

# Valeurs guides de qualité d'air intérieur

## Le tétrachloroéthylène

- Avis de l'Afsset
- Rapports d'expertise collective



## **AVIS**

### **de l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail**

**Relatif à la proposition de valeurs guides de qualité d'air intérieur pour le tétrachloroéthylène (perchloroéthylène)**

Auto-Saisine Afsset (2004)

---

*L'Afsset a pour mission de contribuer à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement et du travail et d'évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.*

*Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1336-1 du Code de la santé publique).*

---

En zone tempérée, la population passe en moyenne 85 % de son temps dans des environnements clos, principalement dans l'habitat. L'environnement intérieur présente une grande diversité de situations de pollution, avec de nombreux agents physiques et contaminants chimiques ou microbiologiques, liés aux bâtiments, aux équipements, à l'environnement extérieur immédiat et au comportement des occupants.

A l'échelle internationale, l'Organisation mondiale de la santé s'est engagée à publier en 2009 des valeurs guides de qualité de l'air intérieur (Development of WHO Guidelines for Indoor Air Quality – conclusions d'un groupe de travail lors de la conférence du 23 - 24 Octobre 2006).

En France, les résultats du programme « Logement » de l'Observatoire de la Qualité de l'Air Intérieur (OQAI), publiés dans un rapport en novembre 2007, ont permis de dresser un premier état de la qualité de l'air à l'intérieur des logements français. Le rapport décrit des distributions statistiques qui montrent, pour un certain nombre de polluants, la répartition des logements en fonction des concentrations mesurées. Cette première référence sur la qualité de l'air du parc de logements français souligne la nécessité de disposer, au niveau national, de valeurs guides permettant d'asseoir des recommandations, voire d'une réglementation dans ce domaine.

### **Présentation de la question posée**

En raison de l'enjeu sanitaire que présente la qualité de l'air intérieur, l'Afsset s'est auto-saisie en 2004 pour proposer des valeurs guides de qualité de l'air intérieur. Ce travail d'expertise a pour objectif d'apporter aux pouvoirs publics des éléments utiles à la gestion de ce risque. Il répondait à un des objectifs majeurs du Plan National Santé Environnement (PNSE 1) 2004-2008 : « garantir un air et une eau de bonne qualité » et s'inscrit dans la continuité des

conclusions du Grenelle de l'environnement en 2007 et du PNSE 2 qui prévoit notamment plusieurs actions sur la qualité de l'air intérieur.

Les valeurs guides de qualité de l'air intérieur sont exprimées en termes de concentration dans l'air d'un polluant, associées à un temps d'exposition, en dessous desquelles aucun effet sanitaire, aucune nuisance, ou aucun effet indirect important sur la santé n'est en principe attendu au sein de la population générale. Concernant les substances présentes dans l'air intérieur dont les effets sanitaires se manifesteraient sans seuil de dose (généralement des substances cancérigènes génotoxiques), les valeurs guides sont exprimées sous la forme de niveaux de risque correspondant à une probabilité de survenue de la maladie.

## Organisation de l'expertise

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) » avec pour objectif de respecter les points suivants : compétence, indépendance, transparence et traçabilité.

L'Afsset, en collaboration avec le Centre scientifique et technique du bâtiment (CSTB), a mis en place en janvier 2005 un groupe de travail « Valeur guide de qualité de l'air intérieur ». L'Afsset a confié au Comité d'Experts Spécialisés (CES) « Evaluation des risques liés aux milieux aériens » le suivi de l'instruction de cette expertise. Le groupe de travail est constitué de représentants d'organismes et de chercheurs compétents en santé environnementale et en matière d'expertise sur l'air intérieur.

Une hiérarchisation des substances d'intérêt a été réalisée sur la base de travaux d'expertise existants (OQAI – 2003 et INDEX 2005) qui a permis d'établir une liste de polluants prioritaires\* pour lesquels il est possible et pertinent, en l'état actuel des connaissances, d'élaborer des VGAI françaises. Le groupe de travail a élaboré une méthode de choix de valeurs guide de qualité d'air intérieur (VGAI) (rapport Afsset « Document cadre et éléments méthodologiques » publié en juillet 2007).

La démarche adoptée par le groupe de travail a été suivie pour proposer les VGAI pour le tétrachloroéthylène. Celle-ci se décompose en trois étapes :

- 1<sup>ère</sup> étape : analyse des données sur la toxicité du tétrachloroéthylène chez l'homme et l'animal ;
- 2<sup>ème</sup> étape : recueil des différentes valeurs guides et valeurs toxicologiques de référence (VTR) publiées au niveau international avec le détail de leur construction et des études de référence ;
- 3<sup>ème</sup> étape : analyse des valeurs recensées et proposition de VGAI françaises.

Les travaux du groupe de travail ont été soumis régulièrement au CES « Evaluation des risques liés aux milieux aériens » tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques.

Le tétrachloroéthylène a été examiné au cours de 4 réunions du groupe de travail entre le 1<sup>er</sup> décembre 2008 et le 27 avril 2009. Le groupe de travail a présenté ses résultats au CES « Evaluation des risques liés aux milieux aériens » lors des séances du 30 juin et du 23 septembre 2009.

Le rapport a également été présenté au CES « Evaluation des substances chimiques » lors des séances du 26 mars et du 28 mai 2009.

Cet avis se base sur le rapport final d'expertise collective « Propositions de Valeurs Guides de qualité d'Air Intérieur – Tétrachloroéthylène, septembre 2009 » adopté par le CES lors de sa séance du 23 septembre 2009.

---

\* Formaldéhyde, Benzène, Monoxyde de carbone, Particules de diamètre inférieur à 10 µm (PM10), Naphtalène, Phtalate de di(2-éthylhexyle) (DEHP), Dioxyde d'azote, Acétaldéhyde, Trichloréthylène, Tétrachloroéthylène, Ammoniac.

## Avis et recommandations de l'Afsset

Les résultats de la campagne nationale « logements » de l'Observatoire de la qualité de l'air intérieur (OQAI) en 2007 montrent que la médiane des concentrations en tétrachloroéthylène dans la pièce principale est égale à  $1,4 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  (75<sup>ème</sup> percentile à  $2,7 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ) avec un maximum à  $684 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ . Les concentrations en tétrachloroéthylène dans les garages communiquant avec les logements sont plus faibles avec un maximum à  $8,2 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  (médiane inférieure à la limite de détection du tétrachloroéthylène). Cependant, des concentrations élevées, de l'ordre du  $\text{mg}\cdot\text{m}^{-3}$ , ont été mesurées par le LCPP et l'INERIS dans des logements situés au dessus d'établissements de nettoyage à sec.

La présence de tétrachloroéthylène dans l'environnement est d'origine anthropique. Le tétrachloroéthylène est utilisé dans la fabrication de produits de décoration et de consommation tels que les moquettes, tapis, peintures et vernis. L'usage majeur de tétrachloroéthylène reste l'utilisation en tant que solvant dans le cadre du nettoyage à sec des vêtements mais aussi du nettoyage et dégraissage de pièces industrielles. Les autres sources concernent les pollutions des sols suite à un déversement accidentel ou volontaire.

L'inhalation apparaît comme étant la voie d'exposition prépondérante de la population générale au tétrachloroéthylène. Le tétrachloroéthylène est rapidement absorbé par voie respiratoire.

Une exposition aiguë, intermédiaire et chronique au tétrachloroéthylène est susceptible d'entraîner des effets néfastes sur la santé.

Chez l'Homme, une exposition aiguë par inhalation au tétrachloroéthylène peut conduire à la mort. Des signes de dépression du système nerveux central, des pertes de conscience et une narcose, ont été rapportés. Après une exposition de courte durée à de fortes concentrations, des effets neurologiques comme des modifications comportementales, des troubles visuels et de la coordination motrice ainsi que des effets hépatiques ont été rapportés. Le tétrachloroéthylène est un irritant cutané et nasal. Les résultats concernant les atteintes rénales sont contradictoires.

Des effets rénaux, hépatiques et neurologiques non cancérogènes ont été rapportés suite à une exposition intermédiaire ou long terme. Ces observations proviennent notamment d'études épidémiologiques réalisées en milieu professionnel, incluant principalement des personnes exposées au tétrachloroéthylène dans des pressings. Deux études ont été réalisées en milieu résidentiel incluant des personnes exposées qui habitaient un logement situé au dessus d'un pressing.

Au niveau rénal et après une exposition répétée par voie respiratoire, des lésions tubulaires modérées ont été rapportées. Au niveau hépatique, les effets observés sont, dans ce cas, une induction enzymatique avec une augmentation des  $\gamma$ -GT sériques (gamma-Glutamyl Transferase) ou des anomalies de structure à l'échographie par ultrasons (altérations parenchymateuses diffuses). Enfin, les symptômes rapportés au niveau du système nerveux central incluent des troubles de la mémoire, une augmentation du temps de réaction, une perte de la vision des couleurs... Certains de ces effets sont persistants.

Des effets sur la reproduction ont été également décrits chez des travailleurs de pressings exposés au tétrachloroéthylène. Ces effets incluent des troubles du cycle menstruel, des avortements spontanés, des effets sur la fertilité et sur le sperme, des malformations congénitales ou des diminutions du poids des nouveau-nés. Cependant, il est difficile de conclure car ces études sont limitées par le faible nombre de sujets, le manque d'informations sur le niveau des expositions et l'influence d'autres facteurs (co-exposition, chaleur, posture...). Des discussions sont en cours au niveau européen concernant la classification du tétrachloroéthylène en tant que substance reprotoxique. Actuellement, il n'est pas classé pour cet effet.

Le tétrachloroéthylène a été classé comme cancérogène possible (C3) chez l'homme par l'Union européenne. Le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) l'a classé comme cancérogène probable (2A) sur la base d'études animales et de quelques études épidémiologiques démontrant une association entre exposition à la substance et le risque de

cancers de l'œsophage, du col de l'utérus ou de lymphomes non hodgkiniens. Ces effets sont toutefois à nuancer par l'influence possible de co-facteurs et le faible effectif total dans les études de cohorte.

En l'état actuel des connaissances, les différentes hypothèses posées ne permettent pas d'identifier de manière précise le mécanisme d'action. L'incertitude concernant la génotoxicité, les voies d'activation et le rôle des métabolites actifs incite à une grande prudence lors de la transposition des données animales à l'Homme (différences de sensibilité, différences quantitatives dans la cinétique, entre les espèces et en fonction des niveaux d'exposition). Les données actuelles ne permettent donc pas de se prononcer sur l'absence ou l'existence d'un seuil pour l'induction de cancers. En l'état actuel des connaissances et compte tenu de la méthode de construction des VTR pour des effets cancérigènes en cours de finalisation (Afsset, à paraître<sup>1</sup>), les experts suggèrent de considérer, par défaut, le tétrachloroéthylène comme une substance potentiellement cancérigène avec un mécanisme d'action sans seuil.

L'analyse approfondie des valeurs de références existantes a permis d'identifier que :

- **Pour une exposition court terme**, la VTR aiguë de l'Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) de  $1380 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  (0,2 ppm) a été retenue pour une période de 1 à 14 jours;
- **Pour une exposition intermédiaire**, il n'existe pas de données de toxicité spécifiques à cette durée d'exposition.
- **Pour une exposition long terme**,
  - \* Concernant les effets non cancérigènes, la valeur guide de  $250 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  (0,036 ppm), proposée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en 2000, a été retenue ;
  - \* Concernant les effets cancérigènes, la seule valeur d'excès de risque unitaire (ERU) proposée par l'Office of Environmental Health Hazard Assessment (OEHHA) ne répond pas aux critères scientifiques fixés par le groupe de travail et n'a pas été retenue. En effet, l'étude source et la construction de la valeur présentent des limites qui ne permettent pas leur exploitation pour une proposition de VGAI.

## Proposition de VGAI

Aucune VGAI intermédiaire ne peut être proposée en l'absence de valeur guide et de VTR pour cette durée d'exposition.

Aucune VGAI long-terme pour des effets cancérigènes ne peut être proposée en l'absence de valeur guide et de VTR répondant aux critères scientifiques déterminés par le groupe de travail dans le cadre de cette expertise.

Pour des expositions aiguës au tétrachloroéthylène de 1 à 14 jours, la VGAI proposée est de :

### VGAI court-terme :

- **$1380 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  (0,2 ppm) pour les effets aigus pour une durée d'exposition de 1 à 14 jours.**

---

<sup>1</sup> Afsset (à paraître). Valeurs toxicologiques de référence (VTR) pour les substances cancérigènes. Méthode de construction de VTR fondées sur des effets cancérigènes. 88 p.

Pour des expositions long terme supérieures à 1 an au tétrachloroéthylène, la VGAI proposée est de :

#### **VGAI long-terme:**

- **250  $\mu\text{g.m}^{-3}$  (0,036 ppm) pour les effets chroniques non cancérogènes pour une durée d'exposition supérieure à un an.**

En supposant que les sources d'émission de tétrachloroéthylène sont relativement stables et en considérant que les logements ont été échantillonnés à différents moments de l'année et dans diverses situations, il est proposé de comparer les VGAI proposées pour une exposition court-terme et long terme avec les niveaux d'exposition disponibles afin de décrire les effets attendus et d'apporter une aide à la gestion du risque.

#### **Contexte d'exposition court terme**

Les concentrations dans les logements mesurées dans le cadre de la campagne nationale « logements » de l'OQAI en 2007 sur 7 jours pourraient être comparées à la VGAI court-terme applicable pour une durée d'une journée à 14 jours : aucun logement de l'échantillon n'a une concentration intérieure en tétrachloroéthylène supérieure à la VGAI court-terme retenue de 1380  $\mu\text{g.m}^{-3}$ .

Cependant, les campagnes menées par l'INERIS et le LCPP ont rapporté des valeurs élevées avec des concentrations moyennes dans des logements situés au dessus d'un établissement de nettoyage à sec allant de 0,29 à 2,9  $\text{mg.m}^{-3}$  mesurées sur 7 jours et de 0,37 à 32  $\text{mg.m}^{-3}$  sur 24 heures. Ces valeurs s'avèrent supérieures à la VGAI court terme retenue.

En considérant les études réalisées dans le cadre d'exposition aiguë, seuls les effets neurologiques présentent une relation dose-effet. L'étude d'Altmann *et al.* (1992)<sup>2</sup> réalisée chez l'Homme montre des effets neurologiques (trouble visuel, altération de la vigilance, augmentation du temps de réaction) significativement augmentés ( $p < 0,05$ ) à 50 ppm (347,2  $\text{mg.m}^{-3}$ ) correspondant au LOAEL. Ce LOAEL a été ajusté pour une exposition continue sur 24 heures, puis dans un second temps, à une exposition continue sur une semaine. Les valeurs maximales mesurées dans les logements, y compris ceux situés au-dessus des établissements de nettoyage à sec, restent inférieures aux LOAEL ajustées sur une journée et sur une semaine.

Cependant, étant donné le faible nombre de sujets étudiés dans l'étude d'Altmann *et al.* (1992), et que certaines valeurs mesurées sont plus élevées que la VGAI court terme retenue, **l'apparition d'effets neurologiques décrits ci-dessus ne peut être écartée.**

#### **Contexte d'exposition long terme**

Les données de l'OQAI indiquent un dépassement de la VGAI long-terme proposée à 250  $\mu\text{g.m}^{-3}$  dans 0,07% (échantillon redressé en 2008 qui prend en compte la saison et le ménage) des logements. Il s'agit du seul logement sur les 567 qui a une concentration intérieure supérieure à la VGAI long terme pour les effets non cancérogènes (maximum à 684  $\mu\text{g.m}^{-3}$ ). Ainsi, les niveaux d'exposition recensés s'avèrent, dans la plupart des situations, largement inférieurs à la VGAI protégeant des effets non cancérogènes (75 percentile à 2,7  $\mu\text{g.m}^{-3}$ ). Les données relevées dans la littérature pour des environnements intérieurs tels que des établissements recevant du public ou des bureaux indiquent des concentrations similaires de l'ordre du  $\mu\text{g.m}^{-3}$ .

Pour cette situation d'exposition élevée, le dépassement de la VGAI long terme recommandée peut conduire à l'apparition **d'effets neurologiques et rénaux** chez les personnes exposées. Il existe peu de données décrivant la relation dose-réponse pour des effets hépatiques mais les études disponibles indiquent que les effets semblent apparaître pour des expositions au-delà de quelques centaines de  $\text{mg.m}^{-3}$ .

<sup>2</sup> Altmann L., Wiegand H., Böttger A. et al. (1992). Neurobehavioural and Neurophysiological Outcomes of Acute Repeated Perchloroethylene Exposure. *Appl Psychol*; 41(3):269-79

Concernant les **effets reprotoxiques**, quelques études épidémiologiques portant sur des femmes exposées au tétrachloroéthylène en milieu professionnel montrent qu'elles courent un risque plus élevé d'avortement spontané (OMS, 2006). Les discussions se poursuivent au niveau européen concernant le classement de la substance. En l'absence de données relatives à la relation dose-réponse, il n'est pas possible d'apprécier la survenue d'effets reprotoxiques aux niveaux d'exposition rapportés.

Enfin, concernant les **effets cancérogènes**, le GT VGAI juge que les données disponibles ne permettent pas d'exclure que l'inhalation de tétrachloroéthylène pourrait induire le développement de cancers chez l'Homme mais n'a pas pu statuer sur le mécanisme d'action avec ou sans seuil de la substance et par conséquent aucune relation dose-réponse n'est disponible. Ainsi, il n'est pas possible d'apprécier la survenue d'effets cancérogènes aux niveaux d'exposition rapportés.

## Conclusion

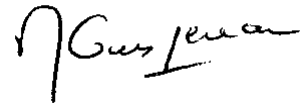
L'Afsset recommande la fixation d'une valeur de gestion pour une exposition court terme et long terme concernant les effets non cancérogènes du tétrachloroéthylène.

L'agence se propose de reconsidérer la proposition de VGAI long terme pour prendre en compte le cas échéant les effets cancérogènes, en fonction des nouvelles publications, notamment celles de l'OMS et de l'US EPA attendues prochainement. Par ailleurs, l'agence encourage le développement de recherches toxicologiques et épidémiologiques permettant de mieux documenter les liens entre une exposition au tétrachloroéthylène et les effets cancérogènes et reprotoxiques, ainsi que les mécanismes d'action associés.

Des concentrations élevées de tétrachloroéthylène, susceptibles d'entraîner des effets sur la santé pour une exposition court terme et long terme, ont été mesurées dans des logements à proximité d'établissements de nettoyage à sec. L'agence recommande ainsi de documenter les niveaux d'exposition et leur variabilité temporelle notamment à proximité des établissements de nettoyage à sec et rappelle l'intérêt des mesures de prévention techniques et de surveillance réglementaire.

L'Afsset note que la VGAI proposée ne préjuge pas des modalités d'échantillonnage et de mesure à adopter pour en évaluer le respect dans les environnements intérieurs. L'Afsset recommande d'entreprendre des travaux visant à établir des protocoles de mesures appropriés destinés à accompagner la VGAI proposée et à en évaluer le respect.

**Le Directeur général**



Martin GUESPEREAU

---

**Proposition de valeurs guides de qualité d'air intérieur**

**Tétrachloroéthylène**

---

**Autosaisine**

**RAPPORT  
d'expertise collective**

**Comité d'experts spécialisés « Evaluation des risques liés aux milieux aériens »**

**Groupe de travail « Valeurs guides de qualité d'air intérieur (VGAI) »**

**Septembre 2009**



## Mots clés

---

Recommandations, valeurs guides, qualité, air intérieur, tétrachloroéthylène, effet santé, population générale.

## Présentation des intervenants

### GROUPE DE TRAVAIL

---

#### Président

M. René ALARY – Retraité du LCCP, ingénieur chimiste expert en environnement, air ambiant, air intérieur, air des lieux de travail – membres du CES « Milieux Aériens »

#### Membres

M. Pierre-André CABANES – médecin en charge de l'évaluation des risques sanitaires (EDF-GDF), membre du CES « Milieux aériens »

M. Yvon LE MOULLEC – ingénieur hygiéniste, compétences en mesure de l'exposition aux pollutions atmosphériques physico-chimiques (LHVP)

M. Jean-Ulrich MULLOT – pharmacien, compétences en chimie analytique et en évaluation des risques environnementaux et professionnels (Service de Santé des Armées)

Mme Anne-Elisabeth PEEL – pharmacien, docteur en toxicologie, compétences en atmosphère confinée (DGA)

#### Organismes

CSTB	représenté par	Mme Séverine KIRCHNER, membre du CES « Milieux aériens », docteur en chimie de la pollution, coordinatrice scientifique de l'Observatoire de la Qualité de l'Air Intérieur
INERIS	représenté par sanitaires	Mme Corinne MANDIN, ingénieur en charge d'évaluation de risques
InVS	représenté par	M. Frédéric DOR, pharmacien, évaluateur impact sanitaire, département santé environnement  Mme Claire GOURIER-FRERY, épidémiologiste, département santé environnement

### RAPPORTEURS AUPRES DU CES « MILIEUX AERIENS »

---

M. René ALARY – Retraité du LCCP, ingénieur chimiste expert en environnement, air ambiant, air intérieur, air des lieux de travail

M. Pierre-André CABANES – médecin en charge de l'évaluation des risques sanitaires (EDF-GDF)

Mme Séverine KIRCHNER, membre du CES « Milieux aériens », docteur en chimie de la pollution, coordinatrice scientifique de l'Observatoire de la Qualité de l'Air Intérieur

**ADOPTION DU RAPPORT PAR LE COMITE D'EXPERTS SPECIALISES**

---

Ce rapport a été soumis pour commentaires au CES :

- CES « Evaluation des risques liés aux milieux aériens » –30 juin et 23 septembre 2009

**Président**

M. Christian ELICHEGARAY – Chef du département « Surveillance de la qualité de l'air » (ADEME) – Spécialités : physico-chimie de l'atmosphère, surveillance de la qualité de l'air.

**Membres**

M. René ALARY – Retraité, ex responsable du département Air (Laboratoire central de la préfecture de police) – Spécialités : pollution et chimie atmosphérique, métrologie.

Mme Isabella ANNESI MAESANO – Responsable de l'équipe « Epidémiologie des maladies allergiques et respiratoires » (Faculté de médecine St-Antoine) – Spécialités : épidémiologie respiratoire.

Mme Armelle BAEZA – maître de conférence, HDR (Université Paris Diderot, Paris 7) – Spécialité : toxicologie.

M. Olivier BLANCHARD – Ingénieur de recherche (INERIS) – Spécialités : évaluation des risques sanitaires, pollution atmosphérique.

Mme Nathalie BONVALLOT – Enseignant-chercheur (EHESP) – Spécialités : toxicologie, évaluation des risques sanitaires

Mme Christine BUGAJNY – Responsable du groupe Air (CETE-Nord-Picardie) – Spécialités : métrologie, méthodes analytiques des polluants atmosphériques.

M. Pierre-André CABANNES – Médecin adjoint au service médical (EDF) – Spécialités : santé publique, évaluation des risques sanitaires.

M. Dave CAMPAGNA – Responsable de la mise en place d'une surveillance épidémiologique au sein des agents de la RATP – Spécialités : épidémiologie.

M. Christophe DECLERCQ – Coordonnateur du Programme de surveillance Air et Santé (département santé et environnement, InVS, Saint-Maurice) – Spécialité : médecine (santé publique et travail), épidémiologie, évaluation des risques

Mme Véronique DELMAS – Directrice de l'AASQA de Normandie (Air Normand) – Spécialités : surveillance de la qualité de l'air ambiant.

Mme Véronique EZRATTY – Médecin évaluateur de risques (EDF) – Spécialités : santé publique, évaluation des risques.

M. Philippe GLORENNEC – Enseignant chercheur (EHESP) – Spécialités : épidémiologie, évaluation des risques sanitaires.

M. Horacio HERRERA – hygiéniste du travail, chef du département expertise métrologie (Institut universitaire romand de santé au travail, Lausanne - Suisse) – Spécialités : hygiène du travail, métrologie, chimie analytique.

Mme Séverine KIRCHNER – Responsable du pôle Expologie des environnements intérieurs (CSTB) Coordinatrice de l'OQAI – Spécialités : chimie et pollution de l'atmosphère, air intérieur.

M. Philippe LAMELOISE – Directeur de l'AASQA d'Ile de France (AIRPARIF) – Spécialités : surveillance de la qualité de l'air ambiant, chimie de l'atmosphère.

Mme Agnès LEFRANC – Adjointe au responsable du département santé-environnement (InVS) – Spécialités : épidémiologie, évaluation d'impact sanitaire.

M. Maurice MILLET – Maître de conférences des universités (Centre de Géochimie de la surface, Université Louis Pasteur) – Spécialités : physique-chimie, pesticides dans l'air.

M. Alain MORCHEOINE – Directeur Air et Transport (ADEME) – Spécialités : pollution atmosphérique, émissions dans l'air.

M. Yannick MOREL – Chef du département détection biologique (Centre d'études du Bouchet) – Spécialités : toxicologie moléculaire.

M. Jean-Paul MORIN – Chargé de recherche (INSERM) – Spécialités : métrologie et toxicologie des aérosols complexes atmosphériques et de combustion.

M. Christophe PARIS – Médecin professeur des universités et praticien hospitalier (CHU de Nancy) – Spécialités : épidémiologie, pathologie professionnelles.

M. Vincent-Henry PEUCH – Chercheur en modélisation numérique de la composition chimique de l'atmosphère (Centre National de Recherches Météorologiques) – Spécialités : modélisation atmosphérique.

M. Charles POINSOT – Directeur (Atmo Nord-Pas-de-Calais) – Spécialités : surveillance de la qualité de l'air ambiant.

Mme Martine RAMEL – Responsable du programme LCSQA (INERIS) – Spécialités : qualité de l'air ambiant, polluants de l'air.

