cultured mammalian cells as detected by dichlorofluorescein fluorescence. *Toxicology and applied pharmacology*, 120(1), 29-36.
- Huvinen, M., Uitti, J., Oksa, P., Palmroos, P., Laippala, P. 2002. Respiratory health effects of long-term exposure to different chromium species in stainless steel production. *Occupational medicine*, 52(4), 203-212.
- IARC. 1990. *Chromium, nickel and welding*. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.
- IARC. 2012. Nickel and nickel compounds. IARC Monographs 100C.
- ICNCM. 1990. *Report of the International Committee on Nickel Carcinogenesis in Man*: J Work Environ Health
- Ishihara, Y., Kyono, H., Serita, F., Toya, T., Kawashima, H., Miyasaka, M. 2002. Inflammatory responses and mucus secretion in rats with acute bronchiolitis induced by nickel chloride. *Inhalation toxicology*, 14(4), 417-430.
- Jensen, C. S., Lisby, S., Larsen, J. K., Veien, N. K., Menné, T. 2004. Characterization of lymphocyte subpopulations and cytokine profiles in peripheral blood of nickel-sensitive individuals with systemic contact dermatitis after oral nickel exposure. *Contact Dermatitis*, 50(1), 31-38.
- Jerne, N. K., Nordin, A. A. 1963. Plaque formation in agar by single antibody-producing cells. *Science*, 140(3565), 405-405.
- Jia, C., Roman, C., Hegg, C. C. 2010. Nickel sulfate induces location-dependent atrophy of mouse olfactory epithelium: protective and proliferative role of purinergic receptor activation. *Toxicological Sciences*, 115(2), 547-556.
- Kerfoot, D. G. E., Krause, E., Love, B. J., Singhal, A. 2002. Hydrometallurgical process for the recovery of nickel and cobalt values from a sulfidic flotation concentrate: Google Patents.

- Kitamura, T., Tanaka, N., Watanabe, J., Kanegasaki, S., Yamada, Y., Nakata, K. 1999. Idiopathic pulmonary alveolar proteinosis as an autoimmune disease with neutralizing antibody against granulocyte/macrophage colony-stimulating factor. *Journal of Experimental Medicine*, 190(6), 875-880.
- Knight, J., Plowman, M., Hopfer, S., Sunderman, F. 1991. Pathological reactions in lung, liver, thymus, and spleen of rats after subacute parenteral administration of nickel sulfate. *Annals of Clinical & Laboratory Science*, 21(4), 275-283.
- Labella, F. S., Dular, R., Lemon, P., Vivian, S., Queen, G. 1973. Prolactin secretion is specifically inhibited by nickel. *Nature*, 245(5424), 330.
- Magnus, K., Andersen, A., Høgetveit, A. C. 1982. Cancer of respiratory organs among workers at a nickel refinery in Norway second report. *International journal of cancer*, 30(6), 681-685.
- Mann, E., Ranft, U., Eberwein, G., Gladtko, D., Sugiri, D., Behrendt, H., . . . Wittsiepe, J. 2010. Does airborne nickel exposure induce nickel sensitization? *Contact Dermatitis*, 62(6), 355-362.
- Mastromatteo. 1986. Yant memorial lecture: Nickel. *Am Ind Hyg Assoc* 47, 589-601.
- McConnell, L., Fink, J., Schlueter, D., Schmidt, M. 1973. Asthma caused by nickel sensitivity. *Annals of internal medicine*, 78(6), 888-890.
- MDDELCC. 2013. *Nickel. Projet de règlement modifiant le Règlement sur l'assainissement de l'atmosphère*. Ministère du Développement durable, de l'Environnement et de la Lutte contre les changements climatiques, SAVEX-12579, Québec.
- MDDELCC. 2016. *Normes et critères québécois de qualité de l'atmosphère*, version 5, Québec, Direction des avis et des expertises, ISBN 978-2-550-77015-2 (PDF), Ministère du Développement durable, de l'Environnement et de la Lutte contre les changements climatiques, 29 p. <http://www.mddelcc.gouv.qc.ca/air/criteres/index.htm>
- Menne, T., Maibach, H. 1989. Nickel allergic contact dermatitis: A review. *Journal of the American College of Toxicology*, 8(7), 1271-1273.
- Moulin, J., Clavel, T., Roy, D., Dananche, B., Marquis, N., Févotte, J., Fontana, J. 2000. Risk of lung cancer in workers producing stainless steel and metallic alloys. *International archives of occupational and environmental health*, 73(3), 171-180.
- Muir, D., Julian, J., Jadon, N., Roberts, R., Roos, J., Chan, J., . . . Morgan, W. 1993. Prevalence of small opacities in chest radiographs of nickel sinter plant workers. *Occupational and Environmental Medicine*, 50(5), 428-431.
- Nieboer, E., Tom, R. T., Sanford, W. 1988. Nickel metabolism in man and animals. *Metal ions in biological systems*, 23, 91-122.
- Nielsen, G. D., Søderberg, U., Jørgensen, P. J., Templeton, D. M., Rasmussen, S. N., Andersen, K. E., Grandjean, P. 1999. Absorption and retention of nickel from drinking

