

# Nickel

Revue toxicologique de l'encadrement  
réglementaire de l'industrie du nickel  
pour le volet air ambiant  
Rapport décembre 2018

Michèle Bouchard

Université   
de Montréal  
et du monde.



# Mandat

- Revue des principales études toxicologiques et épidémiologiques sur les effets néfastes du nickel et ses composés
- Revue et comparaison des valeurs toxicologiques de référence (VTR), normes et critères établis par les grands organismes gouvernementaux:
  - Type d'étude retenue: toxicologique animale ou épidémiologique
  - Composés du nickel et la fraction particulaire étudiés
  - Effets étudiés et effets critiques à la base de la valeur limite
  - Méthode d'établissement de la valeur limite
  - Concentration servant niveau critique et donc de « Point de départ » pour l'établissement des normes
  - Facteurs d'incertitudes appliqués

# Les contaminants chimiques et les effets sur la santé: Problématique complexe

- Les contaminants chimiques font partie de notre environnement et sont présents en mélanges complexes
- La toxicologie part du principe que toute substance chimique, en quantités ou concentrations suffisantes peut causer des effets sur la santé
- Les risques (probabilités) d'effets dépendent des conditions d'exposition : niveaux d'exposition, voies d'exposition, molécules d'exposition
- Pour établir les risques, on se base sur des **études toxicologiques chez l'animal** et des **études épidémiologiques dans la population**

# Les contaminants chimiques et les effets sur la santé: Problématique complexe

- Les études chez l'animal montrent des effets reliés à l'exposition aux contaminants à fortes doses ou concentrations
  - Concernent, en général, des molécules ciblées et non des mélanges complexes
  - Incertitudes dans l'extrapolation de fortes doses (ou concentrations) à faibles doses et de l'animal à l'humain
- Les études épidémiologiques montrent des associations entre l'exposition aux contaminants et diverses altérations biologiques et maladies. Par contre:
  - Pas évident d'établir la part attribuable à un ou des contaminants spécifiques puisque les sources d'expositions sont complexes
  - Effets non spécifiques à des substances données
  - Comportent des biais et facteurs de confusion
  - Association ne veut pas dire relation directe de cause-à-effet

# La problématique de la qualité de l'air dans son ensemble versus le cas de molécules spécifiques comme le nickel



**Table 0.1. Recommended AQG levels and interim targets**

Pollutant	Averaging time	Interim target				AQG level
		1	2	3	4	
<b>PM<sub>2.5</sub>, µg/m<sup>3</sup></b>	Annual	35	25	15	10	5
	24-hour <sup>a</sup>	75	50	37.5	25	15
<b>PM<sub>10</sub>, µg/m<sup>3</sup></b>	Annual	70	50	30	20	15
	24-hour <sup>a</sup>	150	100	75	50	45
<b>O<sub>3</sub>, µg/m<sup>3</sup></b>	Peak season <sup>b</sup>	100	70	–	–	60
	8-hour <sup>a</sup>	160	120	–	–	100
<b>NO<sub>2</sub>, µg/m<sup>3</sup></b>	Annual	40	30	20	–	10
	24-hour <sup>a</sup>	120	50	–	–	25
<b>SO<sub>2</sub>, µg/m<sup>3</sup></b>	24-hour <sup>a</sup>	125	50	–	–	40
<b>CO, mg/m<sup>3</sup></b>	24-hour <sup>a</sup>	7	–	–	–	4

<sup>a</sup> 99th percentile (i.e. 3–4 exceedance days per year).

<sup>b</sup> Average of daily maximum 8-hour mean O<sub>3</sub> concentration in the six consecutive months with the highest six-month running-average O<sub>3</sub> concentration.

# La problématique de la qualité de l'air dans son ensemble versus le cas de molécules spécifiques comme le nickel

- Les valeurs limites dans l'air ambiant pour les PM 2.5., PM10, gaz à effets de serres s'appuient sur une abondante littérature scientifique portant à la fois sur des études épidémiologiques et des études animales
  - Mais les niveaux d'exposition sont de l'ordre du  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  dans l'air ambiant
  - alors que pour le nickel les niveaux sont globalement de l'ordre du  $\text{ng}/\text{m}^3$  dans l'air ambiant