M. Fabien SQUINAZI – Médecin biologiste, directeur (Laboratoire d'hygiène de la ville de Paris) – Spécialités : air intérieur, microbiologie, pathologies professionnelles induites par la qualité de l'air.

M. Jean-Marc THIBAUDIER – Médecin du travail (MSA des alpes du Nord, Grenoble) – Spécialités : médecine du travail, produits chimiques, produits phytosanitaires et biocides, expositions en milieu agricole.

M. Jacques VENDEL – Chef de laboratoire (IRSN) – Spécialités : métrologie, physico-chimie des aérosols.

Il a également fait l'objet d'une présentation au CES « Evaluation des risques liés aux substances chimiques » le 26 mars et le 28 mai 2009.

Mme Béatrice SECRETAN a été nommé rapporteur pour la partie 4 Synthèse des données toxicologiques. Après prise en compte des commentaires, le rapport a été approuvé par les membres du groupe de travail le 27 avril 2009.

Après prise en compte des commentaires du CES « Milieux aériens », Le rapport a été adopté par le CES « Evaluation des risques liés aux milieux aériens » le 23 septembre 2009.

---

## **PARTICIPATION AFSSET**

### **Coordination scientifique**

M. Guillaume BOULANGER – Chef de projet – Afsset

Mme Marion KEIRSBULCK – Chef de projet – Afsset

M. Christophe ROUSSELLE – Chef d'unité – Afsset

**Contribution scientifique**

Mme Emel BELKEBIR – Afsset

M. Guillaume BOULANGER – Chef de projet – Afsset

**Secrétariat administratif**

Mme Séverine BOIX – Afsset

## SOMMAIRE

Présentation des intervenants.....	3
Expertise collective : synthèse et conclusions .....	9
Abréviations .....	14
Liste des tableaux.....	16
Liste des figures .....	16
<b>1 Contexte, objet et modalités de traitement de la saisine.....</b>	<b>17</b>
1.1 Contexte.....	17
1.2 Objet de la saisine.....	18
1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation .....	18
<b>2 Introduction .....</b>	<b>20</b>
<b>3 Informations générales.....</b>	<b>21</b>
3.1 Identification de la substance.....	21
3.2 Propriétés physico-chimiques.....	21
3.3 Sources d'émissions .....	22
3.3.1 Sources liées au milieu intérieur.....	22
3.3.2 Sources liées au milieu extérieur.....	22
3.4 Données de concentrations dans l'air .....	23
3.4.1 Concentrations dans l'air intérieur .....	23
3.4.1.1 Concentrations dans l'habitat .....	23
3.4.1.2 Concentrations dans les locaux accueillant du public .....	25
3.4.1.2.1 Concentrations dans les bureaux.....	26
3.4.1.2.2 Concentrations dans les écoles et les crèches .....	26
3.4.1.2.3 Concentrations dans les parcs de stationnement couverts .....	26
3.4.1.2.4 Concentrations dans le secteur du nettoyage à sec et son environnement .....	26
3.4.2 Concentrations dans l'air extérieur .....	27
3.4.3 Ratio des concentrations intérieures/extérieures .....	28
3.5 Contribution de l'exposition par inhalation dans l'air intérieur.....	28
<b>4 Synthèse des données toxicologiques.....</b>	<b>30</b>
4.1 Toxicocinétique.....	30
4.2 Effets sanitaires .....	33
4.2.1 Effets non cancérogènes .....	33
4.2.1.1 Effets aigus .....	33
4.2.1.2 Effets chroniques.....	36
4.2.2 Effets reprotoxiques .....	43
4.2.3 Effets génotoxiques .....	44
4.2.4 Effets cancérogènes .....	45
4.3 Mécanisme d'action .....	55
4.4 Populations sensibles .....	59

<b>4.5</b>	<b>Seuils olfactifs</b> .....	<b>59</b>
<b>4.6</b>	<b>Interaction potentielle entre le tétrachloroéthylène et le trichloroéthylène</b> .....	<b>59</b>
<b>5</b>	<b>Recueil des valeurs guides et valeurs toxicologiques de référence</b> .....	<b>61</b>
<b>5.1</b>	<b>Valeurs guides</b> .....	<b>61</b>
5.1.1	Valeurs guides établies par des instances supranationales ou lors d'expertises nationales récentes .....	61
<b>5.2</b>	<b>Valeurs toxicologiques de référence (VTR)</b> .....	<b>63</b>
5.2.1	VTR pour des expositions aiguës .....	63
5.2.2	VTR pour des expositions intermédiaires .....	64
5.2.3	VTR pour des expositions chroniques .....	64
<b>6</b>	<b>Choix et propositions de VGAI françaises</b> .....	<b>68</b>
<b>6.1</b>	<b>Avis sur les différentes VG et VTR du tétrachloroéthylène</b> .....	<b>68</b>
6.1.1	Considérations préalables .....	68
6.1.1.1	Effets critiques retenus.....	68
6.1.1.2	Mécanisme d'action.....	69
6.1.1.3	Durées d'exposition à prendre en compte pour la proposition de VGAI française .....	69
6.1.2	Avis sur les valeurs collectées.....	69
6.1.2.1	Expositions de courtes durées .....	69
6.1.2.2	Expositions chroniques .....	70
6.1.2.2.1	<i>Effets non cancérogènes</i> .....	70
6.1.2.2.2	<i>Effets cancérogènes</i> .....	71
<b>6.2</b>	<b>Propositions de VGAI françaises</b> .....	<b>71</b>
6.2.1	Expositions aiguës .....	71
6.2.2	Expositions chroniques .....	71
6.2.2.1	Effets non cancérogènes.....	71
6.2.2.2	Effets cancérogènes.....	72
<b>7</b>	<b>Conclusions du groupe de travail</b> .....	<b>73</b>
<b>8</b>	<b>Mise en perspectives</b> .....	<b>74</b>
<b>9</b>	<b>Bibliographie</b> .....	<b>77</b>
<b>ANNEXES</b> .....		<b>83</b>
Annexe 1 :	Synthèse des déclarations publiques d'intérêts des experts par rapport au champ de la saisine .....	84
Annexe 2 :	Procédure d'échantillonnage des logements et résultats de la mesure du tétrachloroéthylène lors de la campagne nationale Logements de l'Observatoire de la Qualité de l'Air Intérieur (OQAI 2006).....	93
Annexe 3 :	Dispositions réglementaires applicables en France pour le tétrachloroéthylène.....	99
Annexe 4 :	Méthodes de mesure du tétrachloroéthylène dans l'environnement .....	101
Annexe 5 :	Ajustement aux temps .....	102

## Expertise collective : synthèse et conclusions



### EXPERTISE COLLECTIVE : SYNTHÈSE ET CONCLUSIONS

Relatives à la proposition de valeurs guides de qualité d'air intérieur pour le tétrachloroéthylène (perchloroéthylène)

Auto-Saisine Afsset (2004)

Ce document synthétise d'une part les travaux du groupe de travail Valeurs guides de qualité d'air intérieur et présente d'autre part les éventuels compléments du Comité d'Experts Spécialisés.

#### PRESENTATION DE LA QUESTION POSEE

Depuis quelques années, une attention croissante est portée à la qualité de l'air intérieur. Les pouvoirs publics ont créé, en 2001, l'Observatoire de la Qualité de l'Air Intérieur (OQAI) qui a pour vocation de dresser un état des lieux des expositions aux polluants de l'air intérieur et de leurs déterminants.

En France, une volonté d'approfondissement des connaissances dans ce domaine était demandée dans le cadre du Plan National Santé Environnement I (PNSE, 2004-2008). En 2007, le Grenelle de l'environnement a proposé l'élaboration d'un nouveau PNSE comportant notamment plusieurs actions sur la qualité de l'air intérieur.

Pour faire face à l'enjeu sanitaire que représente la qualité de l'air intérieur et apporter aux pouvoirs publics des éléments utiles à la gestion de ce risque, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement et du Travail (Afsset) s'est autosaisie en 2004 afin d'élaborer des valeurs guides de qualité d'air intérieur, fondées sur des critères sanitaires.

#### ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'Agence a mis en place en 2005 un groupe de travail co-piloté avec le Centre Scientifique et Technique du Bâtiment (CSTB). L'Agence a ensuite confié au Comité d'Experts Spécialisés (CES) « Evaluation des risques liés aux milieux aériens » l'instruction de cette auto-saisine lors de sa séance du 16 décembre 2005. Le groupe de travail en place a alors été rattaché à ce CES pour le suivi des travaux d'expertise. Les travaux d'expertise relatifs au tétrachloroéthylène ont ensuite été soumis régulièrement au CES. Le rapport produit par le groupe de travail tient compte des observations et éléments complémentaires transmis par les membres du CES.

#### DESCRIPTION DE LA METHODE

Les valeurs guides de qualité d'air intérieur (VGAI), telles que définies par le groupe de travail, sont des concentrations dans l'air d'une substance chimique en dessous desquelles aucun effet sanitaire ou, dans le cas de composés odorants, aucune nuisance ou aucun effet indirect important sur la santé n'est en principe attendu pour la population générale.

Le tétrachloroéthylène est un composé odorant mais considérant l'extrême variabilité des seuils olfactifs décrits dans la littérature ( $7,5 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  ( $1,4\cdot 10^{-3}$  ppm) à  $189\cdot 10^3 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  (27 ppm)), le CES a décidé de ne pas prendre en compte cette caractéristique dans l'élaboration de cette VGAI

• Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail  
253 av. du Général Leclerc 94701 Maisons-Alfort Cedex  
Tél. 01.56.29.19.30 Fax 01.43.96.37.67 M@il afsset@afssset.fr  
[www.afssset.fr](http://www.afssset.fr)



Les VGAI visent ainsi à préserver la population de tout effet néfaste lié à l'exposition à cette substance. Cette définition est généralement applicable dans le cadre de valeurs guides construites pour protéger d'effets à seuil de dose.

Dans le cas d'effets sans seuil de dose, tels que certains effets cancérogènes dont le mode d'action implique une génotoxicité comme par exemple pour le benzène, les valeurs guides sont exprimées sous la forme de concentrations correspondant à différents niveaux de probabilité de survenue de la maladie.

La démarche adoptée par le groupe de travail missionné par l'Afsset pour proposer les valeurs guide de qualité d'air intérieur (VGAI) du tétrachloroéthylène se décompose en trois grandes étapes :

- 1ère étape : recueil et analyse des données de toxicocinétique, de toxicodynamie et de toxicité liées à la substance ;
- 2ème étape : recueil des différentes valeurs guides (VG) et valeurs toxicologiques de référence (VTR) avec le détail de leur construction et des études de référence ;
- 3ème étape : étude critique des valeurs recensées et proposition de VGAI françaises.

Les VGAI proposées sont présentées avec des éléments d'information générale utiles à leur mise en perspective (relations doses-effets, sources d'émissions, concentrations dans les environnements intérieurs, etc.).

## RESULTAT DE L'EXPERTISE COLLECTIVE

### Sources de tétrachloroéthylène dans l'air intérieur

Le tétrachloroéthylène est utilisé dans la fabrication de produits de décoration et de consommation tels que les moquettes, tapis, peintures et vernis. L'usage majeur de tétrachloroéthylène reste l'utilisation en tant que solvant dans le cadre du nettoyage à sec des vêtements. Les sources de tétrachloroéthylène dans l'air intérieur proviennent principalement de la contamination par des émissions d'établissements de nettoyage à sec de vêtements mais aussi de nettoyage et dégraissage de pièces industrielles.

Les autres sources concernent les pollutions des sols suite à un déversement accidentel ou volontaire.

### Données toxicologiques

Des données concernant les effets aigus et chroniques de cette substance provenant d'études menées chez l'Homme sont disponibles. Toutefois, les études expérimentales animales et les études *in vitro* publiées ont été consultées afin de compléter les données humaines, notamment concernant les effets cancérogènes, génotoxiques, reprotoxiques et le mécanisme d'action du tétrachloroéthylène.

**Toxicocinétique** : l'inhalation apparaît comme étant la voie d'exposition prépondérante de la population générale au tétrachloroéthylène. Le tétrachloroéthylène est rapidement et facilement absorbé à la suite d'une exposition par inhalation. Du fait de sa lipophilie, le tétrachloroéthylène, se distribue préférentiellement dans le tissu adipeux, le foie, les reins, le cerveau et les poumons. Il est également capable de traverser la barrière placentaire et d'atteindre le fœtus et le liquide amniotique.

Chez l'homme, le tétrachloroéthylène est majoritairement éliminé dans l'air exhalé sous forme inchangée, quelle que soit la voie d'exposition. L'acide trichloroacétique (TCA), métabolite de la substance, est excrété par voie urinaire.

Le métabolisme hépatique du tétrachloroéthylène fait intervenir 2 voies. La voie principale implique les cytochromes p 450 aboutissant à la formation de TCA, métabolite majoritaire. Cependant, chez l'homme, le taux de métabolisation est faible (1 à 3% du tétrachloroéthylène absorbé est métabolisé en TCA). Aux fortes doses, une seconde voie de métabolisation implique la conjugaison du tétrachloroéthylène au glutathion.

**Effets aigus :** L'intoxication aiguë au tétrachloroéthylène par inhalation chez l'Homme peut conduire à la mort. Des signes de dépression du système nerveux central, comme des pertes de conscience et une narcose, ont été fréquemment rapportés. Après une exposition de courte durée à de fortes concentrations, des effets neurologiques comme des modifications comportementales, des troubles visuels et de la coordination motrice ainsi que des effets anesthésiques ont été observés. Des effets hépatiques ont également été rapportés. Il existe des résultats contradictoires concernant les atteintes rénales.

**Effets chroniques non cancérogènes :**

Les résultats proviennent notamment d'études épidémiologiques réalisées en milieu professionnel, incluant principalement des personnes exposées au tétrachloroéthylène dans des pressings. Deux études réalisées en milieu résidentiel où les personnes exposées habitaient un logement au dessus d'un pressing ont été consultées.

L'exposition au tétrachloroéthylène induit des effets au niveau rénal, hépatique et neurologique. Au niveau rénal et après une exposition répétée par voie respiratoire, des lésions tubulaires modérées ont été rapportées. Au niveau hépatique, les effets observés sont, dans ce cas, une induction enzymatique avec une augmentation des  $\gamma$ -GT sériques (gamma-Glutamyl Transférase) ou des anomalies de structure à l'échographie par ultrasons (altérations parenchymateuses diffuses). Enfin, au niveau neurologique, l'exposition induit des symptômes au niveau du système nerveux central incluant des troubles de la mémoire, une augmentation du temps de réaction, une perte de la vision des couleurs... Certains de ces effets sont persistants.

Des effets sur la reproduction ont été observés chez des travailleurs de pressings exposés au tétrachloroéthylène. Ces effets incluent des troubles du cycle menstruel, des avortements spontanés, des effets sur la fertilité et sur le sperme, des malformations congénitales ou des diminutions du poids des nouveau-nés. Cependant, il est difficile de conclure car ces études sont limitées par le faible nombre de sujets, le manque d'informations quantitatives sur le niveau des expositions et d'autres facteurs (co-exposition, chaleur, posture...) peuvent être impliqués dans les effets observés. Des discussions sont en cours au niveau européen concernant la classification du tétrachloroéthylène en tant que substance reprotoxique. Actuellement, il n'est pas classé pour cet effet.

**Effets cancérogènes et génotoxiques :**

Le tétrachloroéthylène a été classé comme cancérogène possible (C3) chez l'homme par l'Union européenne. Le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) l'a classé comme cancérogène probable (2A) sur la base d'études animales et de quelques études épidémiologiques démontrant une association entre exposition à la substance et le risque de cancers de l'œsophage, du col de l'utérus ou de lymphomes non hodgkiniens.

En l'état actuel des connaissances, les différentes hypothèses posées ne permettent pas d'identifier de manière précise le mécanisme d'action. L'incertitude concernant la génotoxicité, les voies d'activation et le rôle des métabolites actifs incite à une grande prudence lors de la transposition des données animales à l'Homme (différences de sensibilité, différences quantitatives dans la cinétique, entre les espèces et en fonction des niveaux d'exposition). Les données actuelles ne permettent donc pas de se prononcer sur l'absence ou l'existence d'un seuil pour l'induction de cancers. En l'état actuel des connaissances et compte tenu de la méthode de construction des VTR pour des effets cancérogènes en cours de finalisation (Afsset, à paraître<sup>1</sup>), le groupe de travail suggère de considérer, par défaut, le tétrachloroéthylène comme une substance potentiellement cancérogène avec un mécanisme d'action sans seuil.

<sup>1</sup> Afsset (à paraître). Valeurs toxicologiques de référence (VTR) pour les substances cancérogènes. Méthode de construction de VTR fondées sur des effets cancérogènes. 88 p.

### Choix de Valeurs Guides de Qualité d'Air Intérieur

- **Pour une exposition aiguë**, le MRL aigu de l'Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) de  $1,38.10^3 \mu\text{g.m}^{-3}$  (0,2 ppm), répondant aux critères de qualité scientifique exigés, a été retenue pour une période de 1 à 14 jours. L'élaboration de cette valeur s'appuie sur une étude chez 28 volontaires exposés à 10 ppm ( $69.10^3 \mu\text{g.m}^{-3}$ ) ou 50 ppm ( $347.10^3 \mu\text{g.m}^{-3}$ ) pendant 4 jours, 4 heures par jour (12 volontaires exposés à 10 ppm ( $69,4.10^3 \mu\text{g.m}^{-3}$ ) et 16 à 50 ppm ( $347.10^3 \mu\text{g.m}^{-3}$ )) (Altmann *et al.*, 1992, cité dans ATSDR 1997<sup>2</sup>). Un NOAEL (No observed adverse effects level) de 10 ppm a été déterminé et a été extrapolé à une exposition continue (x 4 heures /24 heures). Ce NOAEL ajusté a également été corrigé par un facteur d'incertitude de 10 afin de prendre en compte la variabilité inter-individuelle.
- **Pour une exposition intermédiaire**, il n'existe pas de données de toxicité spécifiques à cette durée d'exposition.
- **Pour une exposition chronique et considérant les effets non cancérogènes**, la valeur guide de  $250 \mu\text{g.m}^{-3}$  (0,036 ppm), proposée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en 2000, a été retenue. Elle a été élaborée à partir d'une étude de 1992 indiquant des effets rénaux non néoplasiques chez des employés de pressings exposés à une concentration médiane de  $102.10^3 \mu\text{g.m}^{-3}$  (15 ppm) (Mutti *et al.*, 1992<sup>3</sup>). Le LOAEL (Lowest observed adverse effect level) de  $102.10^3 \mu\text{g.m}^{-3}$  a été ajusté au temps afin d'être applicable pour une exposition continue (x 8 heures / 24 heures x 5 jours /7 jours) Le LOAEL ajusté a ensuite été corrigé par un facteur d'incertitude total de 100 (10 pour la prise en compte de l'incertitude liée à l'utilisation d'un LOAEL et 10 pour la variabilité inter-individuelle).
- **Pour une exposition chronique et considérant les effets cancérogènes**, la seule valeur d'excès de risque unitaire (ERU) proposée par l'Office of Environmental Health Hazard Assessment (OEHHHA) ne répond pas aux critères de qualité scientifique fixés par le groupe de travail et n'a pas été retenue. En effet, l'étude source et la construction de la valeur présentent des limites qui ne permettent pas leur exploitation pour une proposition de VGAI. Cette méthode suppose que le métabolisme oxydant mène à la production de métabolites cancérogènes. Cependant, un tel cancérogène n'a pas encore été bien défini. De plus, le modèle pharmacocinétique ne prend pas en compte les variabilités inter-individuelles du métabolisme.

Au final, compte tenu des éléments scientifiques disponibles, le CES propose une VGAI court-terme à  $1,38.10^3 \mu\text{g.m}^{-3}$  (0,2 ppm), pour une période de 1 à 14 jours et une VGAI long-terme à  $250 \mu\text{g.m}^{-3}$  (0,036 ppm), protégeant des effets non cancérogènes, pour des durées d'exposition supérieures à un an.

Le Comité d'Experts Spécialisés « Evaluation des risques liés aux milieux aériens » adopte le rapport d'expertise collective lors de sa séance du 23 septembre 2009 et fait part de cette adoption à la direction générale de l'Afsset.

<sup>2</sup> ATSDR. (1997) Toxicological Profile for tetrachloroethylene. Atlanta: Agency for Toxic Substances and Disease Registry. <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp18.html>

<sup>3</sup> Mutti A, Alinovi R, Bergamaschi E, *et al.* (1992) Nephropathies and exposure to perchloroethylene in dry-cleaners. Lancet 340(8813):189-193.

## CONCLUSIONS DE L'EXPERTISE COLLECTIVE

Compte tenu des données disponibles, deux VGAI sont proposées pour le tétrachloroéthylène:

### VGAI court-terme :

- $1,38.10^3 \mu\text{g.m}^{-3}$  (0,2 ppm) pour les effets aigus pour une durée d'exposition de 1 à 14 jours.

### VGAI intermédiaire :

- Pas de VGAI proposée

### VGAI long-terme:

- Pour les effets chroniques non cancérogènes :  $250 \mu\text{g.m}^{-3}$  (0,036 ppm) pour une durée d'exposition supérieure à un an.
- Pour les effets chroniques cancérogènes : pas de VGAI proposée

Au vu des résultats de l'expertise, le CES recommande de :

- Reconsidérer la possibilité de fixer une VGAI long terme pour les effets cancérogènes, notamment en réalisant une analyse critique des VG et VTR dont la publication est attendue prochainement (OMS, US EPA) ;
- Encourager le développement de recherches toxicologiques et épidémiologiques permettant de mieux documenter les liens entre exposition au tétrachloroéthylène et les effets cancérogènes et reprotoxiques, ainsi que les mécanismes d'action associés ;
- Documenter la distribution des seuils olfactifs dans la population générale ;
- Documenter les niveaux d'exposition et leur variabilité temporelle notamment à proximité des pressings ;
- Rappeler l'intérêt des mesures de prévention techniques et de surveillance réglementaire.

Enfin, le CES note que la VGAI proposée ne préjuge pas des modalités d'échantillonnage et de mesurage à adopter pour en évaluer le respect dans les environnements intérieurs. Par conséquent, le CES souligne la nécessité d'entreprendre des travaux visant à établir des protocoles de mesurage appropriés destinés à accompagner la VGAI proposée et à en évaluer le respect.

