

Maisons-Alfort, le 1<sup>er</sup> juillet 2008

## AVIS

### de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à la demande d'informations générales sur la toxicité du Nickel dans la chaîne alimentaire

LA DIRECTRICE GÉNÉRALE

#### 1- RAPPEL DE LA SAISINE

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 14 août 2007 par la Direction générale de l'alimentation, d'une demande d'appui scientifique et technique relative à une contamination accidentelle par du nickel, de fourrages et de fruits et légumes destinés respectivement à l'alimentation animale et à l'alimentation humaine avec trois questions :

- 1) Une demande d'appui scientifique et technique concernant la possibilité ou non pour les animaux (bovins) de consommer les fourrages contaminés et qui ont été consignés<sup>1</sup>.
- 2) Une demande d'appui scientifique et technique concernant la possibilité de consommer les fruits et légumes parvenus à maturité en septembre 2007.
- 3) Une demande d'informations générales sur la toxicité du nickel dans la chaîne alimentaire.

#### 2- CONTEXTE ET QUESTIONS POSEES

Cette demande s'inscrit dans le cadre d'un épisode de pollution industrielle environnementale, ayant donné lieu à un rejet atmosphérique de « sels de nickel » non définis sur une période de une à trois semaines (premier semestre 2007) par une usine de traitement de bougies automobiles. Cet incident a conduit à la mise en place des mesures suivantes à l'échelon local :

- Promulgation d'un arrêté préfectoral interdisant la consommation des végétaux « prêts à manger » et cultivés en plein air (thym, oseille, fruits tels que framboises...) dans un rayon de 500 mètres autour de l'usine. Les prélèvements effectués sur ces végétaux de proximité après l'incident indiquaient des teneurs en nickel (sans spéciation) de 29000 à 70000 µg/kg poids frais. La zone de 500 mètres a été déterminée par les services compétents comme « zone majoritaire de dépôt des rejets ». Les dosages du nickel total dans le laurier ainsi que dans le raisin et la pomme parvenus à maturité plusieurs mois après l'incident indiquent des concentrations maximales de 330 µg/kg poids frais.
- Décision de la DDSV d'un retrait systématique à l'abattoir des rognons des bovins élevés dans un rayon de 500 mètres et recommandation aux municipalités et aux résidents de ne pas consommer les rognons de lapins.
- Consignation des fourrages contaminés (250 et 7 260 µg de nickel/kg poids frais pour l'orge fourragère et 250 et 1 400 µg/kg poids frais pour le ray grass) destinés à l'alimentation des bovins.

Dans sa note préliminaire en date du 1<sup>er</sup> Octobre 2007, l'Afssa a estimé que le risque toxique lié à l'apport de nickel par les fourrages contaminés aux doses rapportées était négligeable voir nul pour les bovins. L'afssa a également indiqué la nécessité de disposer de résultats de contamination sur une trentaine d'échantillons de fruits et légumes (4 à 5 échantillons par type de fruit ou de légume et par production) pour pouvoir évaluer le risque lié à la consommation humaine.

<sup>1</sup> Note de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments du 1<sup>er</sup> octobre 2007 relative à une contamination de fourrages destinés à l'alimentation animale par du Nickel

En août et septembre 2007, des premiers éléments d'informations sur la toxicité de composés de nickel et les niveaux d'exposition alimentaire ont également été communiqués. Cet avis complète la question posée sur les données toxicologiques disponibles et les valeurs guides dans les aliments, sur le comportement du nickel dans les denrées végétales et sur les données usuelles de contamination et la notion de transfert sol-végétal.

### 3- METHODOLOGIE D'EXPERTISE

Les sources de données utilisées sont principalement les rapports ATSDR (Toxicological profile for nickel, 2005) ; les résultats de l'étude TDS (Leblanc *et al.*, 2005) ; le rapport AFSSA (saisine n°2004-SA-0068) ; la fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques, Nickel et ses dérivés, (INERIS, 2006), ainsi que les bases de données bibliographiques classiques. En l'absence de précisions sur la nature physico-chimique du nickel issu de la contamination, l'expertise s'est focalisée sur l'exposition aux sels de nickel. L'objet de la saisine concernant l'exposition alimentaire (voie orale), les effets de l'inhalation n'ont pas été considérés.

Après consultation du Comité d'experts Spécialisé « Résidus et contaminants chimiques et physiques », réuni le 27 mai 2008, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments émet l'avis ci-après.

## 4 LE NICKEL DANS L'ENVIRONNEMENT ET SON TRANSFERT DANS LA PLANTE

### 4-1 Introduction

Le nickel est présent dans divers minerais de la croûte terrestre (la chalcopryrite, la pentlandite, la garniérite, la niccolite et la millerite). La concentration moyenne de nickel dans les sols est de 20 à 30 mg/kg et peut excéder 10 000 mg/kg, par exemple, dans les sols ultramafiques (Echevarria G *et al.*, 2006). Les principales sources anthropiques de nickel sont la combustion de charbon ou de fuel, l'incinération des déchets, l'épandage des boues d'épuration, l'extraction et la production de nickel, la fabrication de l'acier, le nickelage et les fonderies de plomb.

Le nickel métal entre dans la composition de plus de 3000 alliages, principalement l'acier inoxydable, largement utilisés dans l'industrie. Les principales utilisations du nickel dans l'industrie automobile, concernent les bougies traditionnelles d'allumage qui comportent une électrode en alliage de platine ou de nickel (alliage Ni-chrome-cuivre) et le nickelage électrolytique mettant en oeuvre différents sels de Ni (chlorure, nitrate, sulfate).

Il existe de nombreux composés du nickel inorganique complexé au chlore (chlorure de nickel), au soufre (sulfate de nickel, sulfure, disulfure...) et à l'oxygène (oxyde, hydroxyde et carbonate de nickel) dont la solubilité varie notablement selon la spéciation (cf. exemples dans le tableau 1). Le nickel existe aussi sous des formes organiques comme l'acétate de nickel ou le tétra carbonyle de nickel (phase vapeur qui peut se former à température ambiante par réaction entre le nickel métal et le monoxyde de carbone).