# Études animales à la base des normes pour le nickel

- Les études ayant servi à déterminer des valeurs limites ou cibles pour le nickel sont principalement des **études chez l'animal** réalisées à fortes concentrations
- Ces études ont permis d'établir une **concentration critique** servant de **point de départ** pour l'établissement d'une valeur limite
- Des **facteurs d'incertitudes** sont appliqués:
  - pour l'extrapolation de l'animal à l'humain
  - et pour tenir compte de la variabilité interindividuelle et des individus plus sensibles

# Les principales formes de nickel étudiées dans les études toxicologiques de nickel inhalé

- Principales formes de nickel étudiées:
  - Nickel métallique (Ni)
  - Nickels solubles
    - Sulfate de nickel ( $\text{NiSO}_4$ )
  - Nickels faiblement solubles
    - Sous-sulfure de nickel ( $\text{Ni}_3\text{S}_2$ )
  - Nickels insolubles
    - Oxyde de nickel (NiO)

# Valeurs toxicologiques de référence établies par les grands organismes

Organisme	Type de valeur de référence	Valeur de référence	Étude de référence	Effet étudié	Espèce/ Population étudiée	Dose critique	Facteurs d'incertitude	Effets observés
US EPA (1991)	Dose de référence par ingestion (RfD)	20 µg/kg pc/j	Ambrose et al. (1976)	Diminution du poids corporel	Rats	NOAEL= 5 mg/kg p.c./j	FI <sub>A</sub> = 10	Au LOAEL, diminution significative du poids corporels
							FI <sub>H</sub> = 10	
							FM = 3 (données insuffisantes sur la reproduction)	
US EPA (1987a,b, 1991)	Concentration de référence par inhalation (RfC)	Aucune						

# Valeurs toxicologiques de référence établies par les grands organismes

Organisme	Type de valeur de référence	Valeur de référence	Étude de référence	Effet étudié	Espèce/ Population étudiée	Effets observés
US EPA (1987a)	Risque Unitaire*	2,4 x 10 <sup>-4</sup> par µg/m <sup>3</sup> pour les poussières de raffineries de nickel et 3,8 x 10 <sup>-4</sup> par µg/m <sup>3</sup> pour le Ni <sub>3</sub> S <sub>2</sub> *	Enterline et Marsh (1982); Chovil et al. (1981); Peto et al. (1984); Magnus et al. (1982)	Cancer	Travailleurs	Cancers du poumon (SMR) chez les travailleurs de raffinerie de nickel à Huntington, WV (Enterline et 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)
OMS (2000)	Risque unitaire	3,8 x 10 <sup>-4</sup> par µg/m <sup>3</sup>	Anderson (1992); Anderson et al. (1996)	Cancer	Travailleurs	Principalement cancers respiratoires chez des travailleurs de raffineries de nickel en Norvège (Anderson 1992; Anderson et al. 1996)

\*Approche dose-réponse cancérogène sans seuil par défaut donne:

⇒ Concentration de ≈25 ng Ni<sub>3</sub>S<sub>2</sub>/m<sup>3</sup> associée à excès de risque de 1 cas sur 100000 individus exposés

# Normes et valeurs guides établies par les grands organismes

Juridictions /organisme	Type de valeur de référence	Norme ou critère ng/m <sup>3</sup>	Étude(s) de référence	Toxicité étudiée	Effet étudié	Forme de nickel /étude	Espèce critique	Point de départ (POD)	POD corrigé pour la période d'exposition et/ou le facteur d'ajustement dosimétrique (DAF)	Facteurs d'incertitude	Effets observés au LOAEL
Québec/ MELCC (2013)	Norme 24 h	14 ng/m <sup>3</sup> *	Graham et al. (1978)	Aiguë	Immuno- toxicité	NiCl <sub>2</sub>	Souris	BMDL05= 165 µg Ni/m <sup>3</sup> (valeur calculée par OEHHA (2012)) pour inh 2 h	BMDL05 ajusté pour la période = 14 µg/m <sup>3</sup> (=165 µg/m <sup>3</sup> x 2 h/24 h)	FI <sub>L</sub> = 10	Réponse immunitaire testée par les plaques de Jerne (diminution du nombre de plaques/10 <sup>6</sup> cellules spléniques)
										FI <sub>A</sub> = 10	
										FI <sub>H</sub> = 10	
Californie/ OEHHA (2012)	aREL 1 h	200 ng/m <sup>3</sup>	Graham et al. (1978) appuyé par Adkins et al. (1979)	Aiguë	Immuno- toxicité	NiCl <sub>2</sub>	Souris	BMDL05= 165 µg Ni/m <sup>3</sup> (valeur calculée par OEHHA (2012)) pour inh 2 h	BMDL05 ajusté pour la période = 233 µg/m <sup>3</sup> (=165 µg/m <sup>3</sup> x(2) <sup>1/2</sup> )	FI <sub>L</sub> = √10**	Réponse immunitaire testée par les plaques de Jerne (diminution du nombre de plaques/10 <sup>6</sup> cellules spléniques)
										FI <sub>A</sub> = 10	
										FI <sub>H</sub> = 30	