Maisons-Alfort, le 23 septembre 2009,

Au nom des experts du CES « Evaluation des risques liés aux milieux aériens »,



Le président du CES,  
Christian Elichegaray

## Abréviations

AAP : Alanine aminopeptidase

ADN : Acide Désoxyribonucléique

Afsset : Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement et du Travail

ALAT : Alanine amino transférase

AST : Aspartate aminotransaminase

Atmosf'Air Bourgogne : Association de surveillance de la qualité de l'air en Bourgogne

ATSDR: Agency for Toxic Substances and Disease Registry

BAF : « Bioaccumulation Factor »: facteur de bioaccumulation

BCF : « Bioconcentration Factor »: facteur de bioconcentration

CES : Comité d'Experts Spécialisés

CITEPA : Centre Interprofessionnel Technique d'Études de la Pollution Atmosphérique

COV : Composés organiques volatils

CSTB : Centre Scientifique et Technique du Bâtiment

CYP : Cytochrome p450

DCA : Acide dichloroacétique

DG SANCO : Direction Générale de la Commission Européenne pour la santé et la protection des consommateurs

ERI : Excès de risque individuel

ERP : Etablissement recevant du public

ERU : Excès de risque unitaire

FMO : Flavin-containing monooxygenase

GSH : Glutathion

IARC : International agency for research on cancer

IC : Intervalle de confiance

INERIS : Institut national de l'environnement industriel et des risques

INRS : Institut National de Recherche et de Sécurité

LCPP : Laboratoire central de la préfecture de police

LOAEL : Lowest observed adverse effect Level (Dose/Concentration Minimale avec Effet Nocif Observé – D/CMENO)

MRL : Minimal risk Level : VTR de l'ATSDR

NAG : N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase

NHEXAS: National Human Exposure Assessment Survey

NOAEL : No Observed Adverse Effect Level (Dose/Concentration sans effet nocif observé – D/CSENO)

NTP : National toxicology program

OEHHA : Office of Environmental Health Hazard Assessment

OMS : Organisation mondiale de la santé

OQAI : Observatoire de qualité d'air intérieur

OR : Odds ratio

PBPK : Physiologically based- pharmacokinetic (modèle pharmacocinétique physiologique)

PCE : Perchloroéthylène

PMR : Proportional mortality ratio

PNSE : Plan National Santé Environnement

PPAR $\alpha$  : Peroxisome proliferator-activated receptor alpha (récepteur alpha au facteur activé de prolifération des peroxysomes)

RBP : Retinol binding protein

REL : Reference Exposure Level : VTR voie respiratoire de l'OEHHA

RIVM : National Institute for Public Health and the Environment (Netherlands)

RR : Risque relatif

RR : Risque relatif

SBS : syndrome des bâtiments malsains

SIR : Standardized incidence ratio

SMOR : Standardized mortality odds ratio

SMR : Standardized mortality ratio

TCA : Acide trichloroacétique

TCVC : S-(1,2,2-trichlorovinyl)-L-cystéine

TCVCS : TCVC sulfoxyde

TGAP : Taxe Générale sur les Activités Polluantes

UF : Uncertainty factor: facteur d'incertitude

UFA : Facteur d'incertitude lié à la variabilité inter-espèce

UFH : Facteur d'incertitude lié à la variabilité inter-individuelle

UFL : Facteur d'incertitude lié à l'utilisation d'un LOAEL

US EPA : United States Environmental Protection Agency

VG : Valeur Guide

VGAI : Valeur Guide de qualité d'Air Intérieur

VTR : Valeur Toxicologique de Référence

$\gamma$ -GT : gamma-Glutamyl transferase

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Emissions de tétrachloroéthylène dans l'air en France métropolitaine en 2006 (CITEPA, 2008)	23
Tableau 2 : Valeurs bibliographiques des concentrations de tétrachloroéthylène rapportées dans l'habitat	25
Tableau 3: Ratio intérieur/extérieur des concentrations en tétrachloroéthylène (OQAI, 2006).	28
Tableau 4: Synthèse des NOAEL et LOAEL (ou assimilés) identifiés dans la littérature pour les effets neurologiques correspondant à des expositions aiguës de l'homme au tétrachloroéthylène (études professionnelles) (d'après OMS, 2006 et ATSDR, 1997).	35
Tableau 5 : Synthèse des NOAEL et LOAEL (ou assimilés) identifiés dans la littérature pour des expositions chroniques de l'homme au tétrachloroéthylène (études professionnelles) et pour les effets non cancérogènes (d'après OMS, 2006 et ATSDR, 1997).	40
Tableau 6 : Synthèse des principales études identifiées dans la littérature pour des expositions chroniques de l'homme au tétrachloroéthylène (études professionnelles et environnementales) pour les effets cancérogènes (d'après OMS, 2006 et ATSDR, 1997).	49
Tableau 7 : Valeurs Guides nationale et supranationale pour le tétrachloroéthylène pour des expositions par inhalation	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
Tableau 8: Valeurs toxicologiques de référence aiguës du tétrachloroéthylène pour des expositions par inhalation pour des effets non cancérogènes (VTR à seuil)	64
Tableau 9 : Valeurs toxicologiques de référence chroniques du tétrachloroéthylène pour des expositions par inhalation pour des effets non cancérogènes (VTR à seuil)	66
Tableau 10: Valeurs toxicologiques de référence du tétrachloroéthylène pour des expositions par inhalation pour des effets cancérogènes (VTR sans seuil)	67

## Liste des figures

Figure 1 : Concentrations intérieures dans les résidences principales de France métropolitaine (OQAI, 2006)	24
Figure 2 : Concentrations intérieures en tétrachloroéthylène mesurées dans les garages (OQAI, 2006)	24
Figure 3 : Concentrations en tétrachloroéthylène, en $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ mesurées en extérieur, issue de la campagne Logements de l'OQAI (OQAI, 2006)	27
Figure 4 : Voie de métabolisme oxydatif du tétrachloroéthylène (source : De Raat, 2003)	31
Figure 5 : Possible voie de bioactivation de la S-(1,2,2-trichlorovinyl)-L-cysteine (source : Elfarra <i>et al.</i> , 2007)	32
Figure 6 : Mécanismes d'actions supposés de la néphrotoxicité du tétrachloroéthylène (D'après Lash et Parker, 2001)	57
Figure 7 : Mécanismes d'actions supposés de l'hépatotoxicité du tétrachloroéthylène (D'après Lash et Parker, 2001)	58

# 1 Contexte, objet et modalités de traitement de la saisine

## 1.1 Contexte

Jusqu'à récemment, la qualité de l'air à l'intérieur des bâtiments ne faisait pas partie des préoccupations sanitaires majeures en France, comme l'est la qualité de l'air extérieur. Pourtant, chaque individu passe en moyenne, en climat tempéré, 85 % de son temps dans des environnements clos dont une majorité de ce temps dans l'habitat. L'environnement intérieur offre une grande diversité de situations de pollutions par de nombreux agents physiques et contaminants chimiques ou microbiologiques, liées aux bâtiments, aux équipements, à l'environnement extérieur immédiat et aux activités des occupants. Les pollutions observées peuvent avoir des conséquences importantes sur l'état de santé des individus même si elles ne sont pas toutes quantifiables avec précision et s'il est souvent difficile de s'accorder sur la part des déterminants génétiques, sociaux et environnementaux dans l'apparition et le développement des pathologies observées : irritations, maladies allergiques, pathologies broncho-pulmonaires, intoxications aiguës, cancers, syndrome des bâtiments malsains (SBS), *etc.*

Depuis quelques années, une attention croissante est portée à ce sujet, avec en particulier la création par les pouvoirs publics, en 2001, de l'Observatoire de la Qualité de l'Air Intérieur (OQAI) dont la vocation est de dresser un état des lieux des expositions aux polluants de l'air dans les lieux de vie intérieurs et d'en identifier les déterminants, afin d'apporter les informations pour l'évaluation et la gestion des risques sanitaires associés. Les données collectées ont confirmé **la nécessité de disposer, au niveau national, de valeurs de référence** permettant de situer les niveaux de concentrations mesurés dans les environnements clos et d'instaurer des mesures de réduction des émissions proportionnées notamment au risque potentiel encouru. Par ailleurs, le manque de niveaux de référence pour la qualité de l'air intérieur limite le développement de référentiels utiles pour la qualification, en termes sanitaires, des émissions de composés par les produits de construction, de décoration ou d'usage courant. Ces éléments manquent également pour la conception de protocoles en vue de la spécification de bâtiments à Haute Qualité Environnementale.

A l'échelle internationale, des valeurs de recommandations sont proposées dans certains pays et par quelques organismes reconnus, parmi lesquelles les valeurs guides pour la qualité de l'air de l'OMS<sup>1</sup> et celles issues du projet européen INDEX<sup>2</sup> financé par la Direction Générale de la Commission Européenne pour la santé et la protection des consommateurs (DG SANCO). Le projet INDEX avait pour but d'élaborer pour 2005 une liste de polluants chimiques prioritaires des environnements intérieurs susceptibles d'être réglementés dans le futur et de proposer des valeurs guides de qualité d'air intérieur. L'Organisation mondiale de la santé s'est plus récemment engagée dans l'élaboration de valeurs guides de la qualité de l'air intérieur d'ici 2009 (OMS, 2006).

En France, une volonté d'approfondissement des connaissances dans ce domaine était demandée dans le cadre du Plan National Santé Environnement (PNSE, 2004-2008). En effet, l'une des

---

<sup>1</sup> Air quality guidelines for Europe, second edition. European series n°91, 2000.

<sup>2</sup> Critical Appraisal of the Setting and Implementation on Indoor Exposure Limits in European Union. The Index Project. Final Report. January, 2005. European Commission.



douze actions prioritaires visant à répondre à l'un des trois objectifs majeurs du plan, « garantir un air et une eau de bonne qualité », est de « mieux connaître les déterminants de la qualité de l'air intérieur »<sup>3</sup>. Cette volonté est à présent l'une des priorités de la loi 2009—967 de programmation relative à la mise en œuvre du Grenelle de l'Environnement<sup>4</sup>.

## 1.2 Objet de la saisine

**Pour faire face à l'enjeu sanitaire que représente la qualité de l'air intérieur et apporter aux pouvoirs publics des éléments utiles à la gestion de ce risque**, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement et du Travail (Afsset) s'est autosaisie en 2004. L'Agence a ainsi mis en place un groupe de travail co-piloté avec le Centre Scientifique et Technique du Bâtiment (CSTB) sous l'égide de son Comité d'experts spécialisés « évaluation des risques liés aux milieux aériens » depuis le 16 décembre 2005 **afin d'élaborer des valeurs guides pour la qualité de l'air intérieur en France, fondées sur des critères sanitaires.**

Les travaux du groupe ont permis la rédaction d'un rapport répondant aux différentes interrogations relatives à la proposition de valeurs guides de qualité d'air intérieur : pourquoi, dans quel contexte, pour quels polluants et comment ? (AFSSET 2007). En s'appuyant sur les conclusions de cette expertise, le groupe de travail a procédé à l'examen plus particulier du tétrachloroéthylène. L'analyse détaillée de ses propriétés toxicologiques et des valeurs de référence disponibles (Valeurs guides (VG) et Valeurs Toxicologiques de Référence (VTR)) ont permis de conclure sur la possibilité de fixer des valeurs guides de qualité d'air intérieur pour le tétrachloroéthylène.

## 1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation

L'Afsset a confié au Comité d'Experts Spécialisés (CES) « Evaluation des risques liés aux milieux aériens » l'instruction de cette saisine. Ce dernier a mandaté le groupe de travail « VGAI » pour la réalisation des travaux d'expertise.

---

### **3 Action 14 : Mieux connaître les déterminants de la qualité de l'air intérieur et renforcer la réglementation**

Les concentrations de polluants dans l'air intérieur peuvent être plus importantes que dans l'air extérieur. Le renforcement et l'extension des activités menées par l'observatoire de la qualité de l'air intérieur permettront d'évaluer l'exposition de la population aux polluants de l'air dans les environnements intérieurs (habitat individuel, lieux publics, écoles, bureaux, *etc.*) et d'en identifier les principales sources en vue d'élaborer, à mi-parcours du plan, des mesures de prévention et de réduction des risques sanitaires. A partir de ces travaux, des indices de qualité d'air intérieur seront développés, pouvant ensuite donner lieu à des recommandations. Enfin les conditions de création, par exemple à la Cité des Sciences, d'un espace de démonstration dédié au bâtiment et à la qualité de l'air intérieur seront étudiées.

<sup>4</sup> En juillet 2007, **le Grenelle de l'environnement** a été lancé afin de réunir l'Etat et les représentants de la société civile pour définir une feuille de route en faveur de l'écologie, du développement et de l'aménagement durables. **Plusieurs propositions concernant la qualité de l'air intérieur ont été émises et reprise dans la loi 2009-967 (articles 37 et 40) :**

- un deuxième plan national santé environnement 2009-2012 comportant des mesures relatives à l'amélioration de la qualité de l'air intérieur ;
- un étiquetage obligatoire des produits de construction et de décoration en particulier concernant leurs émissions en polluants volatils, et l'interdiction des substances classées CMR1 et CMR2 au sens de la réglementation européenne dans ces produits ;
- des systèmes de mesure et d'information sur la qualité de l'air intérieur seront mis en place dans les établissements recevant des populations vulnérables ou du public.

Les travaux d'expertise du groupe de travail ont été soumis régulièrement au CES (tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques). Le rapport produit par le groupe de travail tient compte des observations et éléments complémentaires transmis par les membres du CES.

Ces travaux sont ainsi issus d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires, intégrant des représentants d'établissement pour le groupe de travail.

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « qualité en expertise » avec pour objectif de respecter les points suivants : compétence, indépendance, transparence, traçabilité.

## 2 Introduction

L'objet de ce document est de proposer une (ou plusieurs) valeur(s) guide(s) de qualité d'air intérieur (VGAI) pour le tétrachloroéthylène. Conformément à la méthode adoptée par le groupe, les VGAI sont définies pour protéger la population générale des effets néfastes sur la santé de polluants rencontrés plus spécifiquement dans les environnements intérieurs (logements, écoles, bureaux...à l'exclusion des locaux à pollution spécifique). Elles sont construites exclusivement selon des critères sanitaires pour protéger des effets du tétrachloroéthylène par voie aérienne (synthèses bibliographiques des données toxicologiques les plus récentes, VG sanitaires et VTR existantes).

Le document est présenté en deux parties :

**La 1<sup>ère</sup> partie** regroupe les principaux éléments permettant de caractériser la substance en renseignant notamment les items suivants :

- **identification du tétrachloroéthylène (chapitre 3.1)**
- **propriétés physico-chimiques (chapitre 3.2)**
- **sources d'émission potentielles, naturelles comme anthropiques (chapitre 3.3)**
- **données de concentrations et d'expositions mesurées dans les différents lieux de vie (chapitre 3.4)**

**La 2<sup>nde</sup> partie** regroupe l'ensemble des données toxicologiques utiles au choix de VGAI pour le tétrachloroéthylène. Cette synthèse est conduite en trois grandes étapes :

- **analyse de la cohérence des données de toxicocinétique, de toxicodynamie et sur les effets pouvant être engendrés chez l'homme par le tétrachloroéthylène (chapitre 4) ;**
- **collecte des différentes VG de qualité d'air et VTR existantes, synthèse des études sources et méthode de construction de la valeur (chapitre 5) ;**
- **étude critique des valeurs sanitaires de référence (VG et VTR) jugées pertinentes par les experts du groupe de travail. Cette partie constitue la valeur ajoutée de l'expertise menée dans le cadre du groupe de travail car elle permet de renseigner le lecteur sur les éléments et critères de choix ayant conduits à la proposition de VGAI française (chapitre 6).**

L'élaboration de cette fiche repose sur la consultation des synthèses publiées par des organismes internationaux jusqu'en décembre 2008.

### 3 Informations générales

#### 3.1 Identification de la substance

Numéro CAS, ENEICS, etc.	CAS : 127-18-4 ; EiNECS : 204-825-9
Nom	Tétrachloroéthylène
Synonymes	Fr : perchloroéthylène, tétrachloroéthène, chlorure de carbone, 1,1,2,2-tétrachloroéthylène En : Perchloroethylene, carbon bichloride, carbon dichloride, ethylene tetrachloride, 1,1,2,2- tetrachloroethylene, ethene, 1,1,2,2-tetrachloro, ethene, tetrachloro, ethylene, tetrachloro
Formule brute	C <sub>2</sub> Cl <sub>4</sub>
Formule développée	Cl <sub>2</sub> C=CCl <sub>2</sub>

#### 3.2 Propriétés physico-chimiques

Forme physique	Liquide incolore
Poids moléculaire	165,8 g.mol <sup>-1</sup>
Point d'ébullition	121°C
Point de fusion	-22,7 à -22°C
Pression de vapeur	1900 Pa à 20 °C
Densité	5,8 (air = 1)
Facteurs de conversion	1 ppm = 6,90 mg.m <sup>-3</sup> à 20°C
Solubilité	soluble dans l'eau (140 à 200 mg.L <sup>-1</sup> )
LogKow <sup>5</sup>	2,67
Koc <sup>6</sup>	247 L.kg <sup>-1</sup>
BCF <sup>7</sup>	40-50 L.kg <sup>-1</sup>
BAF <sup>8</sup>	Accumulation peu probable.

<sup>5</sup> LogKow : logarithme du coefficient de partage octanol-eau. Il correspond au ratio entre la concentration de substance dans l'octanol et celle dans l'eau à l'équilibre. Il est corrélé à la solubilité dans l'eau, et reflète indirectement les potentiels de bioconcentration et de bioaccumulation.

<sup>6</sup> Koc : Coefficient d'adsorption sur la matière organique. C'est le ratio entre la quantité de substance adsorbée par le sol par unité de poids de carbone organique et la concentration de la substance en solution, à l'équilibre. Il reflète la mobilité de la substance dans les sols.

<sup>7</sup> Bioconcentration factor (BCF) : facteur de bioconcentration, c'est le rapport entre la concentration de la substance dans un organisme aquatique et sa concentration dans l'eau. Il exprime l'accumulation de la substance dans un organisme aquatique, c'est-à-dire la capacité qu'a un organisme (en particulier aquatique) d'extraire et concentrer les substances de l'environnement qui l'entoure (eau).

<sup>8</sup> Bioaccumulation factor (BAF) : Facteur de bioaccumulation. La bioaccumulation est la capacité qu'a un organisme (généralement aquatique) d'extraire et concentrer les substances, à la fois directement à partir de l'environnement qui l'entoure (bioconcentration), mais aussi indirectement à partir de la nourriture.

Point d'éclair	Dans les conditions normales d'utilisation, ininflammable et inexplosible
Température d'auto-inflammation	
Limites d'explosivité dans l'air	

Il y a également lieu de préciser qu'à haute température au contact d'une flamme le tétrachloroéthylène va se décomposer et former, avec l'hydrogène, de l'acide chlorhydrique. En milieu humide cet acide peut se déposer sur les matériaux de contact et entraîner une importante corrosion pouvant être à l'origine d'accident. Ce phénomène a été observé sur des chaudières à gaz et /ou les tubages les desservant en provoquant parfois des intoxications oxycarbonées.

### 3.3 Sources d'émissions

Les sources d'émission dans l'environnement sont d'origines anthropiques et issues principalement du processus d'évaporation dans l'atmosphère.

#### 3.3.1 Sources liées au milieu intérieur

Le tétrachloroéthylène est utilisé dans la fabrication de produits de décoration et de consommation tels que les moquettes, tapis, peintures et vernis.

Le tétrachloroéthylène est le solvant principalement utilisé dans le cadre du nettoyage à sec des vêtements. Le linge est brassé avec le solvant dans le tambour de la machine lors de la phase de nettoyage. Le solvant récupéré est ensuite filtré. Suit une phase de séchage à l'aide d'un courant d'air chaud à 50-70°C et une phase de désodorisation par refroidissement. Des émissions de solvant peuvent provenir de l'ouverture du hublot, des vêtements en sortie de machine, des filtres, de fuites de tétrachloroéthylène, des opérations de maintenance importante ou encore de manipulations d'élimination de cette substance (INRS, 2007).

Le tétrachloroéthylène contenu dans les eaux de consommation et de surface se volatilise rapidement dans l'atmosphère.

#### 3.3.2 Sources liées au milieu extérieur

En France, les émissions de tétrachloroéthylène dans l'atmosphère sont estimées à 3,9 kt par an en 2006 (CITEPA, 2008). Depuis 1990, les émissions ont été divisées par un facteur 5.

Les rejets proviennent principalement du nettoyage à sec des vêtements mais aussi du nettoyage de surface. Le tétrachloroéthylène est aussi utilisé dans les activités industrielles suivantes : dégraissage et nettoyage de pièces métalliques, finissage des textiles, extraction des huiles et graisses et comme intermédiaire de synthèse et diluant pour peintures et vernis (INRS, 2007).

La réglementation du Ministère en charge de l'environnement relative aux installations classées, qui porte sur les activités soumises à la taxe générale sur les activités polluantes (TGAP), a permis de diminuer les émissions en tétrachloroéthylène : rubrique 2345 - activités de nettoyage à sec ; 2564 - Nettoyage, dégraissage, décapage de surfaces. Mais dans l'activité de nettoyage des surfaces, le tétrachloroéthylène est employé plus souvent en remplacement du trichloroéthylène.

Le tétrachloroéthylène peut également provenir, en milieu intérieur et extérieur, d'une pollution des sols suite à un déversement accidentel ou volontaire.

**Tableau 1 : Emissions de tétrachloroéthylène dans l'air en France métropolitaine en 2006 (CITEPA, 2008)**

Industrie manufacturière	2,4 kilo tonnes
Tertiaire, comm. et institutionnel <sup>9</sup>	1,4 kilo tonnes
<b>TOTAL</b>	<b>3.9</b>

### 3.4 Données de concentrations dans l'air

Le tétrachloroéthylène est l'un des composés organiques volatils recherché dans le cadre de la campagne Logement de l'observatoire de qualité d'air intérieur (OQAI) mené entre 2003 et 2005. Des investigations spécifiques ont été menées à la suite de plaintes déposées par des riverains vivant à proximité de pressings ou d'anciens sites industriels où une pollution des sols en tétrachloroéthylène a été mise en évidence.

#### 3.4.1 Concentrations dans l'air intérieur

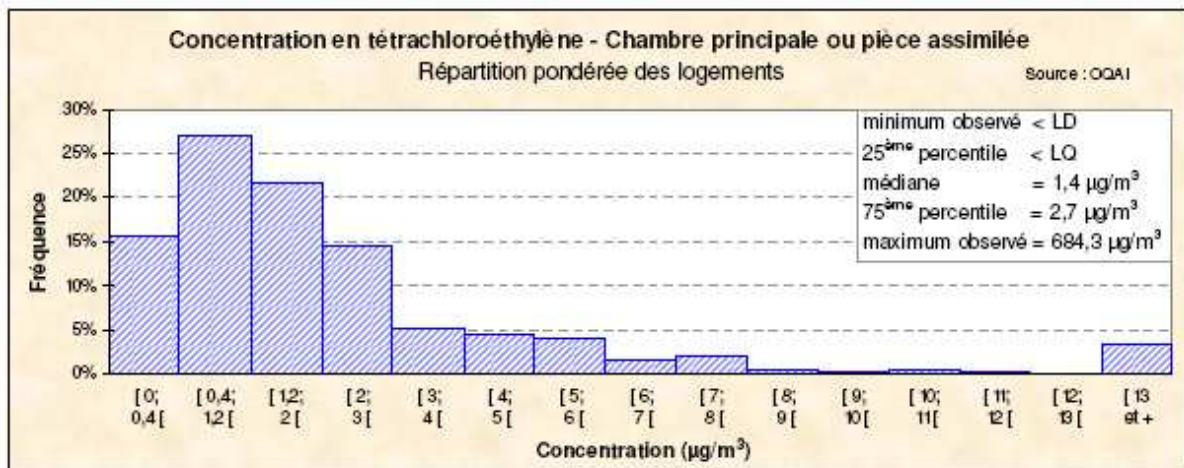
##### 3.4.1.1 Concentrations dans l'habitat

En France, les concentrations intérieures en tétrachloroéthylène dans les logements sont documentées par les données de l'OQAI jugées représentatives de l'ensemble des résidences principales de France métropolitaine et rapportées ci-après. Les mesures effectuées dans 541 logements et 139 garages attenants réalisées par l'OQAI de 2003 à 2005 (prélèvements sur tubes passifs d'une durée de 7 jours) ont en effet été extrapolées à l'ensemble des résidences françaises de métropole. **La médiane des concentrations en tétrachloroéthylène dans la chambre principale (ou pièce assimilée) est égale à 1,4  $\mu\text{g.m}^{-3}$  avec un maximum à 684  $\mu\text{g.m}^{-3}$ .** Les concentrations en tétrachloroéthylène dans les garages communiquant avec les logements sont plus faibles avec un maximum à 8,2  $\mu\text{g.m}^{-3}$  (médiane inférieure à la limite de détection du tétrachloroéthylène) (OQAI, 2006).

Les figures 1 et 2 rapportent les distributions des concentrations retrouvées dans les logements français (chambre principale ou pièce assimilée) et dans les garages attenants lors de la campagne nationale « Logements » de l'OQAI. La répartition pondérée correspond aux résultats sur l'échantillon redressé.

---

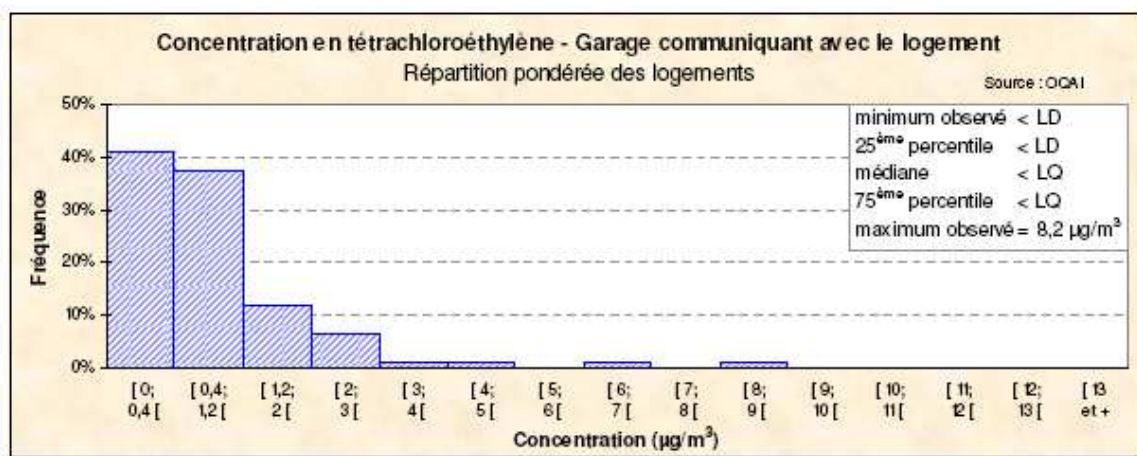
<sup>9</sup> auquel est affecté le nettoyage à sec



#### Limites et incertitudes de mesures

- limite de détection LD :  $0,4 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  ; limite de quantification LQ :  $1,2 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  ;
- incertitudes : ( $\text{LQ} \pm 0,9 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ) ; (médiane  $\pm 0,9 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ) ; (maximum  $\pm 140,8 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ )

**Figure 1 : Concentrations intérieures dans les résidences principales de France métropolitaine (OQAI, 2006)**



**Figure 2 : Concentrations intérieures en tétrachloroéthylène mesurées dans les garages (OQAI, 2006)**

Des mesures en tétrachloroéthylène ont été réalisées dans les habitations situées au-dessus des installations de nettoyage à sec (INERIS, 2002, 2008a). Dans une première campagne réalisée en 2002, des mesures de concentration dans l'air d'un pressing situé dans une galerie marchande d'un centre commercial et dans la cage d'escalier de l'immeuble situé au-dessus ont été réalisées. Une deuxième campagne menée de 2005 à 2007 a porté sur trois séries de mesures du tétrachloroéthylène à l'intérieur d'un pressing, mais également dans les appartements situés au-dessus (Prélèvement Tube passif – 7 jours – incertitudes liée au prélèvement et à l'analyse 20 à 30%) (ces données sont détaillées dans le chapitre 3.4.1.3.).

Les concentrations mesurées dans d'autres pays, disponibles dans la littérature, sont fournies dans le Tableau 2.