**Tableau 1 : Solubilité des composés de nickel dans l'eau (mg/L) (rapport INERIS)**

Nickel	Ni	Insoluble
Tétra carbonyle de nickel	Ni(CO) <sub>4</sub>	1,8.10 <sup>2</sup> à 10°C
Acétate de nickel	Ni(CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	1,7.10 <sup>5</sup> à 20°C
Chlorure de nickel	NiCl <sub>2</sub>	6,4.10 <sup>5</sup> à 20°C
Nitrate de nickel	Ni(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	9,9.10 <sup>5</sup> à 25°C
Sulfate de nickel	NiSO <sub>4</sub>	4,0.10 <sup>5</sup> à 25°C
Disulfure de trinickel (sous-sulfure de nickel)	Ni <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	5,2.10 <sup>2</sup> à 37°C

### 4-2 Le nickel dans l'environnement

Le transport atmosphérique et la distribution des particules de nickel dans les différents compartiments environnementaux dépendent étroitement de la taille des particules émises et des conditions météorologiques. Le nickel déposé sur les sols peut être lixivié par la pluie.

Dans les sols, le nickel est adsorbé à la surface d'oxydes amorphes de fer, d'aluminium ou de manganèse et dans une moindre mesure à la surface de minéraux argileux<sup>2</sup>. Le nickel adsorbé sur les sédiments et les particules du sol est immobile, mais dans les sols acides, le nickel est plus mobile et peut contaminer les eaux souterraines. Si le pH est le principal paramètre influençant la mobilisation du nickel dans les sols, il faut également tenir compte d'autres paramètres physico-chimiques, comme la concentration en sulfates ou en cations tels que  $\text{Ca}^{2+}$  ou  $\text{Mg}^{2+}$ , la surface spécifique<sup>3</sup> des oxydes de fer présents dans le sol... (ATSDR, 2005).

### 4-3 Le transfert sol-plante

Lors d'un rejet atmosphérique de nickel, les plantes peuvent être contaminées par deux voies : i) l'absorption foliaire après dépôt sur les feuilles et ii) l'absorption racinaire de la fraction du nickel déposée sur le sol. L'importance de l'absorption foliaire dépend de l'interception par les organes aériens (effet de l'architecture et de la surface foliaire) et de la spéciation du nickel déposé qui conditionnent l'entrée directe de l'élément dans le végétal (Fismes *et al.*, 2005). Le transfert aux racines est conditionné par les processus biologiques et physico-chimiques du sol qui déterminent le partage du nickel entre la phase solide et la solution du sol. Ces processus dépendent de multiples facteurs comme le pH, le potentiel redox, la teneur en matière organique, la composition minérale (argiles, oxydes, carbonates) et fixent la concentration du métal dans la solution du sol.

Deux facteurs contrôlent principalement la disponibilité du nickel, d'une part, le pH et, d'autre part, le potentiel redox (Eh). L'étude d'une gamme de sols calcimagnésiques de Lorraine, dont certains présentent une teneur en nickel total supérieure à 200 mg/kg, a montré que la disponibilité du nickel décroît fortement alors que le pH des sols s'accroît, du moins jusqu'à pH 7, la disponibilité restant inchangée au-delà de cette valeur. Par contre, aucune corrélation significative n'a pu être établie entre le nickel total et le nickel extractible, de sorte que la mesure du nickel total dans le sol ne renseigne pas sur le risque de transfert. En ce qui concerne le potentiel redox, des conditions réductrices favorisent la mise en solution du nickel associé aux oxydes de fer. La disponibilité est en effet plus élevée en zone hydromorphe qu'en milieu très aéré comme cela est observé dans les sols ultramafiques<sup>4</sup> (Echevarria *et al.*, 2006).

C'est à partir de la solution du sol que les racines des plantes prélèvent le nickel. Le transfert sol-racine du nickel, comme pour la plupart des éléments, est le résultat d'une demande (la capacité d'absorption racinaire) face à une offre (la capacité de l'élément à passer en solution). La (phyto)disponibilité du nickel (quantité de métal dans le sol qui peut être absorbée par les racines) est généralement décrite par trois paramètres : l'intensité ou activité de l'élément en solution, la quantité de l'élément en phase solide susceptible d'être transférée à la solution pendant la durée de la vie de la plante (quantité disponible) et la capacité du sol à maintenir une intensité constante (analogue à un pouvoir tampon).

Ces trois paramètres sont mesurés à l'aide de la méthode des cinétiques d'échange isotopique (Echevarria *et al.*, 1998). La quantité de nickel phytodisponible déterminée par la méthode d'échange isotopique est corrélée à celle extraite par le DTPA (diéthylène-triamine-pentaacétate) (Echevarria *et al.*, 2006) de sorte que l'extraction par le DTPA est utilisée en routine pour caractériser la disponibilité du métal pour un grand nombre de sols, et ainsi estimer le risque de transfert vers la plante.

Le nickel est un élément essentiel pour les végétaux supérieurs (Eskew DL *et al.*, 1983). Certaines espèces végétales sont connues pour accumuler fortement le nickel (*Thlaspi caerulescens*, *Alyssum murale*, *Stackhousia tryonii*) et sont utilisées en phytoremédiation de sols pollués. Pour les autres végétaux, l'excès de nickel peut induire une toxicité (exemples ci-dessous).

<sup>2</sup>Phyllosilicates comme la bentonite, la biotite, la kaolinite...

<sup>3</sup>Surface par unité de masse

<sup>4</sup>Magmatique ; le manteau terrestre est considéré comme étant composé de roches ultramafiques.

Les feuilles de plants de blé, exposées à 100 µM de sulfate de nickel en cultures hydroponiques, l'accumulent fortement et très rapidement (Gajewska E *et al.*, 2007) : les teneurs dans les feuilles sont de 86 mg de nickel/kg de matière sèche au bout de trois jours et de 127 mg/kg de matière sèche après 9 jours d'exposition. Les symptômes de toxicité sont principalement de la chlorose et de la nécrose. Des concentrations en nickel dans les parties comestibles de végétaux cultivés sur sols pollués et les facteurs de bioconcentration correspondant, ont été déterminés (INERIS, 2006, cf. Tableau 2). Les niveaux de concentrations dans le végétal sont très dépendants de la nature de la plante cultivée. Les facteurs de bioconcentration, en revanche, varient peu entre les végétaux.