- water in relation to food intake and nickel sensitivity. *Toxicology and applied pharmacology*, 154(1), 67-75.
- NIPERA. 1996. *Occupational Exposure Limits: Criteria Document for Nickel and Nickel Compounds*. Washington
- NiPERA. 2017. *2017-Workplace nickel DNEL derivation prepared by the Nickel REACH Consortia Secretariat (Nickel Institute-NiPERA, Appendix C2 to Nickel the Chemical Safety Reports)*. Repéré à <http://www.nickelconsortia.eu/assets/files/RAC/2017%20Appendix%20C2%20to%20Nickel%20Chemical%20Safety%20Reports.pdf>
- Nishi, K., Morimoto, Y., Ogami, A., Murakami, M., Myojo, T., Oyabu, T., . . . Tanaka, I. 2009. Expression of cytokine-induced neutrophil chemoattractant in rat lungs by intratracheal instillation of nickel oxide nanoparticles. *Inhal Toxicol*, 21(12), 1030-1039. doi: 10.1080/08958370802716722
- Norwegian Environment Agency. 2017. *Russian-Norwegian ambient air monitoring in the border areas*. Updated joint report 2010 – 2015. <http://www.miljodirektoratet.no/Documents/publikasjoner/M761/M761.pdf>
- Norwegian Public Health Institute. 2018. *Air Pollution in Norway*. Public Health Report. <https://www.fhi.no/en/op/hin/miljo/air-pollution-in-norway---public-he/>
- NTP. 1996a. *Technical Report on the Toxicology and Carcinogenesis Studies of Nickel Oxide (CAS No. 1313-99-1) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Inhalation Studies)*, Technical Report Series Number 451, NIH Publication No. 96-3363, National Toxicology Program (NTP), U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, Research Triangle Park, NC.
- NTP. 1996b. *Technical Report on the Toxicology and Carcinogenesis Studies of Nickel Sub sulfide (CAS No. 12035-72-2) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Inhalation Studies)*, Technical Report Series Number 453, NIH Publication No. 96-3369, National Toxicology Program (NTP), U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, Research Triangle Park, NC.
- NTP. 1996c. *Technical Report on the Toxicology and Carcinogenesis Studies of Nickel Sulfate Hexahydrate (CAS No. 10101-97-0) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Inhalation Studies)*, Technical Report Series Number 454, NIH Publication No. 96-3370, National Toxicology Program (NTP), U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, Research Triangle Park, NC.
- Oberdorster, G. 1995. Lung particle overload: implications for occupational exposures to particles. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 21(1), 123-135.
- Oberdörster G. 2001. Pulmonary effects of inhaled ultrafine particles. *Int Arch Occup Environ Health* 74(1), 1-8.
- Obone, E., Chakrabarti, S.K., Bai, C., Malick, M.A., Lamontagne, L., Subramanian, K.S. 1999. Toxicity and bioaccumulation of nickel sulfate in Sprague-Dawley rats following 13 weeks of subchronic exposure. *J Toxicol Environ Health A* 57, 379-401.