**Tableau 2 : Valeurs bibliographiques des concentrations de tétrachloroéthylène rapportées dans l'habitat**

Description de l'étude	Valeurs ( $\mu\text{g.m}^{-3}$ )	Source
25 Logements situés à Shimizu (Japon). Prélèvements de 24 heures (2000 – 2001)	Moy= 0,16 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (moyenne géométrique)	(Ohura <i>et al.</i> , 2006)
New York : 64 logements dans 24 immeubles où se situe un pressing Prélèvements de 21 à 27h entre 2001 et 2003	Moy = 34 $\mu\text{g.m}^{-3}$ . (moyenne géométrique) Max = 5 000 $\mu\text{g.m}^{-3}$	(McDermott <i>et al.</i> , 2005).
Domiciles de six villes européennes (Athènes (43), Bâle (47), Oxford (40), Helsinki (192), Milan (46), Prague (48)) ( $n_{\text{tot}} = 416$ ) Prélèvements passifs * (1996-1997)	$n=416$ Med = 0,8 Moy. = 7,1 (moyenne arithmétique) Max = 672,5  Pour chaque ville Helsinki : Moy=1 ; Max = 39 Med = 0,64 Athènes : Moy=5,14 ; Max = 85,3 ; Med = 1,52 Bâle : Moy=1,15 ; Max=8,08 ; Med = 0,56 Milan: Moy =39,9 ; Max=672,5 ; Med = 8,03 Prague: Moy=11,15 ; Max= 52,7 ; Med =6,8 Oxford : Moy= 2,72; Max=52,2 ; Med= 1,25	EXPOLIS : www.ktl.fi
555 logements de 150 villes allemandes Prélèvements passifs sur 1 semaine entre mai 2003 et mai 2006	7 % des résidences avaient une concentration en tétrachloroéthylène supérieure à 1 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (limite de quantification - Bestimmungsgrenze).  Moy < LQ P95 = 1,4 Max = 28	Kolossa-Gehring <i>et al.</i> , 2007

**Nota :** Les limites de détection et de quantification ne sont pas rapportées, car non systématiquement disponibles. Il semblerait qu'elles puissent être très variables d'une étude à l'autre selon les performances des laboratoires. Les pas de temps sont rapportés dès lors qu'ils sont disponibles.

### 3.4.1.2 Concentrations dans les locaux accueillant du public

Un établissement recevant du public (ERP) est défini à l'article R123-2 du Code de la construction et de l'habitation. Ce sont les lieux publics ou privés accueillant des clients ou des utilisateurs autres que les employés. Ce terme regroupe un très grand nombre d'établissements comme les cinémas, théâtres, magasins (de l'échoppe à la grande surface), bibliothèques, écoles, universités, hôtels, restaurants, hôpitaux... que ce soient des structures fixes ou provisoires (chapiteau, structures gonflables).

En France, le réseau de surveillance de la qualité de l'air Bourguignon (Atmosf'air Bourgogne) a réalisé en 2002/2003 des travaux visant à mesurer divers composés organiques volatils (COV) dont le tétrachloroéthylène dans l'air de plusieurs ERP. Ces mesures ont été effectuées au sein de 10 sites : **1 cafétéria, 1 cinéma, 1 gare, 1 bar, 1 halte garderie, 1 MJC, 1 mairie, 1 salle de sport, 2 bureaux administratifs**. Cette campagne a été réalisée en deux phases distinctes correspondant à une période estivale (juillet 2002) et une période hivernale « plus froide » (mars 2003). Entre ces deux périodes, des mesures ont également été réalisées dans 3 écoles et un boulodrome. L'étude comportait aussi un site particulier constitué par l'habitacle d'une voiture diesel. **Les concentrations mesurées allaient de moins de 0,1 (mairie) à 1,4  $\mu\text{g.m}^{-3}$  (une école au printemps)** (Mosqueron et Nedellec, 2004).



#### 3.4.1.2.1 Concentrations dans les bureaux

Il n'existe pas de données françaises (recherche bibliographique dans la base de données Pubmed, sur Internet, sur le site OQAI et les synthèses faites dans ce domaine).

Dans le cadre de l'étude multicentrique européenne EXPOLIS, les concentrations en tétrachloroéthylène ont été mesurées dans les bureaux des personnes enquêtées (prélèvement actif de 48 heures) (EXPOLIS, 2004). Les valeurs moyennes mesurées étaient les suivantes :

- Helsinki : 9,63  $\mu\text{g.m}^{-3}$  (136 prélèvements)
- Athènes : 3,38  $\mu\text{g.m}^{-3}$  (25 prélèvements)
- Bâle : 1,38  $\mu\text{g.m}^{-3}$  (37 prélèvements)
- Milan : 15,55  $\mu\text{g.m}^{-3}$  (25 prélèvements)
- Prague : 7,51  $\mu\text{g.m}^{-3}$  (16 prélèvements)
- Oxford : 5,96  $\mu\text{g.m}^{-3}$  (24 prélèvements)

#### 3.4.1.2.2 Concentrations dans les écoles et les crèches

Il n'a pas été trouvé de données françaises exceptées celles de la campagne menée par Atmos'air Bourgogne présentées ci-dessus (chapitre 3.4.1.2) (recherche bibliographique dans la base de données Pubmed, sur Internet, sur le site OQAI et les synthèses faites dans ce domaine).

#### 3.4.1.2.3 Concentrations dans les parcs de stationnement couverts

Il n'a pas été trouvé de données françaises (recherche bibliographique dans la base de données Pubmed, sur Internet, sur le site OQAI et les synthèses faites dans ce domaine).

#### 3.4.1.2.4 Concentrations dans le secteur du nettoyage à sec et son environnement

L'INERIS a réalisé 2 campagnes de mesures en juin et juillet 2002 au niveau d'installations françaises à savoir un pressing de la galerie marchande d'un centre commercial (1 machine de type 4 représentant 2 % du parc français) et un pressing situé en zone habitée (1 machine de type 3 représentant 93 % du parc français). Les mesures ont été réalisées par prélèvements passifs (canisters). Le seuil de détection de ces capteurs est de 0,2 ppb (soit environ 1,4  $\mu\text{g.m}^{-3}$  pour le tétrachloroéthylène).

La campagne n°1 a été effectuée dans un pressing localisé dans une galerie marchande d'un centre commercial en face des caisses d'un hypermarché (5500 m<sup>2</sup>) et les concentrations ont été mesurées dans la galerie marchande et l'hypermarché. Les concentrations moyennes en tétrachloroéthylène variaient de 50  $\mu\text{g.m}^{-3}$  au niveau des rayons de l'hypermarché les plus éloignés du pressing à environ 680  $\mu\text{g.m}^{-3}$  au niveau des caisses en face du pressing. Des courbes d'isoconcentration ont été tracées et indiquaient que les niveaux de concentration dans l'enceinte de l'hypermarché étaient compris entre 100 et 350  $\mu\text{g.m}^{-3}$  et dans la galerie marchande étaient compris entre 200 et 600  $\mu\text{g.m}^{-3}$ .

La campagne n°2 a été réalisée dans un pressing localisé dans une zone commerçante, ouverte sur l'extérieur et les mesures ont été effectuées dans le pressing et à chaque palier d'un étage de l'immeuble au dessus. Dans le magasin, les concentrations moyennes en tétrachloroéthylène variaient de 6,6 mg.m<sup>-3</sup> à l'entrée du magasin à 18 mg.m<sup>-3</sup> près de la machine. La concentration moyenne en tétrachloroéthylène dans l'air au niveau du balcon au-dessus de l'installation de nettoyage à sec était de 100  $\mu\text{g.m}^{-3}$ . Dans l'entrée de l'immeuble jouxtant le commerce, la concentration moyenne en tétrachloroéthylène obtenue au niveau du premier palier est de 1,6 mg.m<sup>-3</sup> et celle obtenue au quatrième et dernier étage était de 16,5  $\mu\text{g.m}^{-3}$ . L'INERIS indique que compte-tenu de la faible quantité de linge nettoyé le jour de la réalisation de la campagne de mesures, il est vraisemblable que les concentrations mesurées soient sous-estimées par rapport à un niveau d'activité moyen de l'installation (INERIS, 2002).

Trois autres séries de mesures du tétrachloroéthylène à l'intérieur du pressing, mais également dans les appartements situés au-dessus ont été menées par l'INERIS entre 2005 et 2007 (INERIS, 2008a). Les prélèvements ont été réalisés par tubes passifs sur 7 jours. Les deux premiers pressings dans lesquels les mesures ont été effectuées étaient équipés de machines de nettoyage à sec sans filtre à charbon actif sur le circuit de séchage. Le troisième pressing quant à lui était équipé d'une machine munie d'un tel filtre ainsi que d'une ventilation mécanique contrôlée. Dans les pressings, les concentrations moyennes mesurées sur une semaine de prélèvement étaient, pour les pressings n°1, n°2 et n°3, respectivement de 32,2, 53,3 et 8 mg.m<sup>-3</sup>. Dans les appartements situés directement au-dessus des commerces étudiés, les concentrations moyennes mesurées étaient respectivement de 2,2, 2,9 et 0,29 mg.m<sup>-3</sup>.

Le laboratoire central de la préfecture de police (LCP) a réalisé des mesures dans une dizaine de logements au-dessus d'établissements de nettoyage à sec situés en région parisienne. Les prélèvements ont été réalisés par tubes passifs sur 24 heures. Les concentrations moyennes dans les logements variaient de 0,49 à 14,2 mg.m<sup>-3</sup> (minimum et maximum mesurés respectivement à 0,37 et 32 mg.m<sup>-3</sup>).

A titre informatif, une étude française sur l'exposition professionnelle a été conduite par l'INRS au travers de 7 campagnes de mesures effectuées au sein de 2 pressings industriels et 3 pressings commerciaux. Des prélèvements actifs et passifs (tube de charbon actif), PID 2020, badge GABIE) ont été mis en œuvre entre 4 ou 8 heures à une hauteur de 1,7 mètres. Tous ces établissements étaient équipés de dispositifs de ventilation à l'exception d'un des pressings commerciaux. Dans les pressings industriels, les concentrations dans l'air en tétrachloroéthylène étaient de l'ordre de 20 ppm (138 mg.m<sup>-3</sup>) en moyenne avec un maximum à 41 ppm (283 mg.m<sup>-3</sup>) (Prélèvements tube de charbon actif). Des pics de pollution supérieurs à 100 ppm (690 mg.m<sup>-3</sup>) ont été mesurés sur une minute (prélèvement PID). Les concentrations dans l'air étaient inférieures à 5 ppm (34,5 mg.m<sup>-3</sup>) dans les pressings commerciaux. De plus, des concentrations pouvant atteindre 1000 ppm (6900 mg.m<sup>-3</sup>) sont mesurées lors de l'ouverture de hublots (prélèvements par PID entre 15 seconde et 1 minute) (INRS, 2007).

### 3.4.2 Concentrations dans l'air extérieur

D'après l'OQAI (cf. figure 3), la médiane des concentrations mesurées en extérieur lors de la campagne nationale « Logements » est inférieure à la limite de quantification (1,2 µg.m<sup>-3</sup>).

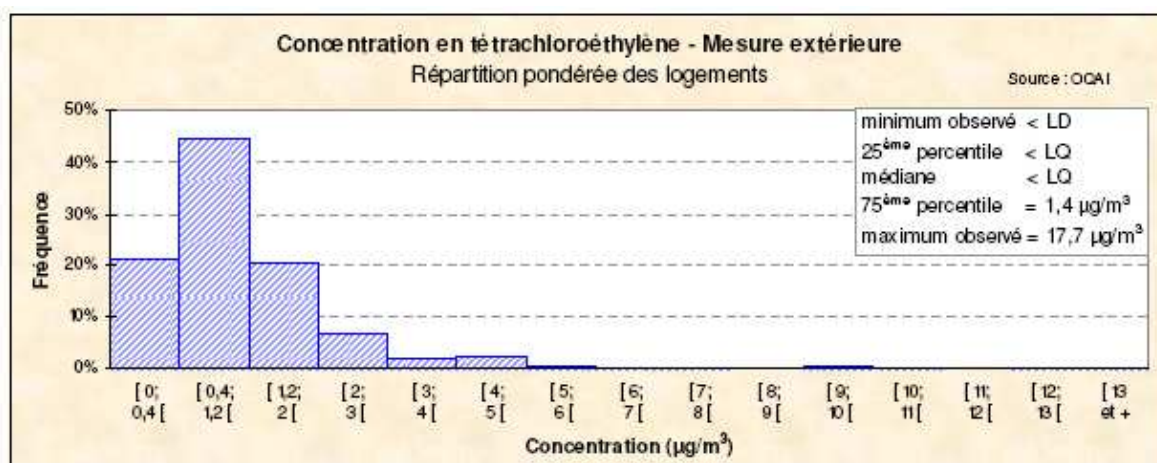


Figure 3 : Concentrations en tétrachloroéthylène, en µg.m<sup>-3</sup> mesurées en extérieur, issue de la campagne Logements de l'OQAI (OQAI, 2006)

Pour information, les principales données de l'OQAI relatives aux distributions des concentrations en tétrachloroéthylène à l'intérieur et à l'extérieur des logements sont annexées au rapport (Annexe 2).

Dans le cadre de l'étude américaine NHEXAS, la médiane des concentrations mesurées en extérieur était de  $1,24 \mu\text{g.m}^{-3}$  et le percentile 90 était de  $6,71 \mu\text{g.m}^{-3}$  (Clayton *et al.*, 1999).

Le rapport européen d'évaluation des risques rassemblent les données disponibles sur les niveaux de concentration extérieures en tétrachloroéthylène et indiquent que la majorité des résultats est inférieure à  $10 \mu\text{g.m}^{-3}$ , dont la plupart est en dessous de  $1 \mu\text{g.m}^{-3}$  (European union, 2005a).

L'Allemagne est le pays disposant du plus grand nombre de mesures, le maximum des concentrations relevé est de  $120 \mu\text{g.m}^{-3}$ .

Dans l'étude multicentrique européenne EXPOLIS, les concentrations extérieures en tétrachloroéthylène mesurées étaient les suivantes (European Commission, 2005b) :

- Helsinki : moy=  $0,85 \mu\text{g.m}^{-3}$ , med=  $0,63 \mu\text{g.m}^{-3}$ , max=  $18,47 \mu\text{g.m}^{-3}$  (136 prélèvements)
- Athènes : moy=  $2,3 \mu\text{g.m}^{-3}$ , med=  $0,83 \mu\text{g.m}^{-3}$ , max=  $13,82 \mu\text{g.m}^{-3}$  (25 prélèvements)
- Bâle : moy=  $0,77 \mu\text{g.m}^{-3}$ , med=  $0,74 \mu\text{g.m}^{-3}$ , max=  $3,59 \mu\text{g.m}^{-3}$  (37 prélèvements)
- Milan : moy=  $33,13 \mu\text{g.m}^{-3}$ , med=  $7,52 \mu\text{g.m}^{-3}$ , max=  $354,36 \mu\text{g.m}^{-3}$  (25 prélèvements)
- Prague : moy=  $4,2 \mu\text{g.m}^{-3}$ , med=  $1,95 \mu\text{g.m}^{-3}$ , max=  $19,42 \mu\text{g.m}^{-3}$  (16 prélèvements)
- Oxford : moy=  $1,3 \mu\text{g.m}^{-3}$ , med=  $1,19 \mu\text{g.m}^{-3}$ , max=  $2,66 \mu\text{g.m}^{-3}$  (24 prélèvements)

### 3.4.3 Ratio des concentrations intérieures/extérieures

Le Tableau 3 présente les ratios entre les concentrations de tétrachloroéthylène intérieures et extérieures pour les logements français métropolitains, mesurées lors de la campagne nationale de l'OQAI entre 2003 et 2005. Ces données confirment que l'air intérieur contribue de manière importante à l'exposition respiratoire de la population générale, compte tenu des niveaux mais surtout des temps associés à l'exposition en air intérieur.

Tableau 3: Ratio intérieur/extérieur des concentrations en tétrachloroéthylène (OQAI, 2006).

Nombre de logements pris en compte pour le calcul du ratio	Effectif national représenté	% de logements pour lesquels $C_{\text{int}} < \text{LD}^*$ $C_{\text{ext}} < \text{LD}$	% de logements pour lesquels $C_{\text{int}} < \text{LD}$ $C_{\text{ext}} \geq \text{LD}$	% de logements pour lesquels $C_{\text{int}} \geq \text{LD}$ $C_{\text{ext}} < \text{LD}$	Répartition pondérée des logements (%) en fonction de la valeur du ratio $C_{\text{int}} / C_{\text{ext}}$			
					] 0 ; 1 [	] 1 ; 5 [	] 5 ; 50 [	> 50
504	21 418 890	14,6	1,7	7	6,6	63,9	6,0	0,2

\*LD : Limite de détection.

### 3.5 Contribution de l'exposition par inhalation dans l'air intérieur

Le rapport européen d'évaluation des risques fournit les parts suivantes pour l'exposition via l'environnement de la population générale au tétrachloroéthylène : air, 73,5% ; alimentation, 23,5% avec une contribution via les eaux de consommation négligeable (European Commission, 2007). Ce rapport souligne également l'importance de l'exposition des populations vivant à proximité d'établissement de nettoyage à sec. La voie d'exposition majoritaire au tétrachloroéthylène pour la population générale est donc l'inhalation.

L'étude européenne EXPOLIS a analysé le budget-espace-temps à travers l'Europe et fournit des données pour les 7 villes<sup>10</sup> qui ont participé à ce projet (EXPOLIS, 2004). En prenant en compte l'ensemble des résultats, le temps passé à l'intérieur représente 88 % de la journée (58 % à la maison ; 27 % au bureau), le temps dans les transports 4 % et à l'extérieur 6 %.

Compte-tenu des données rapportées dans les chapitres précédents pour différents environnements intérieur et l'air extérieur et du ratio entre le temps passé à l'intérieur et à l'extérieur, l'exposition à l'intérieur constitue la part prépondérante de l'exposition de la population générale au tétrachloroéthylène.

---

<sup>10</sup> Helsinki, Athènes, Bâle, Milan, Prague, Oxford et Grenoble

## 4 Synthèse des données toxicologiques

Les études menées chez l'homme sont nombreuses et suffisamment détaillées. Ainsi, pour la plupart des chapitres présentés ci-dessous, seules les données humaines ont été décrites et considérées, à l'exception des sections suivantes : Toxicocinétique, effets reprotoxiques, effets génotoxiques et cancérogènes ainsi que mécanisme d'action, pour lesquelles les données animales ont été également présentées.

### 4.1 Toxicocinétique

**Absorption :** La voie de pénétration principale du tétrachloroéthylène est la voie respiratoire (ATSDR, 1997 ; INERIS, 2008b ; INRS, 2004). Tant chez l'Homme que chez l'animal, il est rapidement et facilement absorbé à la suite d'une exposition par inhalation.

Chez l'Homme le taux d'absorption dépend de la fréquence respiratoire, de la durée d'exposition, et, pour les concentrations basses, de la proportion de tétrachloroéthylène dans l'air inspiré (ATSDR, 1997). L'absorption a été mesurée chez 7 volontaires exposés à 1 ppm de tétrachloroéthylène pendant 6 heures par voie respiratoire. Les auteurs ont observé que la concentration veineuse maximale était mesurée à la fin des 6 heures d'exposition et qu'elle diminuait par la suite (Chiu *et al.*, 2006). Le taux d'absorption pulmonaire chez l'homme diminue avec la durée d'exposition, il atteint 75% de sa valeur initiale après 4 heures d'exposition chez l'homme (INRS, 2004 ; OMS 2006, INERIS, 2008b). L'absorption a été estimée de 78 à 93% chez le volontaire exposé à des concentrations de 340 à 630 mg.m<sup>-3</sup> (OMS 2006).

Chez le rat Sprague-Dawley exposé à 50 ou 500 ppm pendant 3 heures, le taux d'absorption est relativement constant après 20 minutes d'exposition. Il est de 40% à 500 ppm et 50% à 50 ppm. Les auteurs ont suggéré que ce phénomène pouvait être dû à une saturation du métabolisme de cette molécule (Dallas *et al.*, 1994, cité dans ATSDR, 1997 et dans INERIS, 2008b).

**Distribution :** Le tétrachloroéthylène est une substance lipophile. Elle est distribuée préférentiellement dans le tissu adipeux. Cette substance s'accumule dans l'organisme à la suite d'expositions respiratoires répétées. Le coefficient de partage sang-air du tétrachloroéthylène chez l'homme est compris entre 10,3 et 14. Le coefficient de partition graisse-sang est compris entre 125 et 159 chez l'homme (INERIS, 2008b). Le tétrachloroéthylène a été retrouvé dans le foie, les reins, le cerveau et les poumons d'un homme décédé suite à une forte exposition (Levine *et al.*, 1981 cité dans ATSDR, 1997, INRS, 2004 et INERIS, 2008b).

Les données obtenues chez l'animal confirment l'hypothèse selon laquelle le tétrachloroéthylène est préférentiellement distribué au niveau du tissu adipeux. Cette substance est également capable de traverser la barrière placentaire et d'atteindre le fœtus et le liquide amniotique (INERIS, 2008b).

**Métabolisme :** Chez l'homme, le principal métabolite retrouvé au niveau sanguin et urinaire est l'acide trichloroacétique (TCA). La présence de trichloroéthanol a également été rapportée au niveau urinaire chez l'homme exposé au tétrachloroéthylène. Cependant, la présence de trichloroéthanol serait liée à une contamination ambiante de l'air par du trichloroéthylène, le trichloroéthanol étant un métabolite de cette substance (OMS, 2006).

Chez l'animal, outre le TCA, métabolite principal, d'autres métabolites ont été détectés tels que l'acide oxalique, l'acide dichloroacétique (DCA), l'éthylène glycol, un amide trichloroacétyle, le trichloroacétylaminoéthanol, le dioxyde de carbone et un conjugué au N-acétylcystéine glutathion (ATSDR, 1997; OMS, 2006).

Le métabolisme du tétrachloroéthylène fait intervenir 2 voies.

**La voie principale oxydative** implique le cytochrome P 450, plus particulièrement le CYP 2E1, la famille CYP 2B et peut-être la famille CYP 3A (Lash *et al.*, 2007). La première étape consiste en une époxydation qui aboutit après réarrangement à la formation de TCA, métabolite majoritaire (OMS, 2006). Cette voie a principalement lieu au niveau du foie, qui est un organe cible du tétrachloroéthylène.

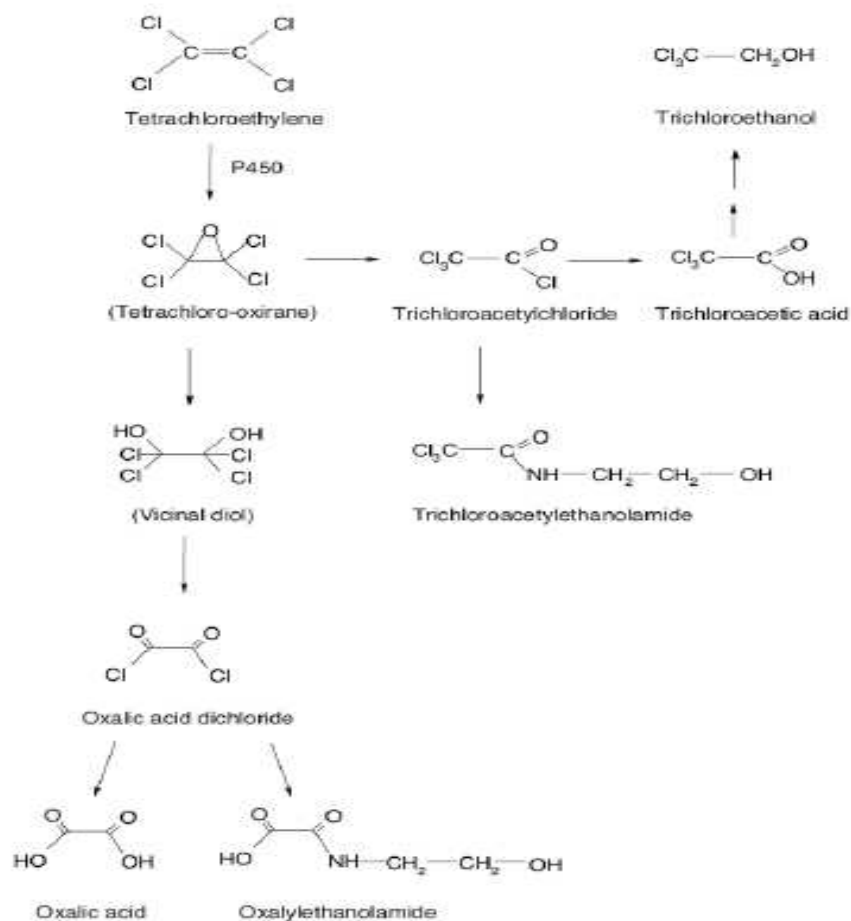


Figure 4 : Voie de métabolisme oxydatif du tétrachloroéthylène (source : De Raat, 2003)

Chez l'homme, le taux de métabolisation est faible, avec 1 à 3% du tétrachloroéthylène absorbé métabolisé en TCA. Contrairement à l'homme et au rat, il semble que la métabolisation de la substance soit plus rapide et complète chez la souris. Après une exposition chez la souris par inhalation de 10 ppm de tétrachloroéthylène radiomarqué, les métabolites représentent plus de 80 % de la dose absorbée (ATSDR, 1997).

**Aux fortes doses, une seconde voie de métabolisation** au niveau hépatique implique la conjugaison du tétrachloroéthylène au glutathion. Cette réaction met en jeu la glutathion transférase et peut mener à la formation de S-(1,2,2-trichlorovinyl)-L-cystéine (Lash *et al.*, 2007).

Le métabolisme du tétrachloroéthylène est saturable chez l'homme et l'animal (ATSDR, 1997 ; Philip *et al.*, 2007). Chez le rat Fischer-344 et la souris B6C3F<sub>1</sub>, la proportion de métabolites excrétés diminue lorsque la concentration d'exposition est augmentée suite à une exposition par voie respiratoire de 6 heures (Reitz *et al.* 1996 cité dans ATSDR, 1997). La voie impliquant la conjugaison au glutathion est minoritaire aux faibles doses et prend une part plus importante suite à la saturation de la voie des cytochromes p 450 (Green *et al.*, 1990, cité dans ATSDR, 1997).

Cette voie de métabolisation a été observée au niveau rénal chez l'homme et pourrait être impliquée dans un mécanisme néphrotoxique (Lash *et al.*, 2007 ; Birner *et al.*, 1996, cité dans OMS, 2006). Toutefois, la formation de conjugués au glutathion et de S-(1,2,2-trichlorovinyl)-L-cystéine, lors du métabolisme du tétrachloroéthylène, est plus importante chez le rat que chez l'homme (OMS, 2006). Ainsi, il existe des différences de métabolisme inter-espèce.