**Tableau 2 : Exemples de teneurs en nickel dans les végétaux cultivés sur sols pollués**

	[Ni] dans le végétal en µg/kg matière sèche	Facteur de bioconcentration, en poids sec
<b>Sols et jardins fortement pollués en Ni (48 à 58 mg/kg matière sèche)</b>		
Prune	37	0.0006 à 0.0008
Groseille à maquereaux	47	0.0008 à 0.0010
Pomme de terre avec peau	63	0.001
Cassis + groseille rouge	67	0.0012 à 0.0014
Poire	70	0.0012 à 0.0015
Pomme de terre épluchée	73	0.001
Mure	75	0.0013 à 0.0016
Radis	76	0.002
Laitue	86	0.002
Sureau	113	0.0019 à 0.0024
Carotte épluchée	200	0.004
Carotte avec peau	245	0.005
Haricot vert	484	0.010
<b>Autres données sur sols pollués</b>		
Tomate (sol à 32 mg/kg matière sèche)	60	0.002
Griotte (sol à 38 mg/kg matière sèche)	700	0.016 à 0.021
Griotte (sol à 85 mg/kg matière sèche)	800	0.008 à 0.011
Fraise (sol à 380 mg/kg matière sèche)	900	0.002 à 0.003
Mûre (sol à 32 mg/kg matière sèche)	1100	0.029 à 0.040
Cerise (sol à 370 mg/kg matière sèche)	1200	0.003 à 0.004
Mûre (sol à 90 mg/kg matière sèche)	1400	0.013 à 0.018

Outre la mesure directe sur le sol, la détermination de la disponibilité du nickel peut être effectuée en mesurant le coefficient réel de transfert (CRT) qui représente le coefficient réel d'utilisation (paramètre employé en agronomie pour caractériser la valeur des engrais). Le CRT a été établi pour le cadmium apporté sous forme de chlorure et de boues d'épuration et pour le zinc apporté sous forme de chlorure et de boues industrielles (Wu *et al.*, 1989 ; Morel *et al.*, résultats personnels (Jean-Louis.Morel@ensaia.inpl-nancy.fr)). Dans tous les cas, le coefficient de transfert est inférieur à 1% ; ainsi, 99% du métal incorporé dans le sol n'est pas transférable compte tenu de la transformation en formes chimiques moins assimilables au décours du temps. En l'absence de données pertinentes sur le nickel, un coefficient de transfert (CT) de 5% a été retenu pour le nickel.

## 5 TOXICITE DES SELS DE NICKEL PAR VOIE ORALE

### 5-1 Toxicocinétique : absorption, distribution, métabolisme et élimination

- Chez l'animal, l'absorption digestive du nickel est directement corrélée à la solubilité des composés, les plus solubles étant les mieux absorbés. Chez le rat, le pourcentage de nickel absorbé après gavage unique (10 mg de nickel en solution saline) est de 0,01% pour le monoxyde de nickel, 0,09% pour le nickel métallique, 0,47% pour le sulfure de nickel, 9,8% pour

le chlorure de nickel, 11,12% pour le sulfate de nickel et 33,8% pour le nitrate de nickel (Ishimatsu *et al.*, 1995).

- Chez l'homme, l'étude sur huit volontaires sains (Sunderman *et al.*, 1989), a montré que le pourcentage de nickel absorbé varie considérablement selon que le sulfate de nickel est administré dans de l'eau de boisson après une période de jeûne ( $27 \pm 17\%$ ) ou dans la nourriture ( $0,7\% \pm 0,4\%$ ). La biodisponibilité du nickel varie également selon le type d'alimentation (ATSDR 1997 ; Christensen et Lagesson, 1981), la plénitude gastrique et le péristaltisme intestinal (Oester-Jorgensen *et al.*, 1990 ; Nielsen *et al.*, 1999).

- Après absorption orale, le nickel se distribue largement dans les tissus où il ne s'accumule pas de manière significative, les plus fortes concentrations étant retrouvées dans le rein (Ishimatsu *et al.*, 1995 ; Dieter *et al.*, 1988), puis dans le poumon, le cœur, le cerveau, la rate et le pancréas (Rezuke *et al.*, 1987 ; Ambrose *et al.*, 1976). Le nickel traverse la barrière foeto-placentaire et s'accumule dans les tissus du fœtus (Jasim et Tjalve, 1986 ; Schroeder *et al.*, 1964).

- Dans le sérum, le nickel est lié à l'albumine et à la L-histidine. Une faible fraction est liée aux acides aminés (cystéine et histidine).

- L'entrée du nickel dans les cellules interfère avec les voies impliquées dans l'homéostasie du fer (compétition avec la transferrine, le DMT 1, Sun *et al.*, 1999 ; Chen *et al.*, 2005). L'apport en fer peut donc limiter l'absorption cellulaire du nickel (Talkvist *et al.*, 2003) et à l'inverse, le nickel peut altérer la régulation de l'homéostasie du fer en bloquant la traduction d'ARN messagers codant pour la ferritine (Chen *et al.*, 2005).

- L'excrétion du nickel dépend de l'origine de l'exposition ; ainsi, 4 jours après une exposition au nickel par l'eau de boisson (chlorure de nickel), 1/4 de la dose administrée non absorbée est excrétée dans les urines et 3/4 dans les fèces ; après une exposition alimentaire via les aliments « solides », seulement 2% sont excrétés par voie urinaire, le reste étant excrété par les fèces (Onkelinx *et al.*, 1973).

La demi-vie chez l'animal est de 48 à 72 heures (Onkelinx *et al.*, 1973). Chez l'homme, la demi-vie plasmatique est de l'ordre de 20 à 34 heures ; la plus forte concentration plasmatique est mesurée après 1 h 30 à 3 h post-exposition alimentaire (Tossavainen *et al.*, 1980 ; Nielsen *et al.*, 1999). Chez des travailleurs exposés à de l'eau de boisson contaminée par du sulfate et du chlorure de nickel, la demi-vie plasmatique du nickel a été de 60 h (Sunderman *et al.*, 1988).

## 5-2 Toxicité aiguë

▪ Chez l'animal, les composés solubles du nickel apparaissent plus toxiques que les composés peu solubles après exposition orale aiguë. Les principaux signes observés incluent :

- des troubles rénaux (rat, souris et chien) ;
- des effets cardiovasculaires, gastro-intestinaux, hématologiques et hépatiques (rat) ;
- une atteinte pulmonaire (chien et rat) ;
- des troubles neurologiques, à type de léthargie, ataxie, prostration (rat).

Après administration orale unique, les DL50 s'échelonnent de 39 à 141 mg/kg de poids corporel chez le rat et la souris pour l'acétate de nickel et le sulfate de nickel (ATSDR, 2005). La DL50 de l'oxyde de nickel ou du disulfure de trinickel (sous sulfure de nickel) est supérieure à 3600 mg/kg de poids corporel chez le rat.

▪ Chez l'homme,

- un cas de décès d'un enfant de 2 ans et demi a été rapporté après une absorption de **cristaux de sulfate de nickel** estimée à **250 mg/kg** (Dalrup *et al.*, 1983).