\* Même valeur que la cREL du CalEPA, qui est basée sur les effets pulmonaires non néoplasiques observés dans l'étude chronique du NTP (1996c) sur le sulfate de nickel

\*\*FI<sub>L</sub> = √10 pour le fait que BMDL utilisé et non NOAEL

# Normes et valeurs guides établies par les grands organismes

Juridictions /organisme	Type de valeur de référence	Norme ou critère ng/m <sup>3</sup>	Étude(s) de référence	Toxicité étudiée	Effet étudié	Forme de nickel /étude	Espèce critique	Point de départ (POD)	POD corrigé pour la période d'exposition et/ou le facteur d'ajustement dosimétrique (DAF)	Facteurs d'incertitude	Effets observés au LOAEL
Californie/ OEHHA (2012)	REL 8 h	60 ng/m <sup>3</sup>	NTP (1996c)	Chronique (2 ans) et évaluations intermédiaires (13 semaines)	Effets non cancérogènes pulmonaires	NiSO <sub>4</sub>	Rat	NOAEL= 0,03 mg Ni/m <sup>3</sup> = 30 µg/m <sup>3</sup>	HEC ajusté pour la période = 5,7 µg/m <sup>3</sup> (30 µg Ni/m <sup>3</sup> x 0,264 de DAF (facteur d'ajustement dosimétrique calculé à l'aide du modèle MPPD) x 5 jours/7 jours)	FI <sub>A</sub> = √10 (considérant l'ajustement dosimétrique)	Hyperplasie des macrophages alvéolaires
										FI <sub>H</sub> = 30	
Californie/ OEHHA (2012)	cREL chronique	14 ng/m <sup>3</sup>	NTP (1996c)	Chronique (2 ans)	Effets non cancérogènes pulmonaires	NiSO <sub>4</sub>	Rat	BMDL05= 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 <sub>L</sub> = 1 (considérant un BMDL chronique adéquat disponible et un NOAEL établi dans l'étude du NTP)  FI <sub>A</sub> = √10 (toxicodynamique)  FI <sub>H</sub> = 30	Protéinose alvéolaire chez les rats mâles et femelles

# Normes et valeurs guides établies par les grands organismes

Juridictions /organisme	Type de valeur de référence	Norme ou critère ng/m <sup>3</sup>	Étude(s) de référence	Toxicité étudiée	Effet étudié	Forme de nickel /étude	Espèce critique	Point de départ (POD)	POD corrigé pour la période d'exposition et/ou le facteur d'ajustement dosimétrique (DAF)	Facteurs d'incertitude	Effets observés au LOEL
Californie/ OEHHA (2012)	<b>cREL chronique</b>	<b>20 ng/m<sup>3</sup></b>	<b>NTP (1996a)</b>	Chronique (2 ans)	Effets non cancérogènes pulmonaires	<b>NiO</b>	Souris	<b>BMDL05= 117 µg Ni/m<sup>3</sup></b>	HEC ajusté pour une exposition continue = <b>2,0 µg/m<sup>3</sup></b> (117 µg/m <sup>3</sup> x 6 heures/24 heures x 5 jours/7 jours x DAF de 0,096)	<b>FI<sub>L</sub> = 1</b> (considérant un BMDL chronique adéquat disponible et un NOAEL établi dans l'étude du NTP) <b>FI<sub>A</sub> = √10</b> (toxicodynamique) <b>FI<sub>H</sub> = 30</b>	Inflammation pulmonaire chez les souris mâles et femelles