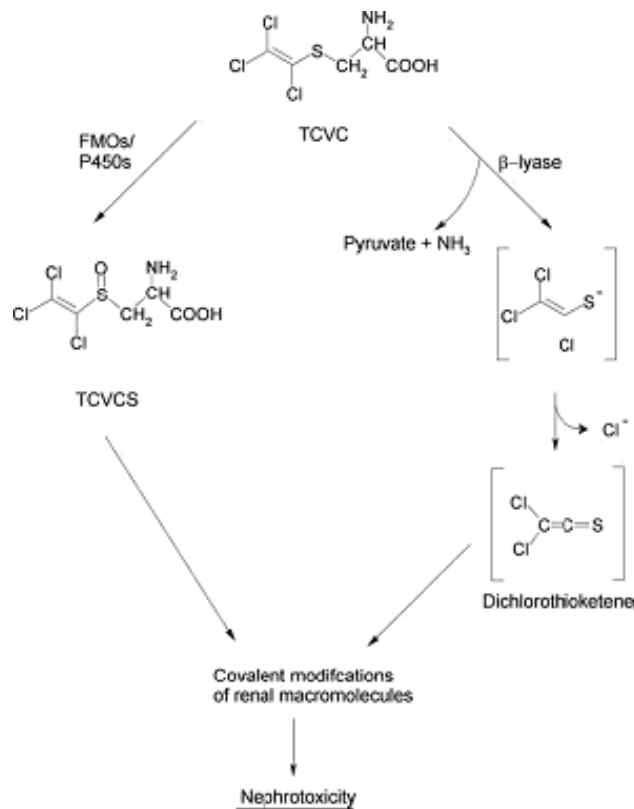


Figure 5 : Possible voie de bioactivation de la S-(1,2,2-trichlorovinyl)-L-cystéine (source : Elfarra *et al.*, 2007)

**Excrétion :** Chez l'homme et l'animal, le tétrachloroéthylène est majoritairement éliminé dans l'air exhalé sous forme inchangée, quelle que soit la voie d'exposition (INERIS, 2008b). Le TCA est excrété par voie urinaire. La demi-vie d'élimination respiratoire est comprise entre 1 et 72 heures (OMS, 2006). La demi-vie est estimée à 12-16 heures dans les tissus vascularisés et à 55 heures dans les tissus adipeux chez l'homme (ATSDR, 1997).

**Modèles toxicocinétiques :** Les modèles PBPK (Physiologically based- pharmacokinetic) sont de plus en plus utilisés dans le cadre de l'évaluation quantitative des risques sanitaires afin de prédire la concentration d'une substance potentiellement toxique qui va être distribuée au niveau des organes cibles en fonction de différents paramètres tels que la voie d'exposition, la dose et l'espèce. De tels modèles peuvent être utilisés pour déterminer l'influence de modifications de paramètres ou fonctions physiologiques sur les effets du tétrachloroéthylène. Ces modèles peuvent ainsi être employés dans le cadre de l'extrapolation inter espèce lorsque les données chez l'homme ne sont pas suffisantes. Bois *et al.* (1996 d'après OMS, 2006) ont utilisé des outils récents pour modéliser la distribution et le métabolisme du tétrachloroéthylène chez l'homme. Une caractérisation de la relation entre l'exposition de tétrachloroéthylène et la fraction métabolisée a été réalisée. A des concentrations d'exposition dans l'air de 7 µg.m<sup>-3</sup>, l'estimation médiane de la fraction du tétrachloroéthylène inhalé qui est métabolisée était de 36% (95% CI= 15–58%). D'autres modèles PBPK du tétrachloroéthylène ont été développés tels que ceux de Dallas *et al.* (1994a, 1994b, 1994c et 1995, cités dans OMS, 2006) qui se sont concentrés sur la distribution

tissulaire, sur l'absorption, l'élimination par voie pulmonaire et les spécificités liées à l'espèce, la dose et la voie d'exposition. La plupart de ces modèles PBPK concernent la cancérogénicité du tétrachloroéthylène. Cependant, il existe des modèles prenant en compte les effets non cancérogènes tels que celui de Rao *et al.* de 1993 (ATSDR, 1997). Ce modèle suggère que le système nerveux central est l'organe cible suite à une exposition par inhalation chez l'homme et estime la concentration cérébrale en tétrachloroéthylène suite à une exposition chronique. Ce modèle inclut 6 compartiments dont le foie, les tissus adipeux, les tissus rapidement perfusés, les tissus perfusés lentement, le tissu cérébral et la peau (Rao et Brown 1993, cité dans ATSDR, 1997).

## 4.2 Effets sanitaires

### 4.2.1 Effets non cancérogènes

#### 4.2.1.1 Effets aigus

##### Effet irritant

Le tétrachloroéthylène est un irritant cutané et nasal. Une irritation nasale légère a été rapportée suite à une exposition de 1500 mg.m<sup>-3</sup> pendant 2 heures et de 690 mg.m<sup>-3</sup> pendant 7 heures, mais pas suite à une exposition de 730 mg.m<sup>-3</sup> durant 1 heure. Une exposition allant de 6400 à 8200 mg.m<sup>-3</sup> induirait une irritation oculaire et respiratoire sévère et immédiate chez l'homme (Rowe *et al.*, 1952 ; Stewart *et al.*, 1970, cités dans OMS, 2006).

##### Effet neurologique

A de fortes concentrations d'exposition dans l'air, le tétrachloroéthylène possède des propriétés anesthésiques et induit une dépression du système nerveux central. L'exposition aiguë peut induire des modifications comportementales, des changements d'humeur, des troubles de la coordination, des effets anesthésiques, une perte de conscience, voire un coma chez l'homme et l'animal. Dans les cas étudiés, les concentrations d'exposition n'étaient pas assez précises pour définir un NOAEL ou un LOAEL (ATSDR, 1997; INERIS, 2008b). Des modifications de l'électroencéphalogramme ont également été rapportées suite à des expositions aiguës (Stewart *et al.*, 1977, cité dans ATSDR, 1997). De plus, Hake et Stewart (1977) ont observé que la coordination était altérée chez des sujets exposés à 100 ou 150 ppm de tétrachloroéthylène 7,5 heures par jour durant 5 jours. Quatre hommes volontaires étaient exposés à 0, 20, 100 et 150 ppm. Les auteurs n'ont pas observé d'effets sur l'équilibre et le temps de réaction (ATSDR, 1997). Cependant, Altmann *et al.* (1990) ont constaté que des expositions aiguës à de plus faibles concentrations de tétrachloroéthylène induisaient des altérations du comportement. Une augmentation de la latence du potentiel évoqué visuel (potentiel évoqué provoqué par un stimulus sensoriel d'ordre visuel) a été rapportée chez 10 sujets exposés à 50 ppm, 4 heures par jour pendant 4 jours en comparaison à 12 sujets exposés à 10 ppm sur le même temps. La concentration sanguine de tétrachloroéthylène a été mesurée avant, pendant et à la fin de chaque jour d'exposition et une relation entre les effets sur le potentiel évoqué visuel et la concentration sanguine de cette substance a été observée (Altmann *et al.*, 1992, cité dans OMS, 2006 et ATSDR, 1997). A 50 ppm, des déficits de la vigilance et des troubles de la coordination yeux-mains ont également été observés. L'ATSDR a construit un MRL aiguë de 0,2 ppm à partir du NOAEL de 10 ppm basé sur cette étude.

Dans une autre étude, 19 volontaires (10 hommes et 9 femmes) ont été exposés à des concentrations de 0, 20, 100 ou 150 ppm de tétrachloroéthylène, 7,5 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 1 mois (Stewart *et al.*, 1981, cité dans ATSDR, 1997). Les sujets étaient exposés à chaque concentration pendant 1 semaine. Des modifications de l'électroencéphalogramme ont alors été observées au cours de l'exposition à 100 ppm. Selon les auteurs, ces modifications correspondent à celles observées chez l'adulte sain durant les états de somnolence, de sommeil et des premières phases d'anesthésie (ATSDR, 1997).



### **Effet rénal**

Quelques cas d'atteinte rénale suite à une exposition aiguë à de fortes concentrations de tétrachloroéthylène ont été décrits chez l'homme (INRS, 2004 ; ATSDR, 1997). Ces atteintes peuvent se manifester par une protéinurie et une hématurie. Cependant, une étude chez 10 volontaires exposés à 0, 20, 100 ou 150 ppm de tétrachloroéthylène pendant 5 jours (1 à 7,5h par jour) n'a pas mis en évidence d'effet sur la fonction rénale (Stewart *et al.*, 1981, cité dans INERIS, 2008).

### **Effet hépatique**

Des effets hépatotoxiques tels qu'une hépatomégalie, des lésions hépatocellulaires et une augmentation des enzymes hépatiques sériques ont été observés suite à des expositions aiguës à de fortes concentrations de tétrachloroéthylène (ATSDR, 1997).

**Tableau 4: Synthèse des NOAEL et LOAEL (ou assimilés) identifiés dans la littérature pour les effets neurologiques correspondant à des expositions aiguës de l'homme au tétrachloroéthylène (études professionnelles) (d'après OMS, 2006 et ATSDR, 1997).**

Référence	Durée de l'exposition	Effet pris en compte et mesure	Nombre et type d'individus exposés	Conc. (ppm et mg.m <sup>-3</sup> )	NOAEL (ppm)	LOAEL (ppm)
<i>Expositions professionnelles</i>						
Hake et Stewart, 1977	5 jours (7,5 heures par jour)	Altération de la coordination	4 volontaires	0, 20, 100 et 150 ppm (0, 138, 690 et 1035 mg.m <sup>-3</sup> )	20 ppm	100 ppm
Altmann <i>et al.</i> , 1992	4 jours (4 heures par jour)	Déficits de la vigilance et des troubles de la coordination yeux	10 sujets à 50 ppm 12 sujets 10 ppm	10, 50 ppm (69, 345 mg.m <sup>-3</sup> )	10 ppm	50 ppm
Stewart <i>et al.</i> , 1981	5 jours (7,5 heures par jour)	modifications de l'électroencéphalogramme	19 volontaires	0, 20, 100 ou 150 ppm (0, 138, 690 et 1035 mg.m <sup>-3</sup> )	20 ppm	100 ppm
Rowe <i>et al.</i> , 1952	0,05 à 2 heures	Vertiges, somnolence	NR	≤ 600 ppm (4140 mg.m <sup>-3</sup> )	106 ppm	216 ppm
Stewart <i>et al.</i> , 1970	5 jours, 7 heures par jour	Modification du comportement	5 volontaires (pas de contrôle)	100 ppm (690 mg.m <sup>-3</sup> )	-	100 ppm

#### 4.2.1.2 Effets chroniques

Il existe des études concernant des travailleurs exposés de manière répétée au tétrachloroéthylène. Les études rapportent usuellement une liste générale de symptômes, avec des investigations plus détaillées concernant les fonctions neurologiques, hépatiques ou rénales. Cependant, les résultats de ces études sont souvent difficilement interprétables, notamment en raison de co-expositions et du manque d'information sur l'évaluation de l'exposition.

##### Effet hépatique

Lauwerys *et al.* (1983) ont mené une étude portant sur 22 sujets exposés au tétrachloroéthylène dans 6 pressings comparés à 33 sujets non exposés à des solvants organiques. La concentration moyenne d'exposition était de 21 ppm. Lors de cette étude, aucune différence significative n'a été observée entre le taux d'enzymes hépatiques sériques des sujets exposés et celui des sujets non exposés. Cependant, la méthode statistique utilisée n'a pas été décrite par les auteurs.

Cai *et al.* (1991) ont étudié les effets hépatiques du tétrachloroéthylène chez 56 travailleurs (27 femmes et 29 hommes) exposés à une moyenne de 20 ppm (138 mg.m<sup>-3</sup>) sur 8 heures par jour (atteignant 100 ppm (690 mg.m<sup>-3</sup>) dans certains cas) comparés à 69 travailleurs (37 femmes et 32 hommes) non exposés de la même usine. Il n'existe aucune information précise sur les méthodes utilisées afin d'évaluer l'exposition des travailleurs. Les durées d'emploi variaient entre 1 mois et 10 ans pour le groupe de travailleurs exposés (moyenne de 3 ans), et de 1 mois à 36 ans (moyenne 5 ans) pour les travailleurs non exposés. Les auteurs n'ont pas observé d'effet sur l'activité des enzymes hépatiques (ATSDR, 1997).

Les résultats de 2 autres études indiquent que l'exposition au tétrachloroéthylène affecte la fonction hépatique. En effet, Gennari *et al.* (1992) ont étudié l'activité des isoenzymes de la  $\gamma$ -GT (gamma-Glutamyl transférase) sérique chez 141 travailleurs exposés au tétrachloroéthylène à une concentration moyenne de 11,3 ppm et chez 130 travailleurs non exposés. Les sujets sélectionnés avaient des habitudes de vie (tabac, consommation d'alcool) et des historiques médicaux similaires. Les sujets exposés travaillaient dans des pressings où seul le tétrachloroéthylène semblait utilisé depuis en moyenne 12,3 ans. Les niveaux d'exposition sur 8 heures (déterminés par 3 prélèvements d'ambiance, sans autre information disponible) étaient inférieurs à 50 ppm (345 mg.m<sup>-3</sup>) (moyenne = 11 ppm – 76 mg.m<sup>-3</sup>; écart type = 4 ppm – 28 mg.m<sup>-3</sup>). Le groupe témoin se composait d'étudiants et du personnel de l'université qui n'était *a priori* exposé à aucune substance chimique dans un contexte professionnel. Aucun des sujets exposés ne présentait de symptômes hépatiques. Les taux de  $\gamma$ -GT total ainsi que des isoenzymes  $\gamma$ -GT-2 et  $\gamma$ -GT-4 étant augmentés chez les travailleurs exposés par rapport au contrôle. La  $\gamma$ -GT-2 est généralement associée à une activation des enzymes microsomiales hépatiques et la  $\gamma$ -GT-4 à une atteinte hépatobiliaire (ATSDR, 1997).

De plus, Brodtkin *et al.* (1995) ont observé à l'échographie par ultrason des anomalies de structure du parenchyme hépatique chez 18 des 27 travailleurs exposés à une moyenne de 15,8 ppm (110 mg.m<sup>-3</sup>) (intervalle = 0,4 à 83 ppm – 2,8 à 573 mg.m<sup>-3</sup>) dont l'exposition a été évaluée par badge dosimétrique. Ces effets étaient statistiquement différents de ceux observés chez des travailleurs non exposés. Ils ont remarqué une relation dose-réponse. Toutefois, les auteurs n'ont pas noté de modification des marqueurs sériques des lésions hépatiques chez les sujets exposés par rapport aux témoins. Cette étude a été réalisée chez des sujets n'ayant pas bu plus de 2 verres d'alcool par jour durant les 6 derniers mois et ne présentant ni alcoolisme, ni hépatite. Les travailleurs n'étaient inclus que si le tétrachloroéthylène avait été utilisé de façon exclusive durant les 5 dernières années et la durée moyenne de travail était de 20 ans pour les sujets exposés. Le groupe témoin se composait de travailleurs non exposés aux solvants durant une période de 6 mois (ATSDR, 1997).

Les 2 études qui ont mis en évidence des effets hépatiques du tétrachloroéthylène ont été réalisées avec des durées d'exposition plus longues (moyennes de 12 et 20 ans) que celles qui n'ont pas dévoilé de toxicité sur le foie (moyennes de 3 et 6 ans).

**En conclusion, le tétrachloroéthylène est peu hépatotoxique suite à des expositions répétées à faibles concentrations inhalées chez l'homme. Les effets observés, dans ces cas, sont une induction enzymatique avec une augmentation des  $\gamma$ -GT sériques ou des anomalies de structure à l'échographie par ultrasons (altérations parenchymateuses diffuses) (INERIS, 2004 et ATSDR, 1997).**

### Effet rénal

Le mécanisme d'action de la néphrotoxicité du tétrachloroéthylène impliquerait la formation au niveau du tubule proximal d'un métabolite réactif par l'intermédiaire d'une  $\beta$ -lyase. Par conséquent, les marqueurs de la fonction tubulaire proximale devraient être analysés plus particulièrement. Des indicateurs de ce type de lésions sont connus : la RBP, la N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase (NAG) et l'alanine aminopeptidase (AAP), la  $\beta$ 2-microglobuline, la phosphatase alcaline intestinale, la phosphatase alcaline tissulaire non spécifique, les lysozymes, la  $\beta$ 2-glucuronidase, et la glutamine synthétase urinaires (Lybarger *et al.*, 1999 et Price *et al.*, 1996, cités dans Draft US EPA, 2008). Les lysozymes et la  $\beta$ 2-glucuronidase sont des marqueurs d'une atteinte de la réabsorption tubulaire des protéines (ATSDR, 1997) et la phosphatase alcaline intestinale, la phosphatase alcaline tissulaire non spécifique sont des marqueurs de l'intégrité de la bordure du tubule proximal.

Dans l'étude la plus récente, 40 femmes travaillant dans un pressing et exposées au tétrachloroéthylène (moyenne sur 8 heures de 8,8 ppm, soit  $61 \text{ mg.m}^{-3}$  ; intervalle de 0,04 – 35,9 ppm ;  $0,3 - 248 \text{ mg.m}^{-3}$  déterminé par prélèvements individuels) ont été comparées à 45 femmes sans exposition professionnelle connue à la substance (Trevisan *et al.* 2000). Tous les sujets vivaient dans la même zone géographique et présentaient les mêmes conditions socio-économiques. Les différences d'âge et de consommation d'alcool ont été ajustées lors de l'analyse multi-variée. Il n'existe pas de variations significatives entre les deux groupes concernant les concentrations moyennes des biomarqueurs rénaux et hépatiques, à l'exception de l'activité de l'aspartate aminotransaminase (AST). De plus, une corrélation significative a été observée chez les sujets entre exposition à la substance et la concentration de glutamine synthétase urinaire ainsi qu'entre la  $\gamma$ -GT transférase et les concentrations urinaires de la substance. Cependant, l'analyse multivariée réalisée pour tous les sujets indique une influence significative de l'âge sur l'AST, de l'âge et de la consommation d'alcool sur les protéines totales urinaires. Les résultats pour la  $\gamma$ -GT transférase pourraient également s'expliquer par un âge et une consommation d'alcool plus importants dans le groupe des femmes exposées.

Mutti *et al.* (1992) ont réalisé une étude sur 50 travailleurs exposés au tétrachloroéthylène sur une période moyenne de 10 ans (exposition moyenne de 15 ppm, soit  $104 \text{ mg.m}^{-3}$  ; intervalle entre 0,2 et 85 ppm –  $1,4$  et  $587 \text{ mg.m}^{-3}$ ), mesurée par prélèvements individuels pendant des périodes de 4 heures sélectionnées de manière randomisée pendant une semaine de travail, avec un groupe témoin composé de 50 donneurs de sang appariés en fonction de l'âge et du sexe. Une augmentation significative des concentrations urinaires en retinol binding protein (RBP), en albumine, transferrine, glycosaminoglycanes, phosphatases alcalines non spécifiques et une diminution des teneurs en fibronectine urinaire ont été observées. Cependant, les auteurs ont souligné que la signification de ces constatations n'était pas claire et que ces effets pourraient être le résultat d'une adaptation physiologique ou un stade précoce d'une atteinte rénale (ATSDR, 1997 ; INERIS, 2008b). La valeur de 15 ppm, considérée comme un LOAEL, a été utilisée par l'OMS pour l'élaboration de sa valeur guide à  $250 \text{ } \mu\text{g.m}^{-3}$ .

Verplanke *et al.* (1999) ont investigués les effets rénaux d'une exposition au tétrachloroéthylène chez 82 travailleurs exposés et 19 témoins provenant de 4 établissements de nettoyage au sec aux Pays-Bas. La concentration moyenne inhalée de tétrachloroéthylène dans le groupe exposé, évaluée par la concentration dans des échantillons d'air alvéolaire, était de  $8,4 \text{ mg.m}^{-3}$  ( $2,2-44,6 \text{ mg.m}^{-3}$ ). Cette valeur correspond à une concentration moyenne ajustée sur 8 heures de  $7,9 \text{ mg.m}^{-3}$  ( $1-221 \text{ mg.m}^{-3}$ ). Les effets tubulaires ont été évalués par l'intermédiaire la RBP, la NAG, l'AAP et la  $\beta$ 2-microglobuline. La RBP était augmentée chez les sujets exposés comparativement aux sujets non exposés. Aucun des autres paramètres ne différait entre les deux groupes.

Une autre étude (Franchini *et al.* 1983) a mis en évidence une augmentation de lysozymes et de  $\beta$ -glucuronidases urinaires, suggérant des lésions tubulaires, chez des travailleurs exposés à une concentration moyenne de 10 ppm ( $69 \text{ mg.m}^{-3}$ ) sur une durée moyenne de 14 ans. Une augmentation de l'activité de lysozymes urinaires a également été observée chez des travailleurs exposés à une concentration moyenne de 23 ppm ( $159 \text{ mg.m}^{-3}$ ) (intervalle entre 1 et 118 ppm soit 7 et  $814 \text{ mg.m}^{-3}$ ) sur une période d'environ 9 ans (Vyskocil *et al.* 1990, cité dans ATSDR, 1997). D'autres études n'ont pas permis de mettre en évidence une association entre l'exposition au tétrachloroéthylène et une atteinte rénale. Cai *et al.* (1991) n'ont pas observé d'effet sur la créatininémie chez des travailleurs exposés à une concentration moyenne de 20 ppm pendant 1 à 120 mois. L'exposition professionnelle au tétrachloroéthylène, à une concentration moyenne de 14 ppm, sur une moyenne de 12 ans, n'a pas fait varier la concentration urinaire en protéine, albumine, NAG et créatinine (Solet et Robins, 1991). Lauwerys *et al.* 1983 ont constaté que la créatininémie et la concentration urinaire d'albumine, de  $\beta$ 2-microglobuline et de RBP étaient normales chez des travailleurs exposés à une concentration moyenne de 21 ppm de tétrachloroéthylène pendant 6 ans.

**Les données épidémiologiques suggèrent donc que le tétrachloroéthylène induit des lésions tubulaires modérées suite à des expositions respiratoires chroniques. L'augmentation du taux de RBP urinaire a été rapportée dans 2 études (Mutti *et al.*, 1992; Verplanke *et al.*, 1999) à 15 et 1,2 ppm (moyennes), concentrations d'exposition qui pourraient représenter un LOAEL pour les effets rénaux.**

A noter que les auteurs du draft du rapport d'évaluation de risques européen (European Commission, 2007) indiquent, après analyse en milieu professionnel de 6 études chez l'Homme se focalisant sur la néphrotoxicité et d'études générales de surveillance sanitaire, qu'il n'existe pas de preuve convaincante qu'une exposition au tétrachloroéthylène puisse induire des effets rénaux à des niveaux moyens compris entre 1,2 et 23 ppm ( $8,3 - 159 \text{ mg.m}^{-3}$ ).

### Effet neurologique

**Les études épidémiologiques ont permis de mettre en évidence que le système nerveux est une cible du tétrachloroéthylène.** Dans l'étude de Cai *et al.* citée ci-dessus qui incluait 56 travailleurs exposés et 69 travailleurs non exposés, des vertiges et des troubles de la mémoire ont été observés chez des travailleurs exposés à 20 ppm de tétrachloroéthylène (moyenne géométrique) durant 1 à 120 mois. Ces symptômes étaient plus fréquents chez les sujets exposés par rapport aux sujets témoins (Cai *et al.*, 1991, cité dans OMS, 2006). Une autre étude a permis d'observer une modification du comportement et une diminution de la mémoire à court terme suite à une exposition de 65 travailleurs de pressing au tétrachloroéthylène. Ces effets ont été constatés chez des sujets exposés à 40,8 ppm (Echeverria *et al.*, 1995, cité dans ATSDR, 1997).

Seeber (1989) a également rapporté une augmentation significative des troubles de l'attention et des fonctions intellectuelles chez des travailleurs de pressing incluant 101 personnes exposées (57 personnes exposées en moyenne à 12 ppm et 44 personnes à 54 ppm ; mesures par badge dosimétrique) par rapport à une population contrôle de 84 sujets. Les travailleurs de pressing étaient exposés chroniquement. Toutefois, les durées d'exposition ne sont pas clairement indiquées (ATSDR, 1997).

Une augmentation significative des temps de réaction sur divers tests a été observée chez 60 femmes exposées dans le cadre de leur travail à une concentration de 15 ppm (médiane ; intervalle entre 1 et 67 ppm,  $6,9$  et  $462 \text{ mg.m}^{-3}$ ). La durée moyenne d'exposition était de 10 ans (Ferroni *et al.*, 1992). Les niveaux d'exposition ont été déterminés par mesure dans l'air à partir de prélèvements d'ambiance réalisés de manière randomisée pendant 4 heures, et dans le sang. Cependant, aucune corrélation significative entre les mesures d'exposition et les résultats des tests neurologiques n'a été observée (INERIS, 2008b et ATSDR, 1997). Un LOAEL de 15 ppm déterminé à partir de cette étude a été utilisé lors de la construction du MRL chronique de 0,04 ppm par l'ATSDR.