- une intoxication par le nickel a été décrite chez 23 insuffisants rénaux dialysés, suite à une contamination du liquide de dialyse par 250 µg de nickel/L, comportant des nausées, une



asthénie, des vomissements, des céphalées, et des palpitations, avec une réversibilité totale des troubles après 3 à 13 heures (Webster *et al.*, 1980).

- chez 35 salariés ayant consommé accidentellement l'eau d'une fontaine contaminée par du **sulfate de nickel**, du **chlorure de nickel** (1,63 g/L) et de l'acide borique (ingestion estimée entre 0,5 g et 2,5 g, soit **7,1 à 35,7 mg/kg**), 20 individus ont présenté des symptômes pendant quelques heures jusqu'à deux jours (nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées, céphalées, vertiges) et 10 ont été hospitalisés (3 présentant une augmentation transitoire de la bilirubine sérique, de l'albumine urinaire et de l'hématocrite). En dépit de la contamination concomitante par l'acide borique (68 mg/L), les auteurs considèrent que le nickel est la cause principale des troubles observés (Sunderman *et al.*, 1988).

- Un certain nombre d'études ont également démontré des effets dermiques chez les populations sensibilisés suite à l'ingestion de nickel. Certaines études indiquent notamment que l'ingestion de nickel peut aggraver un eczéma sans pour autant pouvoir formellement définir un seuil de déclenchement (Haber *et al.*, 2000).

**Dans les quelques cas publiés, les doses ingérées associées à des effets toxiques aigus chez l'homme (hors manifestations allergiques) étaient très élevées, au-delà de 7 mg/kg p.c.**

### 5-3 Toxicité à moyen et long terme

Les données obtenues chez l'animal montrent que le rein est le principal organe cible après exposition au nickel par voie orale.

- Chez le rat Wistar (20/sexe), l'administration de 100 ppm (100 mg/L) de **sulfate nickel dans l'eau** de boisson pendant 6 mois (apport estimé en nickel de **6,9 mg/kg/j pour les mâles et 7,6 mg/kg/j pour les femelles**), entraîne une augmentation de l'albuminurie, uniquement significative chez les femelles, et une augmentation du poids des reins dans les 2 sexes. Les taux urinaires de  $\beta_2$  microglobuline ou des protéines totales n'étaient pas modifiés (Vyskocil *et al.*, 1994).

- Chez la souris B6C3F1, l'administration de **sulfate de nickel dans l'eau** de boisson entraîne une **atteinte tubulaire rénale mineure** dans les lots traités par **108 ou 150 mg Ni/kg/j**, mais aucun effet à 44 mg Ni/kg/j. L'examen histopathologique indique une **perte de cellules au niveau des tubules rénaux** dans les lots recevant 108 et 150 mg Ni/kg/j. Cependant, une réduction de la consommation hydrique dans les lots fortement exposés peut expliquer l'atteinte rénale (Dieter *et al.*, 1988).

- Chez le rat albinos mâle (10 rats), l'administration de 225 mg/L de **chlorure de nickel** dans l'eau de boisson pendant 4 mois, soit environ **32 mg/kg pc/j**, entraîne une **diminution du poids corporel**, des taux de sériques lipides et de cholestérol, de la calciurie et de la diurèse. Les effets sont considérés comme consécutifs à la diminution du poids et de la consommation d'eau (Clary *et al.*, 1975).

- Chez le rat (25/sexe/lot), l'administration de **sulfate de nickel hexa hydraté** dans le régime [**0, 5, 50 et 125 mg/kg pc/j**] pendant deux ans, entraîne une **diminution significative du poids corporel** à 125 mg/kg pour les deux sexes (dose maximale tolérable atteinte), mais aussi à 50 mg/kg pour les femelles. Une augmentation significative du poids relatif du cœur et une diminution du poids relatif du foie sont notées à 50 et 125 mg. Aucun effet n'est constaté à 5 mg/kg. Cependant, ces données sont difficilement interprétables du fait de la faible survie des témoins (mortalité 44/50) et de la forte mortalité des lots exposés (Ambrose *et al.*, 1976). Cette publication rapporte également les résultats de l'exposition de chiens recevant **0, 2,5, 25 et 63 mg/kg de sulfate de nickel dans le régime avec** uniquement une **diminution du gain de poids corporel** à la plus forte concentration testée.

- Chez le rat CD (30/sexe/lot), l'administration par gavage de **0, 5, 35 et 100 mg chlorure de nickel/kg/j** dans l'eau de boisson pendant 91 jours, entraîne une mortalité de 100% à la plus

forte dose, une diminution du poids corporel et de la consommation de nourriture des mâles recevant 35 et 100 mg Ni/kg/j, et une diminution **poids corporel sans atteinte de la** consommation en nourriture chez les femelles recevant 35 et 100 mg Ni/kg/j. Des signes cliniques (léthargie, ataxie, respiration irrégulière, hypothermie, salivation, décoloration des extrémités) ont été principalement observés dans le lot le plus fortement exposé et à moindre intensité dans le lot recevant 35 mg/kg/j. Aucun signe clinique n'est relevé à 5 mg/kg/j. Une diminution du poids des reins (2 sexes), du foie et de la rate (mâles) est observée à 35 mg/kg/j (American Biogenics Corporation, 1988).

#### 5-4 Effets sur la reproduction et le développement

- Chez l'animal, plusieurs études sur des souris et/ou rats exposés par voie orale (gavage ou ingestion d'eau de boisson) à différentes formes de nickel mettent en évidence des effets sur les portées, notamment une surmortalité et une réduction de la taille et du poids corporel des nouveaux nés (SLI, 2000 ; Ambrose *et al.*, 1976). Chez le rat, l'exposition orale au chlorure de nickel dans l'eau de boisson pendant 11 semaines avant l'accouplement et jusqu'à la fin de la période d'allaitement, induit une augmentation de la mortalité fœtale (Smith *et al.*, 1993). Par ailleurs, une diminution significative de la mobilité des spermatozoïdes a également été rapportée dans plusieurs études (IARC, 1997 ; Yokoi *et al.*, 2003 ; ATSDR, 2005).

- Chez l'homme, il n'existe toutefois aucune donnée quant à un effet potentiel sur la reproduction ou le développement des composés du nickel par voie orale.

Les sels de nickel inorganiques ne sont pas classés reprotoxiques par l'Union européenne. Pour mémoire, seul le tétracarbonyle de nickel est classé reprotoxique de catégorie 2 (JOCE, 1998), phrase de risque 61 (risque pendant la grossesse d'effets néfastes chez l'enfant).