REL = Reference Exposure Level

⇒ Concentration critique (BMDL) plus élevée que le NiSO<sub>4</sub>

# Normes et valeurs guides établies par les grands organismes

Juridictions /organisme	Type de valeur de référence	Norme ou critère ng/m <sup>3</sup>	Étude(s) de référence	Toxicité étudiée	Effet étudié	Forme de nickel /étude	Espèce critique	Point de départ (POD)	POD corrigé pour la période d'exposition et/ou le facteur d'ajustement dosimétrique (DAF)	Facteurs d'incertitude de	Correction pour la forme de nickel	Effets observés au LOAEL
Union européenne CSTEE (2001)	Valeur limite moyenne annuelle	20 ng/m <sup>3</sup>	NTP (1996c)	Chronique (2 ans) et toxicité intermédiaire	Toxicité pulmonaire	NiSO <sub>4</sub>	Rats et souris	LOAEL= 0,06 mg/m <sup>3</sup> ou 60 µg/m <sup>3</sup>	LOAEL= 0,01 mg/m <sup>3</sup> ou 10 µg/m <sup>3</sup> (ajusté pour une exposition continue considérant 6 heures/24 heures et 5 jours/7 jours dans l'étude animale)	FI <sub>L</sub> = 10 FI <sub>A</sub> = 10 FI <sub>H</sub> = 10	x 2 (considère 50% NiSO <sub>4</sub> ou composés solubles dans le Ni total)	Inflammation active chronique, bronchiolisation, hyperplasie des macrophages pulmonaires

⇒ Selon CSTEE (2001), une valeur limite de 20 ng Ni/m<sup>3</sup> devrait également protéger contre les effets cancérogènes des composés de nickel dans l'air ambiant

⇒ Valeur utilisée par la France, la Norvège, l'Ontario

# Normes et valeurs guides établies par les grands organismes

Juridictions /organisme	Type de valeur de référence	Norme ou critère ng/m <sup>3</sup>	Étude(s) de référence	Toxicité étudiée	Effet étudié	Forme de nickel /étude	Espèce critique	Point de départ (POD)	POD corrigé pour la période d'exposition et/ou le facteur d'ajustement dosimétrique (DAF)	Facteurs d'incertitude	Correction pour la forme de nickel	Effets observés au LOAEL
Ontario/ Gouvernement de l'Ontario	<b>AAQC (CQAA)* moyenne annuelle PM10</b>	<b>20 ng/m<sup>3</sup></b>	<b>Union européenne et donc NTP (1996c)</b>	Chronique (2 ans) et toxicité intermédiaire	Effets non cancérogènes et cancérogènes	<b>NiSO<sub>4</sub></b>	Rats et souris	<b>LOAEL= 0,06 mg/m<sup>3</sup> 60 µg/m<sup>3</sup></b>	<b>LOAEL= 10 µg/m<sup>3</sup></b>	<b>FI<sub>L</sub> = 10 FI<sub>A</sub> = 10 FI<sub>H</sub> = 10</b>	<b>x 2 (considère 50% NiSO<sub>4</sub> dans le Ni total)</b>	Inflammation active chronique, hyperplasie des macrophages pulmonaires; considère protéger contre le cancer et les effets des autres formes de nickel
Ontario/ Gouvernement de l'Ontario	<b>AAQC (CQAA)* 24 h PM10</b>	<b>100 ng/m<sup>3</sup></b>	<b>AAQC moyenne annuelle pour les PM10</b>								<b>AAQC moyenne annuelle x 5</b>	

\* Critère de qualité de l'air ambiant (CQAA) ou « Ambient Air Quality Criteria » (AAQCs)

# Synthèse

- **Une norme de 20 ng/m<sup>3</sup> en moyenne annuelle pour le nickel total dans les PM<sub>10</sub>** devrait prévenir les effets respiratoires critiques (caractérisés par une réaction inflammatoire) associés à une **exposition répétée** au nickel et ses composés ainsi que les effets cancérogènes
  - Basé sur les études du NTP en partant de l'étude sur le sulfate de nickel
  - Basé aussi sur les observations que les effets critiques inflammatoires du sulfate de nickel se produisent à des concentrations inférieures à celles de l'oxyde de nickel et sous-sulfure de nickel

# Synthèse

- Et la question des effets reliés à des pics d'expositions ou de plus courtes durées?
  - Les effets observés dans les études du NTP à la suite d'une exposition intermédiaire ou chronique et ayant servi à dériver les valeurs de référence sont des effets inflammatoires
- ⇒ Ces effets inflammatoires peuvent aussi être déclenchés par une exposition à court terme et ont été observés dans des études aiguës avec le nickel