Une autre étude s'intéresse aux paramètres neurocomportementaux et neurophysiologiques mesurés chez 14 personnes vivant à proximité de pressings pendant plus d'un an et 23 volontaires appartenant au groupe témoin (Altman *et al.* 1995). Les concentrations médianes de tétrachloroéthylène mesurées dans les appartements des sujets exposés et témoins étaient respectivement de 0,2 et 0,0003 ppm (soit 1,4 et 0,0021 mg.m<sup>-3</sup>). Les sujets ont été soumis à une batterie standard de tests incluant le temps de réaction, la mémoire visuelle... Une diminution faible mais significative, notamment de la mémoire visuelle ou une augmentation du temps de réaction, a été enregistrée pour les personnes exposées, après ajustement sur l'âge, le sexe et le niveau socio-économique. A noter qu'il n'existe pas d'information sur la consommation d'alcool ou de drogues. La valeur de 0,2 ppm a été utilisée dans le draft de l'US EPA pour la construction de sa VTR. L'US EPA a jugé que cette étude était satisfaisante puisque les auteurs utilisaient une batterie standard de tests recommandée par l'OMS et l'ATSDR, que l'étude avait été réalisée en milieu résidentiel donc plus en adéquation avec les scénarios d'exposition souhaités et que les effets neurologiques identifiés chez les sujets exposés correspondaient à ceux retrouvés en milieu professionnel. L'ATSDR quant à elle n'a pas retenu cette étude en avançant que le nombre de sujets était trop faible.

Une étude pilote, publiée par Schreiber *et al.* (2002), a utilisé des tests de la fonction visuelle chez des personnes résidant dans des bâtiments accueillant un pressing au rez-de-chaussée. Les résultats indiquent des concentrations moyennes de 778 µg.m<sup>-3</sup> (soit 0,11 ppm) dans les appartements (médiane à 350 µg.m<sup>-3</sup>, soit 0,05 ppm) avec des temps de résidence dans les logements correspondant en moyenne à 5,8 années (médiane de 6 années) pour les occupants. La sensibilité au contraste visuel a été réduite significativement chez les 17 personnes exposées comparativement au groupe témoin. Les auteurs indiquent que ce test est un indicateur sensible de la neurotoxicité induite par les solvants organiques. Ils concluent que le LOAEL se situe entre les valeurs publiées par Altman *et al.* (1995) (moyenne à 4980 µg.m<sup>-3</sup>; médiane à 1360 µg.m<sup>-3</sup>) et les valeurs issues de leur étude (moyenne à 778 µg.m<sup>-3</sup> et médiane à 350 µg.m<sup>-3</sup>). Ils indiquent que les données actuelles ne sont pas suffisantes pour identifier un NOAEL. Ils soulignent que les tests devront être répliqués à une échelle plus importante avant de pouvoir être validés.

Par ailleurs, une perte significative de la vision des couleurs (p=0.007) a été rapportée chez 22 travailleurs de pressing exposés à une moyenne de 7,3 ppm pendant une durée moyenne de 106 mois. Cependant, les concentrations d'exposition n'ont été mesurées que sur un seul jour et le mécanisme en jeu n'est pas connu (Cavalleri *et al.*, 1994, cité dans INERIS, 2008b et ATSDR, 1997). Cet effet n'a pas été retrouvé chez 34 femmes et 30 hommes exposés à des concentrations moyennes de 15,3 et 10,7 ppm respectivement (Nakatsuka *et al.*, 1992, cité dans INERIS, 2008). Cependant, la méthodologie utilisée était relativement insensible aux variations relatives à la discrimination des couleurs et, par conséquent, les résultats ne permettent pas de s'assurer d'une absence d'effets sensibles (European commission, 2007).

Les effets neurologiques du tétrachloroéthylène semblent persister à l'arrêt de l'exposition, en particulier en ce qui concerne les troubles de la mémoire et de la concentration, contrairement à ceux induits suite à une exposition aiguë (ATSDR, 1997).

**Tableau 5 : Synthèse des NOAEL et LOAEL (ou assimilés) identifiés dans la littérature pour des expositions chroniques de l'homme au tétrachloroéthylène (études professionnelles) et pour les effets non cancérogènes (d'après OMS, 2006 et ATSDR, 1997).**

Référence	Durée de l'exposition	Effet pris en compte et mesure	Nombre et type d'individus exposés	Conc. (ppm et mg.m <sup>-3</sup> )	NOAEL (ppm)	LOAEL (ppm)
<b>Expositions professionnelles</b>						
Lauwerys <i>et al.</i> , 1983	moyenne de 6 ans	Augmentation du taux d'enzymes hépatiques sériques Modification créatininémie et la concentration urinaire d'albumine, de β2-microglobuline et de RBP	22 travailleurs exposés 33 contrôles	Moyenne de 21 ppm (144,9 mg.m <sup>-3</sup> )	Pas de différence significative observée	
Cai <i>et al.</i> , 1991	moyenne de 3 ans	Activité des enzymes hépatiques Modification créatininémie	56 travailleurs exposés 69 travailleurs non exposés de la même usine	moyenne de 20 ppm (138 mg.m <sup>-3</sup> )	Pas de différence significative observée	
		Des vertiges et des troubles de la mémoire			-	20 ppm
Gennari <i>et al.</i> , 1992	moyenne de 20 ans	Activité des isoenzymes de γ-GT sériques	141 travailleurs exposés 130 travailleurs non exposés	11,3 ppm (78 mg.m <sup>-3</sup> )	-	11,3 ppm
Brodkin <i>et al.</i> , 1995	moyenne de 12 ans	Anomalies de structure du parenchyme hépatique à l'échographie par ultrason	27 travailleurs exposés 26 travailleurs non exposés	moyenne de 15,8 ppm (109 mg.m <sup>-3</sup> )	Effet observé chez 18 des 27 travailleurs exposés	
Mutti <i>et al.</i> , 1992	moyenne de 10 ans	Augmentation des concentrations urinaires en RBP, albumine, transferrine, glycosaminoglycanes, phosphatases alcalines non spécifiques et diminution des teneurs en fibronectine urinaire	50 travailleurs exposés	Moyenne de 15 ppm (103,5 mg.m <sup>-3</sup> )	-	15 ppm
Verplanke <i>et al.</i> , 1999	NR	Augmentation des concentrations urinaires en RBP chez les exposés (pas de corrélation avec l'exposition à la substance)	82 travailleurs exposés 19 non exposés	Moyenne de 1,2 ppm (7,9 mg.m <sup>-3</sup> )	-	-

Référence	Durée de l'exposition	Effet pris en compte et mesure	Nombre et type d'individus exposés	Conc. (ppm et mg.m <sup>-3</sup> )	NOAEL (ppm)	LOAEL (ppm)
Franchini <i>et al.</i> , 1983	moyenne de 14 ans	Augmentation de lysozymes et de $\beta$ -glucuronidase urinaires	NR	moyenne de 10 ppm (69 mg.m <sup>-3</sup> )	-	10 ppm
Vyskocil <i>et al.</i> , 1990	environ 9 ans	Augmentation de l'activité de lysozymes urinaires	16 femmes employées dans des pressings 13 femmes non exposées	moyenne de 23 ppm (158,7 mg.m <sup>-3</sup> )	-	23 ppm
Solet et Robins, 1991	moyenne de 12 ans	Augmentation de la concentration urinaire en protéine, albumine, NAG et créatinine	192 travailleurs exposés	moyenne de 14 ppm (96,6 mg.m <sup>-3</sup> )	Pas d'association démontrée	
Echeverria <i>et al.</i> , 1995	De 1,2 à 14,6 ans	Effet sur le comportement et la mémoire court terme	65 travailleurs de pressing pas de groupe contrôle	11, 23, 41 ppm (75,9 ; 158,7 et 282,9 mg.m <sup>-3</sup> )	Différence significative entre les groupes fortes et faibles doses	
Seeber, 1989	NR	troubles de l'attention et des fonctions intellectuelles	101 travailleurs exposés 84 travailleurs non exposés	0, 12 ou 54 ppm (0 ; 82,8 et 372,6 mg.m <sup>-3</sup> )	-	12 ppm
Ferroni <i>et al.</i> , 1992	moyenne de 10 ans	Augmentation significative des temps de réaction sur divers tests	60 femmes employées exposées	médiane de concentration de 15 ppm (103,5 mg.m <sup>-3</sup> )	-	15 ppm
Cavalleri <i>et al.</i> , 1994	moyenne de 106 mois	perte de la vision des couleurs	22 travailleurs de pressing	moyenne de 7,3 ppm (50,4 mg.m <sup>-3</sup> )	-	7,3 ppm
Nakatsuka <i>et al.</i> , 1992	NR	perte de la vision des couleurs	34 femmes	moyenne de 15,3 (105,6 mg.m <sup>-3</sup> )	Effet non observé	
			30 hommes	moyenne 10,7 ppm (73,8 mg.m <sup>-3</sup> )		
Altmann <i>et al.</i> , 1995	Moyenne 10,6 ans	Augmentation du temps de réaction	14 personnes vivant près d'un pressing	Médiane de 0,2 ppm (1,38 mg.m <sup>-3</sup> )	-	0,2 ppm



Référence	Durée de l'exposition	Effet pris en compte et mesure	Nombre et type d'individus exposés	Conc. (ppm et mg.m <sup>-3</sup> )	NOAEL (ppm)	LOAEL (ppm)
			23 contrôles			
Schreiber <i>et al.</i> , 2005	Moyenne de 5,8 ans	Diminution de la sensibilité au contraste visuel	17 résidents exposés	Moyenne de 0,11 ppm (0,8 mg.m <sup>-3</sup> )		Entre 0,11 ppm (médiane 0,05 ppm) et 0,72 ppm (médiane 0,2 ppm)
Muttray <i>et al.</i> , 1997	moyenne 6 ans (Au moins 3 ans)	Altération de la vision des couleurs (p<0,05)	24 travailleurs exposés 24 contrôles	NR	Exposition à un mélange de solvant	
Spinatonda <i>et al.</i> , 1997	NR	Augmentation du temps de réaction	35 employés de pressings 39 contrôles	8 ppm (55,2 mg.m <sup>-3</sup> )	-	8 ppm
Gobba <i>et al.</i> , 1998	Au moins 2 ans	perte de la vision des couleurs	33 travailleurs	4 et 0,7 ppm (27,6 et 4,8 mg.m <sup>-3</sup> )	0,7 ppm	4 ppm
Perrin <i>et al.</i> , 2007  Etude de cohorte de 88 829 naissances entre 1964 et 1976	NR	Diagnostic de schizophrénie	Enfants suivis de la naissance à l'âge de 21 à 33 ans dont  144 enfants dont au moins un des parents travaillait dans un pressing	NR	RR= 3,4 avec CI95%= 1,3-9,2	

Légende : NR : non renseigné

RR : risque relatif

## 4.2.2 Effets reprotoxiques

### Chez l'homme

Des effets sur la reproduction ont été rapportés chez des travailleurs exposés au tétrachloroéthylène dans des pressings. Ces effets incluent des troubles du cycle menstruel, des avortements spontanés, des effets sur la fertilité, des effets sur le sperme, des malformations congénitales, des diminutions du poids des nouveau-nés et des effets sur le développement post-natal. Cependant, il est difficile de conclure sur ces effets car ces études sont limitées par le faible nombre de sujets, le manque d'informations quantitatives sur les niveaux d'exposition et d'autres facteurs (co-exposition, chaleur, posture...) peuvent être impliqués dans les effets observés (OMS, 2006, INERIS, 2008 et ATSDR, 1997).

Dans une étude de cohorte rétrospective portant sur 3517 femmes enceintes employées dans des pressings, les observations des auteurs suggèrent une augmentation du risque d'avortement spontané chez les femmes exposées au tétrachloroéthylène pendant la grossesse ou 3 mois avant la conception comparée aux femmes non exposées (Doyle *et al.*, 1997, cité dans OMS, 2006). Les niveaux d'exposition ne sont pas renseignés et les auteurs n'excluent pas des co-expositions.

Chez les travailleurs exposés, une autre étude n'a pas permis d'observer de différence de taux de spermatozoïdes entre 34 travailleurs exposés et 48 travailleurs non exposés. Cependant les auteurs ont remarqué que les spermatozoïdes tendaient à prendre une forme plus ronde et moins effilée et effectuaient plus de mouvements latéraux chez les personnes exposées (Eskenazi *et al.*, 1991, cité dans INERIS, 2008b et ATSDR, 1997). Une autre étude du même auteur n'a pas mis en évidence d'augmentation du taux d'avortements spontanés chez des femmes de travailleurs exposés au tétrachloroéthylène. Une étude comparant les désordres menstruels de 68 femmes exposées au tétrachloroéthylène avec un groupe contrôle de 76 femmes a été réalisée par questionnaire en ajustant les résultats pour certains facteurs de confusion tels que l'âge, le nombre d'enfants, la consommation d'alcool et de tabac... (Zielhuis *et al.*, 1989). Les résultats rapportent certains troubles menstruels, notamment des ménorragies, des dysménorrhées ou des syndromes prémenstruels, qui sont plus fréquents chez les femmes exposées. Le faible nombre de femmes interrogées et l'absence d'information sur l'exposition ne permettent pas de conclure sur la validité de ces résultats.

### Chez l'animal

- Toxicité pour la reproduction

Des anomalies de la morphologie des spermatozoïdes ont été observées lors d'une étude dans laquelle des souris et des rats étaient exposés par voie respiratoire à des concentrations de 0, 100 et 500 ppm, 7 heures par jour pendant 5 jours. Une augmentation significative du pourcentage de souris présentant des anomalies morphologiques des spermatozoïdes (19.7%) a été rapportée 4 semaines après la dernière exposition. Les auteurs ont déterminés un NOAEL de 100 ppm et un LOAEL de 500 ppm (Beliles *et al.*, 1980, cités dans OMS 2006). Plus récemment, Berger et Horner (2003) ont étudié la fertilisation d'ovocytes de rats femelles exposées à 12 000 mg.m<sup>-3</sup> (1739 ppm), 2 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 2 semaines. Le pourcentage d'ovocytes fertilisés *in vitro* était réduit pour les femelles exposées par rapport au contrôle (OMS, 2006).

Une étude sur 2 générations (Tinston *et al.*, 1995, cité dans INERIS, 2008) a mis en évidence un NOAEL de 100 ppm pour des effets de diminution de la taille des portées chez le rat. Les animaux étaient exposés à 0, 100, 300 ou 1000 ppm (0, 700, 2100, ou 7000 mg.m<sup>-3</sup>), 6 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 11 semaines avant l'accouplement puis jusqu'au 20<sup>ème</sup> jour de gestation pour les femelles et pendant la lactation. Cependant, aucun effet du tétrachloroéthylène sur la fertilité ou l'accouplement n'a été mis clairement en évidence (INERIS, 2008b).

- Toxicité du développement

Les données chez le rat et la souris montrent que l'exposition au tétrachloroéthylène, par voie respiratoire pendant la gestation, peut induire un retard de croissance prénatal, une mortalité fœtale et une modification du comportement chez la génération F1. D'autres effets n'ont été observés que dans une seule étude, c'est le cas de modifications du taux d'acétylcholine et de dopamine au niveau cérébral, d'altérations de la composition cérébrale en acides gras et de la morphologie des spermatozoïdes. Ces effets ont été rapportés à des doses supérieures à 300 ppm (ATSDR, 1997).

L'étude de Tinston (1995) décrite précédemment, indique l'absence de toxicité du développement jusqu'à 300 ppm (2100 mg.m<sup>-3</sup>), bien que les examens soient probablement limités. Une faible réduction du poids absolu des testicules a été enregistrée chez les mâles F1. Aux doses de 300 et 1 000 ppm, qui ont induit une légère toxicité générale chez les générations parentes, une diminution de la taille des portées et de la survie des jeunes a été observée.

Selon une étude de 1975 réalisée chez le rat (Schwetz *et al.*, 1975, cité dans OMS, 2006), la foetotoxicité du tétrachloroéthylène ne serait observée qu'à des doses induisant une toxicité maternelle. De même, il n'a pas été observé de foetotoxicité chez 20 rates gestantes exposées à 3400 mg.m<sup>-3</sup> (493 ppm), de GD à G18, ni chez la lapine exposée de G7 à G21 (Beliles *et al.*, 1980; Hardin *et al.*, 1981, cités dans OMS, 2006). Une autre étude chez la rate Sprague-Dawley exposée à 0, 100 ou 900 ppm de G14 à G20 ou à 0 ou 900 ppm de G7 à G13 a mis en évidence des modifications des résultats de tests comportementaux à 900 ppm. Cependant, une toxicité maternelle a également été rapportée à cette concentration (Nelson *et al.*, 1980, cité dans ATSDR, 1997).

Toutefois, une étude récente (Carney *et al.*, 2006) a exposé des rates Sprague-Dawley par voie respiratoire à 0, 65, 249 ou 600 ppm de tétrachloroéthylène, 6 heures par jour, 7 jours par semaine du 6<sup>ème</sup> au 19<sup>ème</sup> jour de gestation. Les auteurs ont constaté que le NOAEL maternel était de 249 ppm et que cette concentration correspondait au LOAEL développemental pour des effets d'altération de l'ossification et de retard de croissance fœtal.

### 4.2.3 Effets génotoxiques

La plupart des tests d'Ames réalisés indiquent que le tétrachloroéthylène n'est pas mutagène avec ou sans activation métabolique par les cytochromes p450 (Connor *et al.*, 1985; NTP, 1986; Milman *et al.*, 1988; Warner *et al.*, 1988 ; OMS, 2006).

Cependant, la préincubation du tétrachloroéthylène avec la glutathion transférase, du glutathion et des fractions rénales murines a permis de mettre en évidence que le conjugué S-(1,2,2-trichlorovinyl) glutathion était positif au test d'Ames. Le tétrachloroéthylène ne semble pas mutagène *in vitro* sur bactéries *Escherichia coli*, levures, cellules de lymphomes de souris avec ou sans activation (ATSDR, 1997 ; OMS, 2006).

Les données disponibles suggèrent également que le tétrachloroéthylène ne provoque pas d'aberrations chromosomiques ni d'échange entre chromatides sœurs dans les cellules ovariennes de hamster chinois et n'induit pas la synthèse non programmée de l'ADN dans les lymphocytes humains ou les hépatocytes de souris ou de rat. Des résultats faiblement positifs ou équivoques ont été obtenus avec du tétrachloroéthylène commercial ou technique. Dans ces études, la présence d'un stabilisant (amines ou mélange d'époxydes et d'esters) en serait à l'origine. De plus, l'absence de relation concentration-réponse, la cytotoxicité observée et la petite taille des échantillons employés ont rendu l'interprétation de ces résultats délicate (ATSDR, 1997, INRS, 2004 ; OMS, 2006).

*In vivo*, chez l'animal, la majorité des résultats obtenus sont négatifs (mutation génique et lésion chromosomique chez la drosophile, aberration chromosomique chez le rat et la souris, lésions non programmées de l'ADN dans des cellules rénales de rat). Des résultats douteux ont été obtenus

dans certains de ces tests réalisés avec des substances non pures (ATSDR, 1997, INRS, 2004, OMS, 2006). Aucune induction de micronoyaux n'a été observée dans la moelle osseuse de souris exposées jusqu'à 2g/kg de poids corporel par injection intrapéritonéale. Cependant, entre 1 et 2 g/kg de poids corporel, il existe une augmentation significative dose dépendante des cellules micronuclées dans le foie de souris ayant subies une hépatectomie partielle (Murikiami et Horikawa, 1995).

Chez l'homme, il n'a pas été mis en évidence d'augmentation des échanges de chromatides sœurs dans les lymphocytes de travailleurs exposés au tétrachloroéthylène. Une des études en question portait sur 10 travailleurs exposés à des concentrations allant de 10 à 220 ppm pendant des durées de 3 mois à 18 ans. Cette étude est donc limitée par le petit nombre de sujet et les grandes variations de concentrations et de durées d'exposition. Ces effets n'ont pas non plus été observés chez 27 travailleurs exposés à une moyenne de 10 ppm. Dans cette étude, les auteurs n'ont pas constaté non plus d'effet induit par le tabac (ATSDR, 1997).

Le draft du rapport d'évaluation des risques européen (European commission, 2007) concernant le tétrachloroéthylène indique, pour la génotoxicité de la substance, les divergences de points de vue entre les Etats membres de l'Union Européenne. La moitié des Etats membres considère, au vu des résultats négatifs issus des études *in vivo* et *in vitro*, que la substance ne présente pas d'activité génotoxique. Au contraire, les autres Etats membres, se fondant sur les résultats positifs du test des micronoyaux, considèrent un potentiel génotoxique de la substance nécessitant des recherches complémentaires. Les autres experts estiment que les résultats de l'étude de Murikiami et Horikawa (1995) sont discutables. En effet, les résultats positifs résulteraient d'un effet non spécifique (due à la cytotoxicité) d'une exposition directe du tétrachloroéthylène dans des conditions non physiologiques (hépatectomie).

#### 4.2.4 Effets cancérigènes

##### Etudes épidémiologiques chez l'homme

- Etudes de cohorte :

L'OMS (2006) rapporte les difficultés liées à l'interprétation des études épidémiologiques, notamment dans le cas du tétrachloroéthylène, avec d'éventuelles co-expositions ou la définition des populations exposées et des niveaux d'exposition. Le trichloroéthylène et d'autres solvants hydrocarbonés ont été utilisés pour les mêmes usages. Les périodes d'utilisation des solvants varient selon et au sein des différents pays. Dans de nombreuses études portant sur des opérations de nettoyage à sec, des employés de blanchisseries ont été inclus bien qu'ils ne soient pas exposés à la substance durant leur activité professionnelle. Ainsi, la dilution des populations exposées diminue la sensibilité de ces études (OMS, 2006).

De nombreuses études épidémiologiques ont été réalisées sur le tétrachloroéthylène. A titre d'exemple, Mundt *et al.* (2003) ont analysé plus de 12 études de cohorte et 32 études de type cas-témoins concernant 17 localisations de tumeurs.

Seules les principales conclusions sont décrites dans ce chapitre. Les études sont rappelées succinctement dans le tableau 6.

Les études épidémiologiques ont été initiées suite aux résultats du NCI (National Cancer Institute) en 1977 indiquant que le tétrachloroéthylène induisait des tumeurs hépatiques chez la souris. Deux études de cohorte au sein d'établissements de nettoyage à sec ont été conduites aux Etats-Unis par le NCI (Blair *et al.*, 1976 ; 1986 ; 1990 ; 2003 d'après OMS, 2006) et le National Institute for Occupational safety and health (NIOSH) (Kaplan, 1980 ; Brown et Kaplan, 1987 ; Ruder *et al.*, 1994, 2001 d'après OMS, 2006).

Dans l'étude la plus récente du NIOSH, une cohorte de 1708 travailleurs du nettoyage à sec, exposés au tétrachloroéthylène pendant au moins 1 an avant 1960, ont été suivis jusqu'en 1996. 625 travailleurs ont travaillé dans des établissements où seul le tétrachloroéthylène a été utilisé

(PCE seul), tandis que 1083 ont été exposés au tétrachloroéthylène et à d'autres solvants (PCE plus). Les standardized mortality ratio (SMR), utilisant les statistiques nationales pour estimer le nombre de décès attendus, ont été calculés selon la durée d'emploi dans un établissement de nettoyage à sec utilisant la substance et selon la période de latence. Le SMR tout type de cancers pour la cohorte était de 1,25 (95% CI 1,11–1,41) et augmentait avec la durée d'exposition et de latence. Cependant, il était plus élevé dans le groupe PCE plus (SMR 1,35 ; 95% CI 1,16–1,55) que dans le groupe PCE seul (SMR 1,08 ; 95% CI 0,85–1,36). Les risques de cancer étaient augmentés dans la cohorte pour le cancer de la langue (SMR 5,00 ; 95% CI 1,62–11,68), de l'œsophage (SMR 2,47 ; 95% CI 1,35–4,14), de l'intestin excluant le rectum (SMR 1,48 ; 95% CI 1,01–2,09), de la trachée, des bronches et des poumons (SMR 1,36 ; 95% CI 1,05–1,73), de la vessie (SMR 2,22 ; 95% CI 1,06–4,08), et du col de l'utérus (SMR 1,95 ; 95% CI 1,00–3,40). D'après les auteurs, le risque de cancer de l'œsophage et de la vessie s'accroît avec la durée d'exposition et de latence. Le risque de décès par cancer du col de l'utérus s'accroît avec la durée d'exposition. Les auteurs concluent que, bien que les facteurs de risque socio-économiques existent pour la mortalité par cancer du col de l'utérus ou de l'œsophage, les excès concernant ces deux localisations de tumeurs dans la cohorte PCE seul et pour les travailleurs exposés longtemps à la substance suggèrent une association avec l'exposition au tétrachloroéthylène (Ruder *et al.*, 2001).

Le NCI a étudié la mortalité par cancer dans une cohorte d'employés de nettoyage à sec dans le Missouri aux Etats-Unis. Dans l'étude la plus récente, l'étude concernait 5369 employés avec au moins une année d'ancienneté dans l'emploi entre 1948 et 1993. Le SMR tout type de cancer était de 1,2 (95% IC 1,1-1,3). Une augmentation significative de la mortalité a été observée pour le cancer de l'œsophage (SMR 2,2 ; 95% CI 1,5–3,3), du poumon (SMR 1,4 ; 95% CI 1,1–1,6), du col de l'utérus (SMR 1,6, 95% CI 1,0–2,3). Les excès de mortalité n'étaient pas significatifs pour le cancer du larynx, de la vessie et le lymphome non hodgkinien. Le taux de mortalité par cancers (tout type), cancer de l'œsophage, du larynx, du poumon, du rein et du col de l'utérus était similaire entre les travailleurs entrés dans la cohorte avant et après 1960, date à laquelle l'utilisation du tétrachloroéthylène est devenue prédominante (Blair *et al.*, 2003).

D'autres études de cohorte concernant les établissements de nettoyage à sec ont été réalisées en Scandinavie (Andersen *et al.*, 1999 d'après OMS, 2006) ou au Danemark (Lynge et Thygesen, 1990 ; Lynge *et al.*, 1994 d'après OMS, 2006).