**Les études disponibles chez l'animal suggèrent que l'exposition aux sels solubles de nickel entraîne des effets rénaux et augmente la mortalité néonatale. Le rein constitue le principal organe cible chez l'animal.**

#### 5-5 Mutagenèse et cancérogenèse

Les données de la littérature sur la mutagenèse chromosomique (micronoyaux et aberrations chromosomiques), après exposition *in vivo* à des composés du nickel solubles dans l'eau, sont contradictoires avec un nombre équivalent de résultats positifs et négatifs ou équivoques.

Les études récentes menées chez le rat exposé recevant par gavage 125, 250 et 500 mg/kg/jour de sulfate de nickel durant trois jours consécutifs (DL50 estimée à 650 mg/kg/jour) sont conformes aux lignes directrices de l'OCDE (Guideline 474) et ne mettent pas en évidence d'augmentation significative des micronoyaux dans les érythrocytes, quelle que soit la dose d'exposition (Oller *et al.*, 2007): **le nickel soluble administré par voie orale ne serait donc pas clastogène.**

Sur la base d'études *in vivo* (rats exposés oralement ou par voie intra-veineuse à des sels de nickel) pour lesquelles des mutations sur cellules somatiques ont été observées (test d'aberrations chromosomiques, Guideline OCDE TG 475), le groupe de travail sur la classification et l'étiquetage de la Commission Européenne recommande de classer le sulfure, le disulfure de trinickel (sous-sulfure), le dioxyde, le sulfate, le carbonate, le dichlorure et le dinitrate de nickel comme substances mutagènes de catégorie 3 (phrase de risque R68 : possibilité d'effets irréversibles). Cependant actuellement, **aucun sel de nickel n'est classé mutagène dans le cadre de la Directive 67/548/CE.**

Les quelques études expérimentales par voie orale (Ambrose *et al.*, 1976 ; OMS, 2005 ; Haber *et al.*, 2000) ne démontrent pas la cancérogénicité des composés solubles du nickel.

Dans une étude récente chez le rat, l'administration par gavage quotidien de 10, 30 et 50 mg/kg de sulfate de nickel pendant 2 ans, a conduit à une diminution significative du poids corporel et à une augmentation de la mortalité notamment des femelles (environ 50% à la plus forte dose) ; les survivants ont été assez nombreux pour permettre une interprétation statistique conforme aux

recommandations de l'OCDE. Hormis l'augmentation significative de l'incidence des kérato-acanthomes (tumeur bénigne) dans le groupe exposé à 10 mg/kg pc/j, aucune augmentation dose dépendante de tumeurs n'a été constatée (Heim *et al.*, 2007).

Considérant les données épidémiologiques disponibles après exposition au nickel par inhalation, le CIRC a classé l'ensemble des composés du nickel dans la catégorie 1 (cancérogène avéré pour l'homme ; révision du classement en novembre 1997), indiquant qu'ils pouvaient générer des ions nickel dans l'organisme. Le nickel métallique est classé dans le groupe 2B (probablement cancérogène pour l'homme).

Le disulfure de trinickel (sous-sulfure de nickel) et les poussières de raffinerie de nickel sont également classées dans le groupe A (substances cancérogènes pour l'homme) par l'US EPA et les sels de nickel sont classés cancérogène de type 1 par l'union européenne.

En dépit de sa classification dans la catégorie 1 (cancérogène avéré pour l'homme), les seuls effets cancérogènes du nickel ont été observés après une exposition par inhalation. **Aucune exposition animale par voie orale ne démontre de pouvoir cancérogène du nickel.** Aucun composé du nickel n'est actuellement classé comme mutagène.

## 5-6 Valeurs Toxicologiques de Référence

**Tableau 3 : VTR proposées pour le nickel par les différents organismes internationaux**

Source	VTR	Valeur	Etude	Population	Effet
AESA (2005) <sup>1</sup>	Données insuffisantes	Non définie			
OMS (2005)	DJT dose journalière tolérable	22 µg/kg p.c./j	SLI, 2000 EU, 2004	Deux générations - Rats	Reprotoxicité et tératogénèse
	DJT dose journalière tolérable	12 µg/kg p.c./j	Nielsen <i>et al.</i> , 1999	Hommes sensibilisés	eczéma
ATSDR (2003) <sup>2</sup>	MRL maximal risk level	Non définie			
RIVM (2001)		50 µg/kg p.c./j	1976 Ambrose <i>et al.</i>	Rats	Diminution de la masse corporelle et de la masse d'organe
OEHHA (2000)	DJT dose journalière tolérable	50 µg/kg p.c./j	1976 Ambrose <i>et al.</i>	Rats	Diminution de la masse corporelle et de la masse d'organe
EPA (1996)	RfD reference dose	20 µg/kg/j	1976 Ambrose <i>et al.</i>	Rats	Diminution de la masse corporelle et de la masse d'organe
Santé Canada (1993)		50 µg/kg p.c./j	1976 Ambrose <i>et al.</i>	Rats	Diminution de la masse corporelle et de la masse d'organe

<sup>1</sup>L'AESA, dans son avis du 25 janvier 2005<sup>5</sup> estimait que l'absence de données adéquates ne permet pas d'établir une limite de sécurité pour l'apport alimentaire en nickel. <sup>2</sup>Aucun MRL (maximal risk level) n'a été défini pour le nickel en raison de l'absence de dose avec effet observé et sans effet observé clairement identifiés.

- **L'OMS (1996)** avait retenu une VTR de **5 µg/kg/jour** en se fondant sur l'étude d'Ambrose *et al.* (1976) menée sur des rats recevant 0 - 5 - 50 ou 125 mg de sulfate de nickel/kg/jour dans le régime pendant 2 ans ; cette étude montrait une modification du poids relatif des organes par rapport au poids corporel avec une NOAEL à 5 mg/kg p.c./j. La VTR avait été obtenue en appliquant un facteur de sécurité de 100 pour les variations inter et intra espèces et un facteur

<sup>5</sup> Avis du groupe scientifique sur les produits diététiques, la nutrition et les allergies à la demande de la Commission relative à la dose maximale tolérable de nickel, adopté le 25 janvier 2005, (demande N° EFSA-Q-2003-018).



supplémentaire de 10 pour compenser l'absence d'études sur les effets sur la reproduction et sur la cancérogenèse par voie orale. **En 2005**, l'**OMS** retient une nouvelle VTR de **22 µg/kg/jour** établie sur la base d'une étude sur deux générations de rats menée par le Springborn Laboratories, Inc. (SLI, 2000), dans laquelle une NOAEL de 2,2 mg de nickel /kg/jour pour l'ensemble des effets observés est établie, tant chez les adultes que dans les portées. Un facteur de sécurité de 100 est appliqué pour rendre compte des variations inter et intra espèces.