- OECD. 2018. *Test No. 452: Chronic Toxicity Studies*. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4: Health Effects. Organisation for Economic Co-operation and Development Published on June 27, 2018
- OEHHA. 2012. *Nickel Reference Exposure Levels*. Nickel and nickel compounds. Nickel oxide. Reference exposure levels (RELs). Office of Environmental Health Hazard Assessment, February 2012.
- OEHHA. 2013. *Nickel Reference Exposure Levels. Nickel and nickel compounds. Nickel oxide. Reference exposure levels (RELs). Technical Support Document for Noncancer RELs. Appendix D1*. Repéré à <https://oehha.ca.gov/media/downloads/crn/appendixd1final.pdf>.
- Ogami, A., Morimoto, Y., Myojo, T., Oyabu, T., Murakami, M., Todoroki, M., . . . Tanaka, I. 2009. Pathological features of different sizes of nickel oxide following intratracheal instillation in rats. *Inhalation toxicology*, 21(10), 812-818.
- Oller, A. R., Costa, M., Oberdörster, G. 1997. Carcinogenicity assessment of selected nickel compounds. *Toxicology and applied pharmacology*, 143(1), 152-166.
- Oller, A. R., Kirkpatrick, D. T., Radovsky, A., Bates, H. K. 2008. Inhalation carcinogenicity study with nickel metal powder in Wistar rats. *Toxicology and applied pharmacology*, 233(2), 262-275.
- OMS. 1999. *Hazard Prevention and Control in the Work Environment: Airborne Dust WHO/SDE/OEH/99.14*. Repéré à [http://www.who.int/occupational\\_health/publications/en/oehairbornedust3.pdf](http://www.who.int/occupational_health/publications/en/oehairbornedust3.pdf)
- OMS. 2000. *Air quality guidelines for Europe*. WHO Regional Office for Europe, Copenhagen, Denmark, 2000
- OMS. 2013. *Review of the evidence on health aspects of air pollution*.
- Ottolenghi, A., Haseman, J., Payne, W., Falk, H., MacFarland, H. 1975. Inhalation studies of nickel sulfide in pulmonary carcinogenesis of rats. *Journal of the National Cancer Institute*, 54(5), 1165-1172.
- Pang, D., Burges, D., Sorahan, T. 1996. Mortality study of nickel platers with special reference to cancers of the stomach and lung, 1945-93. *Occupational and environmental medicine*, 53(10), 714-717.
- Pauluhn, J. 2010. Multi-walled carbon nanotubes (Baytubes®): approach for derivation of occupational exposure limit. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 57(1), 78-89.
- Peto, J. 1984. Respiratory cancer mortality of Welsh nickel refinery workers. *IARC Sci Publ*, 53, 37-46.
- Phillips, J. I., Green, F. Y., Davies, J. C., Murray, J. 2010. Pulmonary and systemic toxicity following exposure to nickel nanoparticles. *American journal of industrial medicine*, 53(8), 763-767.