Lynge et Thygesen (1990) ont étudié le risque de cancer pour des personnes, âgées de 20 à 64 ans, employées dans des blanchisseries ou des pressings en s'appuyant sur le recensement de la population danoise dans les années 1970 concernant l'incidence de cancers professionnels sur une période de 10 ans. Un excès de cancer du pancréas (SIR 1,7 ; 95%IC 1,1-2,6) a été observé ainsi qu'un excès de cancer hépatique chez les femmes et pas chez les hommes. Pour les cancers du rein, de la vessie, et du col de l'utérus, aucun excès de risque (non significatif) n'a été observé. Les auteurs n'ont pas relevé d'augmentation de lymphomes non hodgkiniens et aucune mention n'a été faite concernant le cancer de l'œsophage (Lynge et Thygesen, 1990). Dans l'étude cas témoins qui a suivi, les 17 cas de cancers hépatiques concernaient des travailleurs de blanchisseries mais aucun n'était impliqué dans une activité de nettoyage à sec. L'exposition au tétrachloroéthylène ne peut pas expliquer l'excès de cancer hépatique. Des conclusions similaires ont été émises concernant le cancer du rein (Lynge *et al.*, 1995).

**Ainsi, la plupart des études de cohorte ont été conduites dans le secteur du nettoyage à sec en rapportant différents excès de risque de cancers pour les travailleurs. Cependant l'interprétation des résultats reste difficile en raison des limites décrites ci-dessus. L'OMS (2006) indique que l'étude de la mortalité par cancer parmi le personnel des établissements de nettoyage à sec fait ressortir une mortalité élevée due à des cancers de l'œsophage et du col de l'utérus. Il y aurait également, selon certaines indications, un excès de cancers du rein. Certaines études font également état d'un excès de lymphomes non hodgkiniens, mais qui n'est pas statistiquement significatif.**

Quelques études ont documenté l'exposition au tétrachloroéthylène au sein de **cohortes professionnelles**, comme par exemple pour les employés de maintenance aéronautique, où il existe des co-expositions à d'autres solvants limitant également l'interprétation des résultats (Spirtas *et al.*, 1991 ; Boice *et al.*, 1999).

Spirtas *et al.* (1991) ont analysé la mortalité entre 1952 et 1982 de travailleurs impliqués dans la maintenance aéronautique. Ils ont été employés au moins une année et ont été exposés à plus de 20 solvants. Des informations ont été collectées concernant l'association entre exposition au tétrachloroéthylène et les décès liés à des myélomes multiples ou des lymphomes non hodgkiniens. Deux décès par myélomes multiples chez les femmes et quatre décès par lymphomes non hodgkiniens (SMR 3,2 ; 95%IC 0,87-8,1) chez les deux sexes ont été observés. Il n'existe pas d'information sur d'autres localisations tumorales (Spirtas *et al.*, 1991).

Une autre étude concernant la mortalité de travailleurs employés dans la construction aéronautiques a identifié une sous cohorte de 2631 personnes exposées régulièrement au tétrachloroéthylène. L'étude de la mortalité concernait des travailleurs employés depuis plus d'un an entre 1960 et 1996. Le SMR pour la mortalité par cancers était de 1,07 (95%IC 0,90-1,26). Aucun excès significatif de mortalité n'a été observé pour une localisation précise de cancer. Des excès non significatifs ont été observés pour le cancer de l'œsophage (SMR 1.47, 95% CI 0.54–3.21), de l'estomac (SMR 1.42, 95% CI 0.57–2.93), des voies biliaires et du foie (SMR 2.05, 95% CI 0.83–4.23), du pancréas (SMR 1.50, 95% CI 0.72–2.76), du poumon (SMR 1.08, 95% CI 0.79–1.44) et de lymphome non hodgkinien (SMR 1.70, 95% CI 0.73–3.34). Aucun excès de risque n'a été observé pour le cancer du rein, de la vessie et du col de l'utérus.

- Etudes cas-témoins :

Les autres publications correspondent à des études cas-témoins portant sur l'exposition au tétrachloroéthylène et l'incidence ou la mortalité par cancer (Blair *et al.*, 1993 ; Lynge *et al.*, 1995 ; Pesch *et al.*, 2000 ; Vaughan *et al.*, 1997...). La plupart des études cas-témoins sont basées sur des données en population ou hospitalières (pas d'analyse de groupes professionnels spécifiques) et ont évalué l'association entre l'exposition au tétrachloroéthylène et la survenue d'un type de cancer. Peu d'études ont porté sur de multiples localisations de tumeurs. La caractérisation des expositions repose, dans la majorité des études cas témoins, sur la déclaration de l'emploi dans le secteur du nettoyage à sec ou une auto déclaration du travailleur concernant une exposition à un solvant utilisé pour le nettoyage à sec. L'ajustement sur d'éventuels facteurs confondants varie selon les études et selon la localisation des tumeurs.

Dans une étude cas témoin aux Etats-Unis, Vaughan *et al.* (1997) ont collecté des données sur l'historique professionnel et la consommation d'alcool ou de tabac relatives à 491 cas de cancers de la cavité orale et du pharynx, 235 cas de cancers du larynx, 404 cas de cancers de l'œsophage et du cardia gastrique et 724 témoins. Un excès non significatif a été observé pour le cancer du larynx (OR 2,7 ; 95%IC 0,6-10,9) et des cellules squameuses de l'œsophage (OR 3,6 ; 95%IC 0,5-27,0). Pour le cancer du larynx, le risque s'accroît avec les années d'emploi dans l'industrie du nettoyage à sec. Les deux cas de cancers de l'œsophage ont travaillé dans le nettoyage à sec pour une courte période (Vaughan *et al.*, 1997 d'après OMS, 2006).

Une autre étude cas témoins en population a été conduite en Allemagne. La caractérisation de l'exposition a été réalisée par des experts en se basant sur deux matrices emplois expositions. 935 cas de carcinomes cellulaires rénaux et 4298 témoins ont été questionnés. Un odd ratio (OR) de 1,4 (95%IC 1,1-1,7) a été observé chez les hommes exposés à des niveaux qualifiés de « intermédiaires », tandis que des OR de 1,1 (95%IC 0,9-1,4) et de 1,4 (95%IC 1,0-2,0) ont été observés pour des niveaux d'exposition qualifiés de « forts » et « importants ». Aucune association n'a été observée chez les femmes (Pesch *et al.*, 2000 d'après OMS, 2006).

Les études cas témoins sont présentées dans le tableau 6 et détaillées dans le document de l'OMS (2006), le draft du rapport européen d'évaluation des risques (European commission, 2007) ou la revue de Mundt *et al.* (2003).

D'après l'Ineris (2008b), aucune relation n'a été clairement établie entre l'exposition au tétrachloroéthylène par voie orale et l'augmentation de l'incidence de cancer (une étude de type cas – témoins : Aschengrau *et al.*, 1993 et quatre études de cohorte : Cohn *et al.*, 1994 ; Lagakos *et al.*, 1986 ; Isacson *et al.*, 1985 ; Vartiainen *et al.*, 1993).

**En conclusion, certaines études épidémiologiques suggèrent des associations positives entre l'exposition au tétrachloroéthylène et notamment le risque de cancers de l'œsophage, du col de l'utérus et des lymphomes non hodgkiniens bien que l'interprétation des résultats reste difficile en raison de certaines limites développées dans ce chapitre. En effet, les éventuelles co-expositions, le manque d'information sur les niveaux d'exposition, l'éventuelle absence d'ajustement sur le tabac, l'alcool ou d'autres facteurs à l'origine des cancers rendent difficile l'interprétation des études.**

#### **Classifications existantes concernant la cancérogénicité**

**L'Union européenne a classé le tétrachloroéthylène comme cancérogène possible chez l'homme (C3) en 1996** (22<sup>ème</sup> adaptation au progrès technique de la directive 67/548/CE concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses).

**L'IARC (International Agency for Research on Cancer) a classé le tétrachloroéthylène comme cancérogène probable pour l'homme (2A) en 1995 (preuve limitée chez l'Homme et suffisante chez l'animal).** Cette classification est basée sur 5 études (Anttila *et al.*, 1995 ; Ruder *et al.*, 1994 ; Blair *et al.*, 1990 ; Olsen *et al.*, 1989 ; et Spirtas *et al.*, 1991 d'après IARC, 1995), dont 2 portant sur une exposition uniquement au tétrachloroéthylène, 1 concernant une exposition prépondérante au tétrachloroéthylène et la dernière impliquant l'exposition à plusieurs substances. Des **cancers de l'œsophage** ont été rapportés dans 2 de ces études avec des risques relatifs (RR) de 2,6 et 2,1. Cependant, les données concernant la consommation de tabac et d'alcool manquent dans ces études. Une augmentation du RR de **cancers du col de l'utérus** et de **lymphomes non Hodgkiniens** a également été observée dans 3 de ces études (IARC, 1995).

**Le tétrachloroéthylène a été classé par le NTP en 2008 comme raisonnablement suspecté d'être un agent cancérogène chez l'homme** (« reasonably anticipated to be a human carcinogen »). Selon les auteurs du draft du rapport d'évaluation des risques européen, il n'est pas possible d'exclure une association entre chacun des 3 types de cancers et une exposition au tétrachloroéthylène, bien que certains facteurs de confusion existent et que le nombre de cas dans les études de cohorte soit relativement faible. Une conclusion similaire a été émise lors d'une réunion d'experts européens sur la cancérogénicité et la mutagénicité du tétrachloroéthylène (à Ispra en Octobre 1998 (ECB4/21/99)). Les auteurs rapportent qu'une cohérence entre les 2 études indiquant une augmentation de l'incidence de cancers de l'œsophage et les 3 études indiquant une augmentation des cancers du col de l'utérus associées à une exposition professionnelle au tétrachloroéthylène ne peut être ignorée. Cependant, ils soulignent que sur la base des données disponibles, il n'est pas possible d'attribuer formellement les excès de risque de ces deux cancers à une exposition au tétrachloroéthylène (European commission, 2007).

**Tableau 6 : Synthèse des principales études identifiées dans la littérature pour des expositions chroniques de l'homme au tétrachloroéthylène (études professionnelles et environnementales) pour les effets cancérogènes (d'après OMS, 2006 et ATSDR, 1997).**

Référence	Durée de l'exposition	Nombre et type d'individus exposés	Effet pris en compte et mesure	Association statistiquement significative entre les effets mesurés et l'exposition
<b>Pressings et blanchisseries</b>				
Brown et Kaplan 1987 Etude rétrospective de salariés	NR	615 travailleurs de pressing dont le principal solvant est le tétrachloroéthylène  Niveau d'exposition NR	Excès de mortalité due à des leucémies, cancer du rein, tumeur cervicale	<b>Association positive</b>  (sauf pour l'incidence des tumeurs cervicales qui serait le reflet des conditions socioéconomiques)  Limites : manque de données sur la consommation de tabac
Duh et Asal, 1984	NR	440 travailleurs de pressings et blanchisserie de 1975 à 1981  Niveau d'exposition NR	tout type de cancer Cancer du poumon Cancer du rein Cancer de l'utérus cancer de la vessie et du foie	[CI] SMOR= 0,9 [0,7-1,2] SMOR= 1,7 [1,2-2,5] SMOR= 3,8 [1,9-7,6] SMOR= 1,3 [0,3-5,3] Non significatif
Katz et Jowett, 1981	NR	671 femmes employées dans une blanchisserie ou un pressing décédées entre 1963 et 1977  Niveau d'exposition NR	Cancer du rein Leucémie Cancer de la peau Cancer du col de l'utérus Cancer du rectum Lymphosarcome	PMR= 2,5 [1,0-5,2] PMR= 1,9 [0,62-4,5] PMR= 2,6 [0,73-6,8] PMR= 1,4 [0,68-2,6] PMR= 1,3 [0,45-2,7] PMR= 1,8 [0,65-3,8]
Lynge et Thygesen, 1990	NR	Etude de cohorte : 10 600 travailleurs danois dans des pressings, 510 cas de cancers	Tout type de cancers Cancer du pancréas Cancer du foie (femmes) Cancer du rein, vessie et utérus Lymphome non hodgkinien	SIR=1 SIR= 1,7 [1,1-2,6] SIR= 3,4 [1,4-7,0] Non significatif Pas d'augmentation



Référence	Durée de l'exposition	Nombre et type d'individus exposés	Effet pris en compte et mesure	Association statistiquement significative entre les effets mesurés et l'exposition
Lynge <i>et al.</i> , 1995 Etude cas-témoin de 17 cas de cancer du foie et 16 cas de cancer du rein	NR	Etude de cohorte : 10 600 travailleurs danois dans des pressings et blanchisseries Etude cas témoin nichée de 17 cas de cancers du foie (14 femmes, 3 hommes) et 16 cas de cancers du rein (9 femmes, 7 hommes)	Cancer du rein	RR=0,7 [0,2-2,6]
Lynge <i>et al.</i> , 2006	Durée d'exposition pas renseignée dans tous les cas	Etude cas-témoin nichée dans une cohorte. 1616 cas et 2398 témoins Niveau d'exposition : 164 mg.m <sup>-3</sup> (moyenne de 53 mesures sur plus d'une heure dans des pressings)	Cancer de l'œsophage Leucémies	RR= 0,76 [0,34-1,69] RR=1,44 [1,07-1,93]
Stemhagen <i>et al.</i> , 1983	26 mois	Employés de pressing et blanchisserie aux Etats-Unis Niveau d'exposition NR	Cancer du foie (hommes)	OR=2 [1-6,1]
Ruder <i>et al.</i> , 1994	Plus de 5 ans	615 employés de pressings	Cancers de l'œsophage Leucémie Cancer de l'intestin	SMR=2,14 (1.02-3.94) SMR=2,54 (1.16-4.82) SMR=1,56 (1.02-2.29)
Ruder <i>et al.</i> , 2001	Au moins 1 an avant 1960 et suivi jusqu'en 1996	Etude de cohorte, 1708 travailleurs de pressings aux Etats-Unis (dont 625 exposés uniquement au PCE)	Tout type de cancers Cancer de l'œsophage Cancer de l'utérus Cancer du rein	SMR=1,25 [1,11-1,41] SMR=2,47 [1,35-4,14] SMR=1,95 [1,00 – 3,40] SMR=1,41 [0,46 – 3,30]
Blair <i>et al.</i> , 2003 (actualisation de Blair <i>et al.</i> , 1990)	Au moins 1 an entre 1948 et 1993	5369 employés de pressings entre 1948 et 1993	Tout type de cancers Cancer de l'œsophage Cancer du poumon Cancer de l'utérus	SMR= 1,2 [1,1-1,3] SMR= 2,2 [1,5-3,3] SMR= 1,4 [1,1-1,6] SMR= 1,6 [1,0-2,3]

Référence	Durée de l'exposition	Nombre et type d'individus exposés	Effet pris en compte et mesure	Association statistiquement significative entre les effets mesurés et l'exposition
Travier <i>et al.</i> , 2002	Jusque 10 ans	Employés suédois de pressings, blanchisseries entre 1960 et 1970 comparé au registre de l'incidence de cancer 1971 et 1989	Lymphomes Hodgkiniens Leucémie (femmes) Cancer du larynx (hommes) Cancer de l'œsophage	RR= 2,69 [1,01-7-19] RR=2,53 [1,44-4,46] RR= 2,42 [0,91-6,45] RR= 0,34 [0,05-2,39]
Walker <i>et al.</i> , 1997	NR	8163 décès d'employés de pressings, de blanchisseries aux Etats-Unis	Cancer de l'œsophage (afro-américains) Cancer de l'œsophage (afro-américaines) Cancer de l'œsophage (caucasiennes) Cancers de l'œsophage (caucasiens) Cancer du larynx (caucasiens) Cancer de l'utérus (afro-américaines) Cancer de l'utérus (caucasiennes) Cancer du pancréas (afro-américains) Cancer du pancréas (caucasiens) Cancer du rein	PMR= 2,15 [1,11–3,76] PMR= 1,84 [0,84–3,49] PMR= 1,89 [0,51–4,83] PMR= 0,75 [0,16–2,19] PMR= 3,18 [1,17–6,93] PMR= 1,18 [0,59–2,12] PMR= 1,05 [0,46–2,08] PMR= 1,18 [0,32–3,02] PMR= 1,28 [0,58–2,43] Non significatif sauf pour les femmes noires avec un PMR de 1,32
Suarez <i>et al.</i> , 1989	NR	Employés de pressing aux Etats-Unis	Cancer du foie (employés maintenance) Cancer du foie (opérateurs)	OR= 0,98 [0,44 – 2,2] OR= 0,55 [0,17 – 1,8]
Austin <i>et al.</i> , 1987	NR	Etude cas témoin aux Etats-Unis, 80 cas de cancers et 146 témoins	Cancer du foie	Aucun cas n'a travaillé dans des opérations de pressing ou de blanchisserie plus de 6 mois
Mc Laughin <i>et al.</i> , 1987	Exposition dans les années 1960 avec suivi de l'incidence de cancers entre 1960 et 1979	Etude de cohorte suédoise, 7405 cas de cancer du rein	Cancer du rein (hommes) Cancer du rein (femmes)	SIR= 0,99 (18 cas) pour des activités de pressing ou de blanchisserie SIR= 0,86 (25 cas) pour des activités de pressing ou de blanchisserie

Référence	Durée de l'exposition	Nombre et type d'individus exposés	Effet pris en compte et mesure	Association statistiquement significative entre les effets mesurés et l'exposition
Asal <i>et al.</i> , 1988	NR	Etude cas témoin aux Etats-Unis	Cancer du rein (femmes) Cancer du rein (hommes)	OR : 2,8 [0,8 – 9,8] avec des activités de pressing prédominantes au cours de la vie professionnelle (8 cas exposés, 1 témoin) OR : 0,7 [0,2 – 2,3 avec des activités de pressing prédominantes au cours de la vie professionnelle (3 cas exposés, 6 témoins)
Vaughan <i>et al.</i> , 1997	NR	Etude cas témoin aux Etats-Unis avec 491 cas de cancers de la cavité orale et du pharynx, 235 cas de cancers laryngés, 404 cas de cancers de l'œsophage et 724 témoins	Cancer du larynx Cancers de l'œsophage	OR : 2,7 [0,6 – 10,9] ; 5 cas (augmentation du risque avec les années d'emploi dans l'industrie du nettoyage à sec) OR : 3,6 [0,5 – 27,0] ; 2 cas, les deux employés pour une courte période dans l'industrie du nettoyage à sec
McCredie et Stewart, 1993	NR	Etude cas-témoins, 489 cas cancer cellulaire rénal, 147 cas cancer pelvien rénal, 523 témoins	cancer cellulaire rénal (hommes) cancer cellulaire rénal (femmes) cancer pelvien rénal (hommes) cancer pelvien rénal (femmes)	OR= 2 [ 1,1-6,7] OR= 2,5 (0,97-6,4) OR= 6,1 (2-19) OR= 4,7 (1,3-17)
Mellemgaard <i>et al.</i> , 1994	NR	Etude cas témoins au Danemark avec 365 cas et 396 témoins	Cancer du rein (hommes) Cancer du rein (femmes)	OR = 2,3 [0,2 – 27] OR= 2,9 [0,3 – 33]
<b>Industries</b>				
Sirtas <i>et al.</i> , 1991	Au moins 1 an (exposition à plus de 20 solvants)	Etude de cohorte rétrospective ; 14457 salariés dans une usine d'aviation	myélome multiple (femmes) Lymphome non hodgkinien	SMR=1,7 [0,2 – 6,2] SMR= 3,2 [0,87 – 8,1] co-exposition de 20 solvants manque de données sur la consommation de tabac
Antilla <i>et al.</i> , 1995	10 ans	Etude de cohorte : 849 salariés finlandais entre 1967 et 1992 (31 cas de cancers) Exposition Inférieure à 50 ppm	Tout type de cancers Lymphomes non-Hodgkinien Cancer du pancréas Cancer du col de l'utérus	SIR= 0,9 [0,61 – 1,3] SIR =3,8 [0,77–11,0] SIR =3,1 [0,63–9,0] SIR =3,2 [0,39–11,6]

Référence	Durée de l'exposition	Nombre et type d'individus exposés	Effet pris en compte et mesure	Association statistiquement significative entre les effets mesurés et l'exposition
Boice <i>et al.</i> , 1999 Etude de subcohorte, employés entre 1960 et 1996	Au moins 1 an (entre 1960 et 1996)	2631 employés dans l'industrie aéronautique potentiellement exposés Niveau d'exposition NR	Tout type de cancers Cancer de l'œsophage Cancer de l'estomac Cancer du foie et des voies biliaires Cancer du pancréas Cancer du poumon lymphomes non Hodgkinien cancer de l'utérus cancer du rein cancer de la vessie	SMR= 1,07 [0,90–1,26] SMR= 1,47 [0,54–3,21] SMR= 1,42 [0,57–2,93] SMR= 2,05 [0,83–4,23] SMR= 1,50 [0,72–2,76] SMR= 1,08 [0,79–1,44] SMR= 1,70 [0,73–3,34] 0 décès SMR= 0,69 [0,08–2,47] SMR= 0,70 [0,09 – 2,53]
Seidler <i>et al.</i> 2007 Etude cas-témoin	Au mois 1an	710 sujets Exposition non spécifique au tétrachloroéthylène	Lymphomes malins	OR= 2,1 avec CI95%= 1,1-4,3
Pesch <i>et al.</i> , 2000	NR	Etude cas témoins allemande, 935 cas et 4298 témoins	Cancer du rein homme Exposition moyenne Exposition forte Exposition importante	OR= 1,4 [1,1-1,7] OR= 1,1 [0,9-1,4] OR= 1,4 [1-2]
			Cancer du rein femme Exposition moyenne Exposition forte Exposition importante	OR= 0,7 [0,4-1,3] OR= 1,1 [0,7-1,9] OR= 0,7 [0,3-2,2]

Référence	Durée de l'exposition	Nombre et type d'individus exposés	Effet pris en compte et mesure	Association statistiquement significative entre les effets mesurés et l'exposition
Chang <i>et al.</i> , 2003 (puits à proximité contaminés par du tétrachloroéthylène et trichloroéthylène)	Durée moyenne d'exposition : 1,6 années	86 868 employés d'une entreprise d'électronique à Taiwan  (316 décès entre 1985 et 1997)	Tout type de cancers (hommes) Tout type de cancers (femmes) Cancer du rein (femmes) Cancer du rein (hommes) Cancer de l'œsophage	SMR= 1,00 SMR= 0,65 SMR= 1,18 [0,24 – 3,44] 0 décès 0 décès
Schlehofer <i>et al.</i> , 1995	NR	Etude cas témoin en Allemagne, 277 cas et 286 témoins	Cancer des cellules rénales	OR : 2,52 [1,23 – 5,16] pour une exposition à des solvants chlorés
Olsen <i>et al.</i> , 1989	NR (suivi d'employés entre 1956 et 1980)	2610 hommes employés dans une industrie chimique aux Etats-Unis	Tout type de cancers Tumeur cérébrale et du SN leucémie	SMR= 0,76 [0,38 – 1,4] SMR= 3,2 [0,67 – 9,4] SMR= 4,9 [1,0 – 14]

NR signifie non renseigné

Ce tableau a été étayé à partir du document de l'OMS de 2006 et complété avec les études plus récentes. Les informations sur le niveau d'exposition des sujets sont souvent manquantes.

## Études chez l'animal

Cette synthèse est extraite de la fiche Ineris (2008b). L'effet cancérigène du tétrachloroéthylène inhalé a été étudié chez le rat et la souris (NTP, 1986). Les animaux, par groupes de 50, ont été exposés à 100 ou 200 ppm (souris) et 200 ou 400 ppm (rats) de tétrachloroéthylène durant 103 semaines (5 j/sem, 6 h/j).

Chez les rats mâles, une augmentation de l'incidence des adénocarcinomes des cellules des tubules rénaux a été observée à la plus forte dose. Bien que cette augmentation ne soit pas significative statistiquement (2/50 cas), elle est considérée comme significative d'un point de vue toxicologique, car ce type de tumeur n'avait jamais été observé sur 2 000 témoins historiques. Une augmentation des cas de leucémie a également été observée chez les mâles et les femelles mais le rôle du tétrachloroéthylène est ici sujet à caution en raison de l'absence d'une relation dose-effet et d'un niveau basal élevé de ce type de tumeur chez les rongeurs (NTP, 1986). Chez la souris, une augmentation dose-dépendante de l'incidence des carcinomes hépatocellulaires a été clairement mise en évidence chez les mâles comme chez les femelles, dès 100 ppm (NTP, 1986).

Une autre étude de cancérogenèse a été menée chez les rats F344/DuCrj (mâle et femelle) exposés aux concentrations de 0, 50, 200 et 600 ppm 6 h/j, 5 j/semaine pendant 104 semaines (JISA, 1993). Une augmentation des leucémies mononucléaires (respectivement 11/50, 14/50, 22/50, 27/50) a été clairement mise en évidence chez les mâles alors que l'augmentation est plus limitée chez les femelles (respectivement 10/50, 17/50, 16/50, 19/50). De même, la présence d'adénomes et de carcinomes hépatocellulaires est plus importante chez les mâles (respectivement 13/46, 21/49, 19/48, 40/49) que chez les femelles (respectivement 3/50, 3/47, 7/48, 33/49). Enfin, chez le mâle, des hémangiosarcomes malins hépatiques ou rénaux sont rapportés aux concentrations les plus élevées (respectivement 2/46, 1/49, 6/48, 9/49) alors que l'incidence des adénomes et adénocarcinomes des cellules tubulaires rénales est très limitée et qu'il n'y a pas de mise en évidence de gliomes du cerveau (JISA, 1993).

Par voie orale, le tétrachloroéthylène est également clairement cancérigène chez la souris, provoquant une augmentation de l'incidence des carcinomes hépatocellulaires chez les mâles comme chez les femelles aux doses moyennes de 536 ou 1 072 mg/kg/j (mâles) et 386 ou 772 mg/kg/j (femelles) durant 78 semaines (NCI, 1977). Chez le rat, en raison d'une forte mortalité durant cette étude, le potentiel cancérigène du tétrachloroéthylène n'a pu être correctement évalué (NCI, 1977 ; Weisburger, 1977).