Cependant, l'OMS souligne que cette VTR n'est pas suffisamment protectrice pour les individus sensibilisés au nickel, chez lesquels l'exposition au nickel par voie orale peut induire un eczéma. Ainsi, en se fondant sur l'étude de Nielsen *et al.* (1999), qui met en évidence un eczéma chez les personnes sensibilisées au nickel après administration à jeun (12 heures avant ingestion et 4 heures au delà) d'une dose unique de 12 µg/kg via l'eau de boisson, l'OMS retient une **DJT de 12 µg/kg/jour**, sans appliquer de facteur de sécurité puisque l'étude porte sur la population la plus sensible.

- L'**US EPA** propose une valeur toxicologique de référence de **20 µg/kg/jour** après exposition par voie orale aux sels solubles du nickel (**VTR révisée en 1996**) en se basant sur l'étude d'Ambrose *et al.* (1976). Un facteur d'incertitude de 300 a été appliqué (100 pour les variations inter et intra espèces ; facteur 3 d'incertitude supplémentaire afin de tenir compte des incohérences dans l'étude des effets sur la reproduction).

- L'**OEHHA** (2000) et le **RIVM** (Baars *et al.*, 2001) proposent une TDI (« tolerable daily intake ») de **50 µg/kg pc/j** pour l'exposition chronique par voie orale au nickel et ses composés. Cette valeur repose sur la même étude que l'US EPA sans cependant appliquer un facteur d'incertitude de 3.

- **Santé Canada** (1993) propose une dose orale journalière admissible de 1,3 µg/kg pc/j pour le chlorure de nickel en se basant sur les données de l'étude menée chez le rat femelles Long-Evans recevant 0-1,3-8 et 31,6 mg/kg pc /j de chlorure de nickel dans l'eau de boisson pendant 11 semaines et jusqu'à la fin de la lactation (Smith *et al.*, 1993). Une LOAEL de 1,3 mg/kg pc/j est calculée puis extrapolée à une NOAEL en appliquant respectivement un facteur de sécurité de 10, puis un facteur de 100. Le choix de cette étude est critiqué par l'US EPA compte tenu des effets clairement dose dépendants.

Pour le **sulfate de nickel**, Santé Canada (1993) propose une **DJA de 50 µg/kg pc/j** suivant le même raisonnement que le RIVM et l'OEHHA.

L'étude récente de Heim *et al.* (2007) indique que la dose maximale tolérée n'induisant pas d'excès de mortalité chez le rat serait de 50 mg/kg/jour. Une NOAEL de 10 mg/kg/jour et une LOAEL de 30 mg/kg p.c./jour (l'effet observé étant une diminution du poids corporel) ont été identifiées. Ces données ne conduiront pas à une révision des VTR proposées préalablement.

**Au vu de l'ensemble de ces données, le CES « contaminant » retient la dose de 22 µg de nickel/kg p.c./jour proposée par l'OMS comme dose de référence pour la population générale. Cette dose de référence est exprimée sous la forme d'une dose journalière tolérable (DJT). La DJT retenue prend en compte les données animales les plus récentes et inclue les effets non spécifiques sur la reproduction (surmortalité, réduction de poids...). Il est cependant recommandé d'informer les populations sensibilisées au nickel des effets possibles d'une exposition par voie orale (eczéma).**

## 6- APPORT DU NICKEL PAR L'ALIMENTATION ET L'EAU DE BOISSON

### Apport par l'eau de boisson :

Le rapport Afssa (saisine n°2004-SA-0068) sur l'évaluation des risques sanitaires liés au dépassement de la limite de qualité du nickel dans les eaux destinées à la consommation humaine fait état des données disponibles dans la base SISE-EAUX. Parmi les valeurs enregistrées au robinet de l'utilisateur, plus de 98% sont inférieures à la limite de qualité de 20 µg/L; et parmi les valeurs supérieures à la limite de qualité, environ 30% sont supérieures à 50 µg/L. Au niveau des points de captage, plus de 99% ont des teneurs inférieures à la limite de qualité.

	Références réglementaires	Valeur seuil (µg/L)
France	Décret n° 2001 – 1220	20
UE	Directive 98/83/CE	20
OMS	Valeur guide 2004	20
	Valeur guide 2005	70

Dans le rapport AFSSA (2004), l'évaluation de la part d'**exposition par l'eau de boisson a été estimée à 3% de la VTR OMS** (22 µg/kg p.c/jour pour la population générale) **si la concentration dans l'eau ne dépasse pas 20 µg/L**, et à 11% si elle approche 70 µg/L.

#### Apport par les aliments

**En France, l'apport journalier de nickel par l'alimentation dans la population générale a été estimé entre 90 µg/j en moyenne et 160 µg/j chez les forts consommateurs (P95)** (Leblanc *et al.*, 2005). Cet apport journalier est du même ordre de grandeur que les apports relevés dans la littérature scientifique internationale (168 µg de Ni/j aux USA, 150 µg de Ni/j au Danemark, 73 à 142 en Suisse, 110 à 230 µg de Ni/j en Europe ; ATSDR, 2005 ; Apports nutritionnels conseillés, Afssa, 3<sup>ième</sup> édition, 2001). Le nickel est retrouvé présent majoritairement dans les fruits secs et graines oléagineuses, le chocolat et les céréales petit déjeuner à une teneur moyenne, respectivement de 1,15 - 0,63 et 0,55 mg/kg ; les autres groupes présentent des niveaux inférieurs à 0,5 mg/kg (cf. tableau 4). Ces concentrations moyennes par groupe d'aliments peuvent être considérées comme des valeurs usuelles (bruit de fond en l'absence de source de pollution à proximité).

Pour la population française, les apports estimés (moyenne-P95) **représentent donc une fraction de l'ordre de 10 à 20% de la VTR OMS** (22 µg/kg p.c/jour pour la population générale).