# Synthèse

- 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

# Synthèse

- **Exercice d'un calcul de valeur limite**

- BMDL05 de l'OEHHA (2012) basé sur l'étude chronique du NTP (1996c) sur le sulfate de nickel 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 point de départ (POD)

- $1,4 \mu\text{g}/\text{m}^3 = 30,5 \mu\text{g}/\text{m}^3 \times 6 \text{ heures}/24 \text{ heures} \times 5 \text{ jours}/7 \text{ jours} \times \text{DAF de } 0,264$

- composante toxicodynamique du  $\text{FI}_A = \sqrt{10}$

- Considérant l'ajustement dosimétrique pour la toxicocinétique

- variabilité interindividuelle  $\text{FI}_H = 10$

- **Valeur limite calculée :**

- $1,4 \mu\text{g}/\text{m}^3 / (\sqrt{10} \times 10) = \mathbf{0,044 \mu\text{g}/\text{m}^3} \approx \mathbf{40 \text{ ng}/\text{m}^3}$

# Synthèse

- **Un objectif (valeur cible) à ne pas dépasser de 40 ng/m<sup>3</sup> pour toute mesure sur 24 heures** pourrait être visée pour prévenir les effets respiratoires chez les individus sensibles reliés à des **expositions transitoires** qui pourraient être plus élevées
  - Serait compatible avec une extrapolation à 24 h de la valeur du REL 8 h déterminée par le OEHHA, mais avec un FI<sub>H</sub> de 10 et non de 30

# Synthèse

Juridictions /organisme	Type de valeur de référence	Norme ou critère ng/m <sup>3</sup>	Étude(s) de référence	Toxicité étudiée	Effet étudié	Forme de nickel /étude	Espèce critique	Point de départ (POD)	POD corrigé pour la période d'exposition et/ou le facteur d'ajustement dosimétrique (DAF)	Facteurs d'incertitude	Effets observés au LOAEL
Californie/ OEHHA	<b>REL 8 h</b>	<b>60 ng/m<sup>3</sup></b>	<b>NTP (1996c)</b>	Chronique (2 ans) et évaluations intermédiaires (13 semaines)	Effets non cancérogènes pulmonaires	<b>NiSO<sub>4</sub></b>	Rat	<b>NOAEL= 0,03 mg Ni/m<sup>3</sup> = 30 µg/m<sup>3</sup></b>	HEC ajusté pour la période = 5,7 µg/m <sup>3</sup> (30 µg Ni/m <sup>3</sup> x 0,264 de DAF (facteur d'ajustement dosimétrique calculé à l'aide du modèle MPPD) x 5 jours/7 jours)	<b>FI<sub>A</sub> = √10</b> (considérant l'ajustement dosimétrique)  <b>FI<sub>H</sub> = 30</b>	Hyperplasie des macrophages alvéolaires

- En utilisant un HEC ajusté pour 24 h, on obtiendrait ≈ 40 ng/m<sup>3</sup>:
- $30 \mu\text{g}/\text{m}^3 \times (0,264 \times 6/24 \text{ h} \times 5 \text{ jours}/7 \text{ jours}) / (\text{FI}_A = \sqrt{10} \times \text{FI}_H = 10)$

# Et le portrait plus global de la qualité de l'air...

- Les normes pour nickel et ses composés (moyenne annuelle ou 24 h) visent à éviter les risques d'effets sur la santé associés spécifiquement au nickel sous ses différentes formes.
- Les normes sur les autres polluants de l'air doivent également être respectées comme les normes canadiennes de qualité de l'air ambiant (NCQAA) pour les particules fines de moins de 2.5  $\mu\text{m}$  (PM2.5) ainsi que pour les gaz à effets de serres ( $\text{O}_3$ , le  $\text{SO}_2$  et le  $\text{NO}_2$ ) et COV.  
⇒ Les niveaux dans l'air et les valeurs limites ici sont de l'ordre du  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  et non du  $\text{ng}/\text{m}^3$
- Une norme ne doit pas se substituer à l'ensemble des actions pour une ville plus en santé et des objectifs de réduction de la pollution de l'air et diminution de l'empreinte écologique.