- Pott, F., Ziem, U., Reiffer, F.-J., Huth, F., Ernst, H., Mohr, U. 1987. Carcinogenicity studies on fibres, metal compounds, and some other dusts in rats. *Experimental pathology*, 32(3), 129-152.
- Prows, D. R., Leikauf, G. D. 2001. Quantitative trait analysis of nickel-induced acute lung injury in mice. *American journal of respiratory cell and molecular biology*, 24(6), 740-746.
- Redmond, C. 1984. Site-specific cancer mortality among workers involved in the production of high nickel alloys. *IARC scientific publications*(53), 73-86.
- Rendall, R., Phillips, J., Renton, K. 1994. Death following exposure to fine particulate nickel from a metal arc process. *The Annals of occupational hygiene*, 38(6), 921-930.
- Renwick, A., Lazarus, N. 1998. Human variability and noncancer risk assessment—an analysis of the default uncertainty factor. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 27(1), 3-20.
- Roberts, R. S., Julian, J. A., Muir, D. C., Shannon, H. S. 1985. A Study of Mortality in Workers Engaged in the Mining, Smelting, and Refining of Nickel: II: Mortality from Cancer of the Respiratory Tract and Kidney. *Toxicology and industrial health*, 5(6), 975-993.
- Rosen, S. H., Castleman, B., Liebow, A. A., Enzinger, F. M., Hunt, R. T. 1958. Pulmonary alveolar proteinosis. *New England Journal of Medicine*, 258(23), 1123-1142.
- RTI. 1987. *Two generation reproduction and fertility study of nickel chloride administered to CD rats in drinking water: Fertility and reproductive performance of the P<sub>0</sub> generation (Part II of III) and F<sub>1</sub> generation (Part III of III). Final study report.* Washington: U.S. EPA.
- Rydh, C. J., Svärd, B. 2003. Impact on global metal flows arising from the use of portable rechargeable batteries. *Science of the Total Environment*, 302(1-3), 167-184.
- Salnikow, K., Davidson, T., Costa, M. 2002. The role of hypoxia-inducible signaling pathway in nickel carcinogenesis. *Environmental health perspectives*, 110(Suppl 5), 831.
- Salnikow, K., Davidson, T., Zhang, Q., Chen, L. C., Su, W., Costa, M. 2003. The involvement of hypoxia-inducible transcription factor-1-dependent pathway in nickel carcinogenesis. *Cancer research*, 63(13), 3524-3530.
- SCOEL. 2011. *Recommendation From the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for Nickel and Inorganic Nickel Compounds SCOEL/SUM/85.* Scientific Committee on Occupational Exposure Limits, June 2011.
- Serita, F., Kyono, H., Seki, Y. 1999. Pulmonary clearance and lesions in rats after a single inhalation of ultrafine metallic nickel at dose levels comparable to the threshold limit value. *Industrial health*, 37(4), 353-363.
- Seymour, J. F., Presneill, J. J. 2002. Pulmonary alveolar proteinosis: progress in the first 44 years. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 166(2), 215-235.
- Shannon, H. S., Julian, J. A., Roberts, R. S. 1984. A mortality study of 11,500 nickel workers. *Journal of the National Cancer Institute*, 73(6), 1251-1258.