#### Tableau 4 : Concentration moyenne en Ni des aliments « tels que consommés » (Leblanc *et al.*, 2005)

Groupe d'aliment	Nombre d'échantillons	Concentration moyenne en Ni (mg/kg poids frais)
Fruits secs et graines oléagineuses	22	1,15
Chocolat	4	0,63
Céréales petit déjeuner	10	0,55
Légumes secs	16	0,33
Légumes (hors pdt)	198	0,08
Pommes de terre	26	0,07
Fruits	79	0,03

## 7- CONCLUSIONS

En conclusion :

- Le rejet accidentel de nickel d'origine industrielle dans l'atmosphère peut entraîner la contamination directe des plantes par dépôt sur les feuilles et les fruits.
- La fraction déposée sur le sol est soumise à des modifications physico-chimiques qui réduisent le transfert dans la plante. Le pH étant le principal facteur qui contrôle la disponibilité du nickel, il est nécessaire de s'assurer que le sol présente un pH supérieur à 7 ou dans la négative d'envisager un chaulage. Le rejet sur des sols de pH acide constitue une condition favorable au transfert dans les végétaux par voie racinaire.

Il est toutefois extrêmement difficile de donner un avis précis permettant d'évaluer le risque lié à la consommation humaine de végétaux cultivés en plein air au moment de l'accident en l'absence d'informations sur :

1. la nature du nickel rejeté au moment de l'incident
  2. la quantité de nickel émise dans l'environnement
  3. la contamination préalable éventuelle des sols
  4. les caractéristiques physico-chimiques (pH) des sols
  5. les niveaux de contamination des fruits et légumes (4 à 5 échantillons par type de fruit ou de légume et par production)
- Compte tenu des différences notables de métabolisme et de toxicité des différentes formes physico-chimiques du nickel chez les animaux et l'homme, la recherche de la nature du nickel est une priorité dans de telles situations,
  - L'estimation des quantités réellement rejetées au moment de l'incident aurait permis d'estimer le transfert aux plantes.

Ainsi, l'exemple d'un rejet de 100 kg de nickel sur une surface de 100 ha (environ 1 km de diamètre), soit un apport de 1 kg par ha, a été retenu pour effectuer les premières simulations. En admettant que l'incorporation par le labour concerne 0,20 m de profondeur, l'accroissement de la concentration du nickel dans le sol (densité apparente 1,5) serait de 0,3 mg/kg de terre. Un tel accroissement apparaît négligeable devant la quantité moyenne présente dans le sol (de l'ordre de 25 mg/kg). En maximalisant le coefficient de transfert à 5%, le transfert de nickel à la plante serait de 50 g. Dans l'éventualité où la totalité du nickel passerait dans la plante, par exemple dans des grains de blé (cas improbable dans la mesure où la majeure partie reste associée aux racines), seulement 10% serait transféré aux parties aériennes, soit 5 g. En considérant une récolte de 5 tonnes par ha, l'accroissement de nickel dans les grains serait inférieur à 10 µg par kg de grain récolté. Un tel scénario maximalise le risque d'un cas d'émission ponctuelle. Il permet de vérifier que le risque de dépassement de la valeur limite réglementaire serait négligeable pour les hypothèses émises.

Concernant le risque associé à la consommation des fruits et légumes cultivés à proximité de l'incident, considérant que :

- Les quelques concentrations mesurées dans les fruits parvenus à maturité quelques mois après l'incident indiquaient des teneurs en nickel inférieures à 250 µg/kg de poids frais dans les pommes et les raisins et égales à 330 µg/kg de poids frais dans le laurier ;
- Pour la population générale, l'exposition totale (toutes sources d'aliments confondues) est estimée entre 90 µg Ni/personne /jour en moyenne et 160 µg Ni/personne /jour pour les plus forts consommateurs (P95).

Il a été estimé, dans l'hypothèse de populations consommant uniquement les fruits et légumes cultivés à proximité de l'incident (scénario maximaliste d'autoconsommation de fruits et légumes contaminés à hauteur de 300 µg/kg de poids frais), que l'exposition potentielle des plus forts consommateurs (P95) serait de 7,2 µg Ni/kg p.c./jour chez les enfants de 3 à 14 ans et de 4,6 µg Ni/kg p.c./jour chez les adultes.

Ces niveaux d'exposition calculés sont très en dessous de la DJT de 22 µg de nickel/kg p.c./jour (<35%).

La surexposition ponctuelle au Ni via la consommation de fruits et légumes consécutive à cet incident n'est donc pas de nature à induire un risque pour la santé du consommateur.

Il est cependant recommandé d'informer la population sensibilisée au nickel des risques potentiels d'une exposition par voie orale ou cutanée (eczéma).

Enfin, il est à noter que le présent avis porte sur le risque pour la santé du consommateur humain mais ne se prononce pas sur le risque potentiel pour les travailleurs et pour les populations localement exposées par d'autres voies que la voie alimentaire.

## 8- RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Ambrose AM, Larson DS, Borzelleca JR, Hennigar GRJ **1976** Long-term toxicologic assessment of nickel in rats and dogs. *J Food Sci Technol* 13, 181-187

- American Biogenics Corporation (1988) - Ninety day gavage study in albinos rats using nickel. US Environmental Protection Agency, Office of Solid Waste. Research Triangle Institute and American Biogenics Corporation. Final report.
- ATSDR, Toxicological profile for nickel, **2005**
- Baars A.J., Theelen R.M.C., Janssen P.J.C.M., Hesse J.M., van Apeldoorn M.E., Meijerink M.C.M., Verdam L. and Zeilmaker M.J. (2001) - Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels. RIVM, Rijksinstituut voor volksgezondheid en milieu. Report 711 701 025.
- Chen H, Davidson T, Singleton S, Garrick MD, Costa M. Nickel decreases cellular iron level and converts cytosolic aconitase to iron-regulatory protein 1 in A549 cells. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2005 206(3):275-87
- Clary JJ. **1975** Nickel chloride-induced metabolic changes in the rat and guinea pig. *Toxicol Appl Pharmacol.* 31(1):55-65
- Daldrup T, Haarhoff K, Szathmary SC **1983** Fatal nickel sulfate poisoning. *Beitr Gerichtl Med* 41, 141-144
- Dieter MP, Jameson CW, Tucker AN, Luster MI, French JE, Hong HL, Boorman GA. **1988** Evaluation of tissue disposition, myelopoietic, and immunologic responses in mice after long-term exposure to nickel sulfate in the drinking water. *J Toxicol Environ Health.* 24(3):357-72
- Echevarria G, Massoura ST, Sterckeman T, Becquer T, Schwartz C, Morel JL **2006** Assessment and control of the bioavailability of nickel in soils. *Environ Toxicol Chem* 25(3), 643-51
- Echevarria G, Morel JL, Fardeau JC, Leclerc-Cessac E **1998** Assessment of phytoavailability of nickel in soils. *J Environ Qual* 27, 1064-1070
- Eskew DL, Welch RM, Cary EE **1983** Nickel: An Essential Micronutrient for Legumes and Possibly All Higher Plants. *Science* 11; 222(4624), 621-623
- Fismes J, Echevarria G, Morel JL, Leclerc-Cessac E **2005** Uptake and transport of radioactive nickel and cadmium into three vegetables after wet aerial contamination. *J Environ Qual* 34, 1497-1507
- Gajewska E, Skłodowska M **2007** Effect of nickel on ROS content and antioxidative enzyme activities in wheat leaves. *Biomaterials* 20(1), 27-36
- Haber L.T., Diamond G.L., Zhao Q., Erdreich L., Dourson M.L. Hazard identification and dose response of ingested nickel-soluble salts – Regul. Toxicol. Pharmacol., 2000, 31(2-1), 231-241.
- Heim KE, Bates HK, Rush RE, Oller AR **2007** Oral carcinogenicity study with nickel sulfate hexahydrate in Fischer 344 rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 15; 224(2), 126-37
- IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Chromium, Nickel and Welding. Vol. 49, **1997**
- INERIS, Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques, Nickel et ses dérivés, **2006**
- INRS, Fiche toxicologique n°68, **1992**
- Ishimatsu S, Kawamoto T, Matsuno K, Kodama Y. **1995** Distribution of various nickel compounds in rat organs after oral administration. *Biol Trace Elem Res.* 49(1):43-52
- Jasim S, Tjälve H. **1986** Effects of sodium pyridinethione on the uptake and distribution of nickel, cadmium and zinc in pregnant and non-pregnant mice. *Toxicology.* 38(3):327-50

- Jasim S, Tjälve H. **1986** Mobilization of nickel by potassium ethylxanthate in mice: comparison with sodium diethyldithiocarbamate and effect of intravenous versus oral administration. *Toxicol Lett.* 31(3):249-55
- Leblanc J. Ch., Guerin, Noël, L., L. Noël., Th., Calamassi-tran, G., Volatier, J-L., and Verger Ph.,: Dietary exposure estimates of 18 traces elements from the 1<sup>st</sup> French Total Diet Study, *Food additives and contaminants*, Vol. **22**(7), pp. 624-641, (2005).
- Nielsen GD, Søderberg U, Jørgensen PJ, Templeton DM, Rasmussen SN, Andersen KE, Grandjean P. **1999** Absorption and retention of nickel from drinking water in relation to food intake and nickel sensitivity. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1;154(1):67-75
- Nielsen GD, Søderberg U, Jørgensen PJ, Templeton DM, Rasmussen SN, Andersen KE, Grandjean P. **1999** Absorption and retention of nickel from drinking water in relation to food intake and nickel sensitivity. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1;154(1):67-75
- Oller AR, Erexson G **2007** Lack of micronuclei formation in bone marrow of rats after repeated oral exposure to nickel sulfate hexahydrate. *Mutat Res* 10;626(1-2), 102-10
- Onkelinx C, Becker J, Sunderman Jr FW **1973** Comportamental analysis of the metabolism of <sup>63</sup>Ni(II) in rats and rabbits. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 6, 663-676
- Oester-Jorgensen E., Pedersen SA., Larsen ML. The influence of induced hyperglycaemia on gastric emptying rate in healthy humans. *Scand J Clin Lab Invest* 1990, 50: 831-836
- Rapport AFSSA (saisine n°**2004**-SA-0068)
- Rezuke WN, Knight JA, Sunderman FW Jr. **1987** Reference values for nickel concentrations in human tissues and bile. *Am J Ind Med.* 11(4):419-26
- Schroeder HA, Balassa JJ, Vinton WH Jr. **1964** Chromium, lead, cadmium, nickel and titanium in mice: effect on mortality, tumors and tissue levels. *J Nutr.* 83:239-50
- Smith MK, George EL, Stober JA, Feng HA, Kimmel GL. **1993** Perinatal toxicity associated with nickel chloride exposure. *Environ Res.* 61(2):200-11
- SLI (2000) An oral (gavage) two-generation reproduction toxicity study in Sprague-Dawley rats with nickel sulphate hexahydrate. Prepared by Springborn Laboratories, Inc., Spencerville, OH, for Nickel Producers Environmental Research Association, Durham, NC (Study No. 3472.2).
- Sun H, Li H, Sadler PJ. Transferrin as a metal ion mediator. *Chem Rev.* 1999 99(9):2817-42
- Sunderman FW, Dingle B, Hopfer SM, Swift T **1988** Acute nickel toxicity in electroplating workers who accidentally ingested a solution of nickel sulfate and nickel chloride. *Am J Ind Med* 14, 257-266
- Sunderman FW, Hopfer SM, Sweeney KR, Marcus AH, Most BM, Creason J **1989** Nickel absorption and kinetics in human volunteers. *Proc Soc Exp Biol Med* 191(1), 5-11
- Tallkvist J, Bowlus CL, Lönnerdal B. **2003** Effect of iron treatment on nickel absorption and gene expression of the divalent metal transporter (DMT1) by human intestinal Caco-2 cells. *Pharmacol Toxicol.* 92(3):121-4
- Tossavainen A, Nurminen M, Mutanen P, Tola S. **1980** Application of mathematical modelling for assessing the biological half-times of chromium and nickel in field studies. *Br J Ind Med.* 37(3):285-91
- Vyskocil A, Viau C, Cízková M. **1994** Chronic nephrotoxicity of soluble nickel in rats. *Hum Exp Toxicol.* 13(10):689-93



- Webster JD, Parker TF, Alfrey AC, Smythe WR, Kubo H, Neal G, Hull AR. **1980** Acute nickel intoxication by dialysis. *Ann Intern Med.* 92(5):631-3
- Wu QT, Morel JL, Guckert A **1989** Influence de la forme de l'azote combiné sur le transfert sol-plante du cadmium. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences* 309, 215-220
- Christensen OB, Lagesson V **1981** Nickel concentration of blood and urine after oral administration. *Ann Clin Lab Sci.* 11(2):119-25
- Yokoi K, Uthus EO, Nielsen FH. **2003** Nickel deficiency diminishes sperm quantity and movement in rats. *Biol Trace Elem Res.* 93(1-3):141-54

**La Directrice Générale**

**Pascale BRIAND**