- Singla, A., Kaur, J., Mahmood, A. 2006. Alterations in the expression of intestinal enzymes in rats exposed to nickel. *Journal of Applied Toxicology*, 26(5), 397-401.
- Sivulka, D. J., Conard, B. R., Hall, G. W., Vincent, J. H. 2007. Species-specific inhalable exposures in the nickel industry: a new approach for deriving inhalation occupational exposure limits. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 48(1), 19-34.
- Smialowicz, R., Rogers, R. R., Riddle, M. M., Garner, R., Rowe, D., Luebke, R. 1985. Immunologic effects of nickel: II. Suppression of natural killer cell activity. *Environmental research*, 36(1), 56-66.
- Snipes, M. B. 1989. Long-term retention and clearance of particles inhaled by mammalian species. *Critical reviews in toxicology*, 20(3), 175-211.
- Sunderman JR, F. W., Aitio, A., Morgan, L. G., Norseth, T. 1986. Biological monitoring of nickel. *Toxicology and industrial health*, 2(1), 17-78.
- Sunderman Jr, F., An, L., Zaharia, O., Wong, S., Hopfer, S. 1988. Acute depletion of pulmonary lavage cells, inhibition of 5-nucleotidase activity, and enhanced lipid peroxidation in alveolar macrophages of rats following parenteral injection of nickel chloride. *Toxicologist*, 8, 192-201.
- Ten Berge, W., Zwart, A., Appelman, L. 1986. Concentration—time mortality response relationship of irritant and systemically acting vapours and gases. *Journal of Hazardous Materials*, 13(3), 301-309.
- Texas Commission on Environmental Quality. 2011. Development of a unit risk factor for nickel and inorganic nickel compounds based on an updated carcinogenic risk assessment. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 62(1), 191-201.
- Toya, T., Serita, F., Sawatari, K., FUKUDA, K. 1997. Lung lesions induced by intratracheal instillation of nickel fumes and nickeloxide powder in rats. *Industrial health*, 35(1), 69-77.
- Tundermann, J. H., Tien, J. K., Howson, T. E. 2005. Nickel and nickel alloys. *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*.
- U.S. EPA. 1985. *Health assessment document for nickel*. U.S. Environmental Protection Agency, Office of Research and Development, Office of Health and Environmental Assessment, Environmental Criteria and Assessment Office, EPA/600/8-83/012F.
- U.S. EPA. 1987a. *Nickel refinery dust*. Integrated Risk Information System (IRIS) U.S. Environmental Protection Agency, National Center for Environmental Assessment. [https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris\\_documents/documents/subst/0272\\_summary.pdf](https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/subst/0272_summary.pdf).
- U.S. EPA. 1987b. *Nickel subsulfide; CASRN 12035-72-2*. Integrated Risk Information System (IRIS) U.S. Environmental Protection Agency, National Center for Environmental Assessment. [https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris\\_documents/documents/subst/0273\\_summary.pdf](https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/subst/0273_summary.pdf)
- U.S. EPA. 1991. *Nickel, soluble salts; CASRN Various*. Integrated Risk Information System (IRIS) U.S. Environmental Protection Agency, National Center for Environmental

Assessment.

[https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris\\_documents/documents/subst/0271\\_summary.pdf#na-meddest=rfd](https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/subst/0271_summary.pdf#na-meddest=rfd) (dernier accès en juin 2018).

U.S. EPA. 1994. *Methods for derivation of inhalation reference concentrations and application of inhalation dosimetry*. U.S. Environmental Protection Agency, EPA/600/8-90/066F.

U.S. EPA. 2012. *Benchmark Dose Technical Guidance*. U.S. Environmental Protection Agency. Washington, DC 20460, EPA/100/R-12/001.

USGS. 2008. *Minerals Yearbook Nickel*.

Vaktsjold, A., Talykova, L., Chashchin, V., Odland, J., Nieboer, E. 2007. Small-for-gestational-age newborns of female refinery workers exposed to nickel. *International journal of occupational medicine and environmental health*, 20(4), 327-338.

Vaktsjold, A., Talykova, L. V., Chashchin, V. P., Nieboer, E., Thomassen, Y., Odland, J. Ø. 2006. Genital malformations in newborns of female nickel-refinery workers. *Scandinavian journal of work, environment & health*, 41-50.

Vaktsjold, A., Talykova, L.V., Chashchin, V.P, Odland, J.O., Nieboer, E. 2008a. Maternal nickel exposure and congenital musculoskeletal defects. *Am J Ind Med* 51(11):825-33.

Vaktsjold, A., Talykova, L. V., Chashchin, V. P., Odland, J. Ø., Nieboer, E. 2008b. Spontaneous abortions among nickel-exposed female refinery workers. *International journal of environmental health research*, 18(2), 99-115.

Vyskocil, A., Viau, C., Čížková, M. 1994. Chronic Nephrotoxicity of Soluble Nickel in Rats. *Human & experimental toxicology*, 13(10), 689-693.

Yoshioka, N., Nakashima, H., Hosoda, K., Eitaki, Y., Shimada, N., Omae, K. 2008. Urinary excretion of an oxidative stress marker, 8-hydroxyguanine (8-OH-Gua), among nickel-cadmium battery workers. *Journal of occupational health*, 50(3), 229-235.

Yu, C., Hsieh, T., Oller, A. R., Oberdörster, G. 2001. Evaluation of the human nickel retention model with workplace data. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 33(2), 165-172.