Les études menées par voie cutanée n'ont pas permis de mettre en évidence de potentiel cancérigène du tétrachloroéthylène, qu'il soit appliqué en tant qu'initiateur ou promoteur (Van Duuren *et al.*, 1979 ; Van Duuren *et al.*, 1983). Toutefois, aucune conclusion définitive ne peut en être tirée en raison des limitations de ces études.

## 4.3 Mécanisme d'action

### Effet neurologique

En raison de sa liposolubilité, le tétrachloroéthylène passe la barrière hémato-encéphalique et placentaire. Le tétrachloroéthylène est capable d'altérer la structure des phospholipides et des acides aminés au niveau cérébral. Cette substance peut également s'incorporer au niveau des membranes du système nerveux central et ainsi altérer la vitesse de conduction neurale. Ces phénomènes pourraient être à l'origine de la neurotoxicité induite par le tétrachloroéthylène. Cependant, le mécanisme d'action n'est pas complètement élucidé (ATSDR, 1997).

### Effet rénal

La toxicité rénale induite par le tétrachloroéthylène semble impliquer les voies du métabolisme du CYP et du GSH (glutathion) (Lash *et al.*, 2007). Le tétrachloroéthylène induit une nécrose des cellules rénales corticales en suspension provenant de rats mâles F344, mais pas des femelles. De plus, le tétrachloroéthylène induit une inhibition de la respiration mitochondriale rénale *in vitro*,

sur des mitochondries rénales isolées à partir de rats mâles. Cet effet est moins marqué sur des mitochondries provenant de femelles (Lash *et al.*, 2002).

Concernant le mécanisme de cancérogénèse chez le rat mâle, plusieurs hypothèses ont été proposées. Ainsi, selon Lash et Parker (2001), 4 mécanismes de néphrotoxicité peuvent être discutés : la prolifération de péroxysomes, l'accumulation d' $\alpha$ 2 $\mu$ -globuline, la génotoxicité et la prolifération cellulaire en réponse à une cytotoxicité.

Une des hypothèses pour le développement de ces tumeurs implique l'accumulation de  $\alpha$ 2 $\mu$ -globuline dans les lysosomes des cellules tubulaires proximales rénales qui est considérée comme spécifique du rat mâle mais n'apparaît pas pertinent pour l'homme. Cependant, ce mécanisme n'a pas fait l'objet d'investigations approfondies et un certain nombre d'incertitudes persistent. Aucune  $\alpha$ 2 $\mu$ -globuline n'a été détectée chez le rat mâle F344 après une exposition de 800 ppm (5520 mg.m<sup>-3</sup>) de tétrachloroéthylène par inhalation pendant 28 jours (Green *et al.*, 1990 ; Green, 1997). Cependant, l' $\alpha$ 2 $\mu$ -globuline a été détectée chez 3 rats mâles F344 exposés à 1000 ppm (6900 mg.m<sup>-3</sup>) pendant 10 jours (Green *et al.*, 1990). Ces résultats suggèrent que l'inhalation de la substance induit la formation d' $\alpha$ 2 $\mu$ -globuline à des doses supérieures de celles requises pour induire des tumeurs rénales. Goldsworthy *et al.* (1988) ont détecté la formation d' $\alpha$ 2 $\mu$ -globuline et d'hyaline chez les rats mâles F344 exposés par gavage à la dose de 1000 mg/kg/jour pendant 10 jours. Green *et al.* (1990) ont observés la présence d'hyaline, l'augmentation d' $\alpha$ 2 $\mu$ -globuline et des zones de régénération tubulaire chez le rat mâle F344 exposés par gavage à la dose de 1500 mg/kg/jour pendant 42 jours. Aucune néphropathie n'a été observée dans l'étude du NTP par inhalation pendant 13 semaines chez le rat F344 exposés à 1600 ppm (11040 mg.m<sup>-3</sup>).

Etant donné les limites, le manque de connaissances et les incertitudes, les auteurs du draft du rapport d'évaluation des risques européen considèrent que le niveau de confiance concernant ce mode d'action reste faible. Les auteurs indiquent que malgré le fait que l'accumulation d' $\alpha$ 2 $\mu$ -globuline reste un mécanisme plausible pour le développement de tumeurs rénales chez le rat, les données disponibles ne permettent pas de valider ce mécanisme.

Une autre hypothèse émise concernant le développement de tumeurs rénales chez le rat mâle F344 implique la cytotoxicité (succession de destruction cellulaire, prolifération cellulaire régénérative, hyperplasie et tumeur). Une toxicité rénale chronique (néphropathie et caryomégalie) a été observée chez les souris des deux sexes à des doses similaires (à partir de 100 ppm – 690 mg.m<sup>-3</sup> par inhalation et à partir de 390 mg/kg/jour par ingestion). Cependant, du fait que les tumeurs se développent uniquement chez le rat mâle, ce seul mécanisme ne paraît pas convaincant.

Un autre mécanisme avancé pour le développement de tumeurs serait la formation dans le rein d'intermédiaire réactif (dichlorodithioketene) via la voie de conjugaison au glutathion /  $\beta$  lyase. Etant donné la forte réactivité avec les macromolécules telles que l'ADN et les protéines, ce métabolite pourrait induire des tumeurs en raison de sa génotoxicité et de sa cytotoxicité. Quelques données suggèrent que cet intermédiaire pourrait être formé à de très faibles concentrations chez l'Homme exposé au tétrachloroéthylène. Les données disponibles montrent que l'activité de la  $\beta$  lyase est réduite, voire inexistante chez l'Homme et que la voie de conjugaison glutathion /  $\beta$  lyase est 40 fois moins active chez l'Homme (et probablement chez la souris) en comparaison avec le rat. Ainsi, bien qu'il existe des différences quantitatives notables pour la formation de cet intermédiaire entre le rat et l'Homme, les auteurs du draft du rapport d'évaluation des risques européen n'excluent pas cette hypothèse.

Les données toxicocinétiques indiquent que la voie de conjugaison impliquant la  $\beta$  lyase est 2 à 3 fois plus active chez le rat mâle que chez la femelle et reste 40 fois moins active chez la souris et chez l'homme. Ainsi, les auteurs du rapport suggèrent que l'activité génotoxique et cytotoxique du métabolite réactif apparaît le mécanisme le plus plausible du développement des tumeurs rénales chez le rat mâle. Ainsi, les auteurs indiquent qu'en dessous d'un seuil de dose correspondant à une toxicité rénale, le potentiel génotoxique du métabolite issu de la  $\beta$  lyase est limité (European commission, 2007).

Chez l'homme comme chez le rat, la S-(1,2,2-trichlorovinyl)-L-cystéine (TCVC) est oxydée par le cytochrome p 450 et la flavine - mono-oxygénase (FMO) pour mener à la formation d'un métabolite réactif, le sulfoxyde de TCVC (TCVCS). LE TCVCS a un potentiel néphrotoxique plus important que le TCVC (Elfarra *et al.*, 2007). Le TCVC exerce ainsi 4 effets: une altération mitochondriale, une alkylation de l'ADN, une alkylation des protéines et une induction du stress oxydant (Lash et Parker, 2001). Chez l'homme, l'activité  $\beta$ -lyase au niveau rénal est approximativement 10 fois plus faible que chez le rat (Lash *et al.*, 1998). De ce fait, la bioactivation du TCVC par la  $\beta$ -lyase est moins importante chez l'homme. Par conséquent, le TCVC peut être en plus grande partie oxydé en TCVCS qui jouerait donc un rôle plus important dans le mécanisme de néphrotoxicité du tétrachloroéthylène chez l'homme.

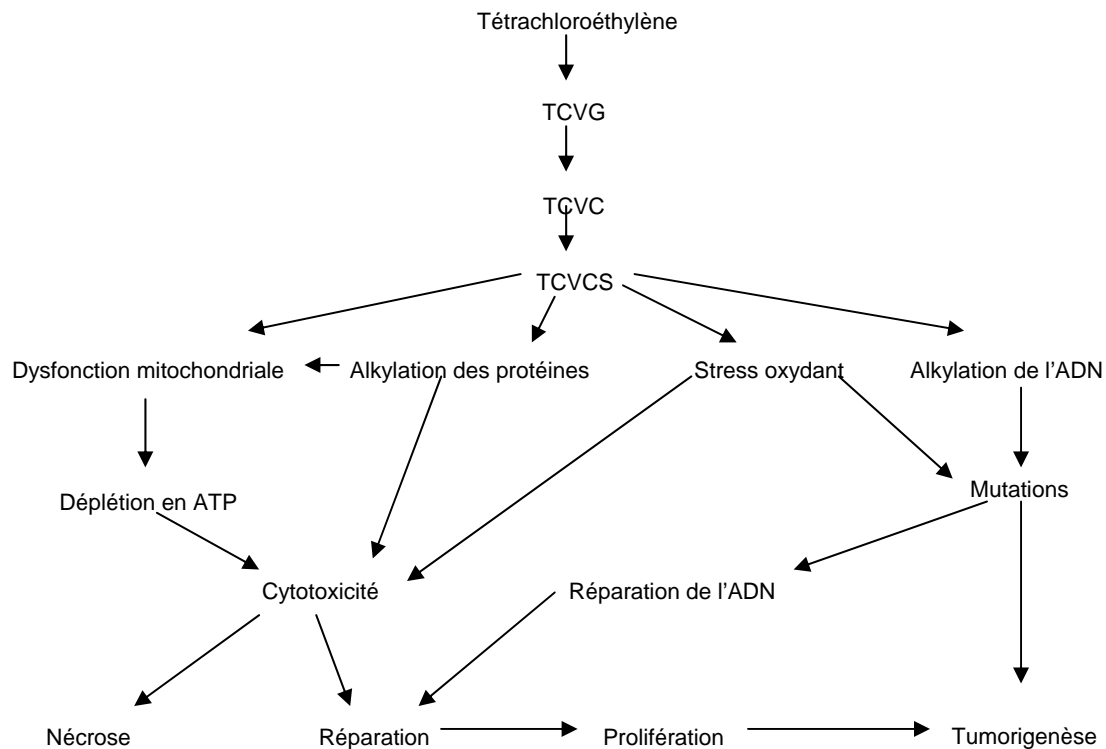


Figure 6 : Mécanismes d'actions supposés de la néphrotoxicité du tétrachloroéthylène (D'après Lash et Parker, 2001)

**En conclusion, plusieurs hypothèses ont été proposées afin d'expliquer le développement de tumeurs chez le rat mâle. Cependant, aucune des hypothèses ne paraît transposable pour l'Homme en raison de différences inter espèces.**

### Effet hépatique

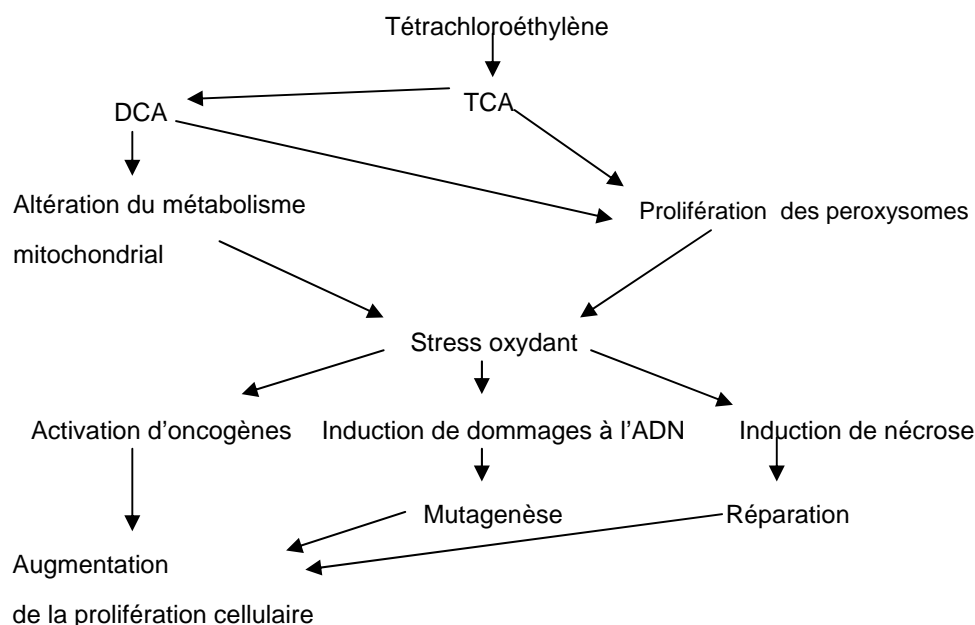
L'hépatotoxicité et la cancérogenèse hépatique du tétrachloroéthylène semblent être la conséquence de la voie de métabolisation par le CYP450. Le TCA, et/ou le DCA, semblent être impliqués dans le mécanisme d'action de l'hépatotoxicité incluant la cancérogenèse chez la souris. Concernant les tumeurs hépatiques chez la souris, les hypothèses mécanistiques seraient une prolifération péroxysomale (liaison avec le récepteur nucléaire PPAR $\alpha$ , prolifération péroxysomale, stress oxydant, cytotoxicité/nécrose, prolifération cellulaire régénérative, hyperplasie et tumeur) (Lash et Parker, 2001 ; ATSDR, 1997).

Dans une publication récente, Sweeney *et al.* (2009) indiquent que les niveaux de TCA observés chez la souris exposée au tétrachloroéthylène sont suffisants pour expliquer l'incidence d'adénomes et de carcinomes hépatiques.



L'homme apparait moins sensible à ce mécanisme. En effet, la voie métabolique oxydative du TCA, proliférateur péroxyosomal reconnu chez les rongeurs, est particulièrement active dans le foie de la souris, où de tels effets ont été observés. Les tumeurs hépatiques observées pour l'animal n'ont pas été rapportées dans les études épidémiologiques. Ce mécanisme a été considéré comme non pertinent pour l'Homme dans de nombreuses publications (Moore et Harrington-Brock, 2000 ; National Academy of Sciences, 2006 ; Corton, 2008).

Le tétrachloroéthylène ne semble donc pas présenter le même mécanisme d'hépatotoxicité chez l'homme. *In vitro*, le tétrachloroéthylène peut altérer l'activité ATPasique. De ce fait, cette substance pourrait induire une inhibition des ATPases membranaires au niveau cellulaire (ATSDR, 1997). Le DCA est capable d'altérer le métabolisme glucidique et mitochondrial au niveau hépatique et rénal (Lash et Parker, 2001). Ce phénomène peut également aboutir à un stress oxydant et, donc, à l'induction de dommages à l'ADN, l'activation d'oncogènes (*H-ras*) et la nécrose cellulaire (Lash *et al.*, 2001 ; ATSDR, 1997). Ces mécanismes peuvent être à l'origine de prolifération cellulaire et d'un phénomène de tumorigénèse.



**Figure 7 : Mécanismes d'actions supposés de l'hépatotoxicité du tétrachloroéthylène (D'après Lash et Parker, 2001)**

#### Autres localisations tumorales

La mutagénicité des métabolites pourrait être impliquée dans le mécanisme d'action de la cancérogénèse, notamment dans le développement de leucémies et des tumeurs cérébrales chez le rat. Dans ce cas, les métabolites potentiellement génotoxiques devraient être formés par conjugaison au glutathion au niveau des organes cibles. En effet, la  $\beta$ -lyase a été retrouvée au niveau de tissus cérébraux. Ce mécanisme d'action ne parait pas transposable chez l'Homme.

## 4.4 Populations sensibles

Le tétrachloroéthylène induit des effets sur le système nerveux central, le foie et les reins. De ce fait, les personnes atteintes de maladies rénales ou hépatiques peuvent être prédisposées aux effets du tétrachloroéthylène. Les personnes présentant des atteintes du système nerveux peuvent également être plus sensibles aux effets neurotoxiques du tétrachloroéthylène.

En raison du développement continu du système nerveux central, le fœtus ou l'enfant peut être particulièrement sensible au tétrachloroéthylène. Les études chez les souris suggèrent que le tétrachloroéthylène est capable de passer la barrière placentaire et que le TCA peut se concentrer au niveau du fœtus. Le tétrachloroéthylène non métabolisé peut être excrété dans le lait maternel et a été détecté chez des enfants en bas âge exposés et présentant des dommages hépatiques (ATSDR, 1997).

## 4.5 Seuils olfactifs

Les seuils olfactifs du tétrachloroéthylène proposés dans la littérature varient selon les études :

Seuil olfactif	Source bibliographique
7.5 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (0,001 ppm)	Devos <i>et al.</i> , 1990 d'après European Commission (2005b)
0,05 $\text{mg.m}^{-3}$ (0,01 ppm)	RIVM, 1994
0,2 $\text{mg.m}^{-3}$ (0,038 ppm).	New Jersey Department of health and senior services - Hazardous Substance Fact Sheets d'après European Commission (2005b)
0,42 $\text{mg.m}^{-3}$ (0,08 ppm)	Amoore and Hautala, 1983 d'après European Commission (2005b)
1 ppm (6,9 $\text{mg.m}^{-3}$ )	ATSDR, 1997
1,6 $\text{mg.m}^{-3}$ à 4,7 $\text{mg.m}^{-3}$ (0,3 à 0,9 ppm)	Canadian Centre for Occupational Health and Safety – CCOHS d'après European Commission (2005b)
27 ppm (189 $\text{mg.m}^{-3}$ )	INRS, 2007

## 4.6 Interaction potentielle entre le tétrachloroéthylène et le trichloroéthylène

Les interactions entre le tétrachloroéthylène et le trichloroéthylène ont été documentées. Elles méritent d'être mentionnées ici dans la mesure où ces deux composés peuvent potentiellement être présents de façon concomitante dans l'air intérieur.

Le tétrachloroéthylène et le trichloroéthylène peuvent tous deux produire des effets neurologiques et des modifications physiques et chimiques au niveau des membranes neuronales. Des expositions à chacune de ces substances peuvent également être à l'origine d'effets cancérigènes ou non (par l'intermédiaire des métabolites réactifs) au niveau du foie et des reins chez l'animal. Les voies du métabolisme du trichloroéthylène et du tétrachloroéthylène sont toutes deux initiées par une époxydation faisant intervenir la voie des cytochromes p450 et dans une moindre mesure la conjugaison au glutathion. De ce fait, le métabolisme de ces 2 substances pourrait interférer l'un avec l'autre. Cependant, le trichloroéthylène est davantage métabolisé que le tétrachloroéthylène (ATSDR 1997). Il est donc possible qu'une interaction potentielle entre les deux composés ait un impact plus important sur les effets du trichloroéthylène que sur ceux du tétrachloroéthylène. De plus, il est possible que cette interaction requière de fortes concentrations induisant la saturation des sites catalytiques du cytochrome p450 (ATSDR, 2004). Seiji *et al.* (1989) ont observé que le niveau de métabolites urinaires (composés trichlorés) était plus faible

chez des travailleurs exposés aux 2 composés que chez ceux exposés uniquement au trichloroéthylène. Les sujets étaient exposés à des concentrations de 9,4 ppm de trichloroéthylène et 16,6 ppm de tétrachloroéthylène (moyennes géométriques) ou à 7,7 ppm de trichloroéthylène (ATSDR, 2004). Ces résultats suggèrent que l'exposition au tétrachloroéthylène peut induire une inhibition du métabolisme du trichloroéthylène chez l'homme.

Goldsworthy et Popp (1987) ont étudié l'effet commun du trichloroéthylène et du tétrachloroéthylène sur la prolifération des peroxyosomes dans le foie et les reins des rats et des souris. Ils ont conclu que l'administration commune de ces deux substances n'avait pas produit d'effet additif ou synergique. Le TCA, métabolite commun à ces deux substances, pourrait être l'agent responsable de l'augmentation observée de l'activité enzymatique péroxysomale. Il est plausible que le tétrachloroéthylène inhibe le métabolisme du trichloroéthylène et ralentisse le taux global de formation de TCA. Cependant, une autre étude (Stacey, 1989, cité dans ATSDR, 2004) a permis d'observer que l'interaction entre le tétrachloroéthylène et le trichloroéthylène pouvait induire une augmentation accrue de l'activité d'une enzyme hépatique (ALAT) au niveau sérique. D'autres études de l'interaction possible entre le tétrachloroéthylène et le trichloroéthylène sur les effets hépatiques et rénaux chez le rat indiquent que l'implication simultanée du mécanisme faisant intervenir la conjugaison du glutathion et la  $\beta$ -lyase peut induire un effet additif sur le poids des reins (Jonker *et al.*, 1996, cité dans ATSDR, 2004). En effet, l'interaction de ces 2 molécules pourrait aboutir à la saturation de la voie des cytochromes p 450 de façon plus rapide et donc à l'implication plus importante de la voie du glutathion qui serait à l'origine des effets rénaux. De façon générale, le poids de la preuve suggère que la coexposition au tétrachloroéthylène et au trichloroéthylène chez l'homme peut induire une inhibition du métabolisme du trichloroéthylène et ainsi altérer les réponses cancérogènes et non cancérogènes dues aux métabolites du trichloroéthylène dans le foie et le rein. La déduction de cette interaction métabolique ne peut être extrapolée aux effets sur le système nerveux (dépression de système nerveux central) car le mécanisme de ceux-ci est mal connu. Il est plausible que le tétrachloroéthylène, le trichloroéthylène et le trichloroéthanol (métabolite du trichloroéthylène) puissent induire des effets additifs sur le système nerveux (ATSDR, 2004).

## 5 Recueil des valeurs guides et valeurs toxicologiques de référence

### 5.1 Valeurs guides

Les valeurs guides de qualité d'air que les experts du groupe de travail ont recensées pour le tétrachloroéthylène sont présentées dans les Tableaux VII et VIII. Après une première analyse, ces valeurs guides sont réparties en deux groupes :

**Les valeurs guides construites au sein d'organismes supranationaux tels que l'OMS (OMS 2000) et la Commission Européenne (European Commission 2005b). A celles-ci sont ajoutées des valeurs guides construites à l'échelle nationale et susceptibles d'utiliser des données complémentaires publiées postérieurement à l'expertise des organismes supranationaux.**

Ces valeurs guides ont toutes en commun de disposer d'un document synthétique de référence expliquant les motivations qui ont conduit à leur fixation. Sur cette base, une description détaillée de leur méthode d'élaboration est proposée dans ce document (sous-chapitre 3.1.1). L'analyse critique de ces valeurs guides est ensuite proposée dans le chapitre 4 pour déterminer celle(s) pouvant servir de base à la proposition de la VGAI française.

**Les valeurs guides proposées par d'autres instances et pays ont été analysées de façon plus succincte. Seul un résumé des informations disponibles pour ces valeurs est intégré dans le sous-chapitre 5.1.2.**

#### 5.1.1 Valeurs guides établies par des instances supranationales ou lors d'expertises nationales récentes

Le groupe de travail européen INDEX ne propose pas de valeur guide pour le tétrachloroéthylène dans les environnements intérieurs (European Commission, 2005b).

**Seule l'OMS** propose une valeur guide susceptible de pouvoir être exploitée pour la construction d'une VGAI. Cette valeur guide de **0,25 mg.m<sup>-3</sup>** a été construite pour protéger des effets liés à une exposition respiratoire à long terme (OMS, 2000). Etant donné les limites des données épidémiologiques et l'incertitude sur la pertinence de l'extrapolation des effets cancérogènes chez les animaux à l'homme, l'OMS a choisi les effets rénaux non néoplasiques comme effets critiques. Cette valeur a été élaborée à partir d'une étude de 1992 chez des employés de pressings exposés à une concentration médiane de 102 mg.m<sup>-3</sup> (de traces à 576 mg.m<sup>-3</sup>). Cette étude montrait que des effets néphrotoxiques apparaissaient à ce niveau d'exposition (Mutti *et al.*, 1992). Le LOAEL de 102 mg.m<sup>-3</sup> a ainsi été déterminé à partir d'une étude réalisée chez le travailleur. Cette dose critique a été ajustée au temps afin d'être applicable pour une exposition continue (division par un facteur de 4,2 soit 168/40 soit 24h×7/8h×5). Le LOAEL ajusté a ensuite été corrigé par un facteur d'incertitude total de 100 (10 pour la prise en compte de l'incertitude liée à l'utilisation d'un LOAEL et 10 pour la variabilité inter-individuelle).

**Tableau 7 : Valeurs Guides nationale et supranationale pour le tétrachloroéthylène pour des expositions par inhalation**

Organisme	Doses critiques étude source	Effets critiques	Milieu concerné	Méthode d'élaboration	VG/ durée d'exposition associée
OMS (2000)	LOAEL = 102 mg.m <sup>-3</sup> (Mutti <i>et al.</i> , 1992, étude chez employés de pressings) ajustement au temps	Effets rénaux non néoplasiques		LOAEL <sub>ajustée</sub> = 24,3 mg.m <sup>-3</sup>  UF = 10 (UFI) × 10 (UFh)	<b>250 µg.m<sup>-3</sup></b> <b>(long terme)</b> <b>(0,036 ppm)</b>

### 5.1.2 Autres valeurs guides

D'autres institutions proposent également des valeurs guides mais avec des démarches particulières dont la méthode détaillée est rarement décrite. Ces valeurs guides sont donc rapportées dans le Tableau 8, même si celles-ci ne sont pas directement utilisées pour l'élaboration de la VGAI française.

**Tableau 8 : Autres Valeurs Guides du trichloroéthylène pour des expositions par inhalation (valeurs dont l'élaboration n'a pu être documentée et/ou impliquant des critères autres que sanitaires)**

Organisme	Doses critiques étude source	Effets critiques	Milieu concerné	Méthode d'élaboration	VG/ durée d'exposition associée
RIVM (2007)	Valeur de l'OMS				<b>250 µg.m<sup>-3</sup></b> <b>(long terme)</b> <b>(0,036 ppm)</b>
The Government of the Hong Kong Special Administrative Region (Hong Kong 2003)	Valeur de l'OMS				

## 5.2 Valeurs toxicologiques de référence (VTR)

### 5.2.1 VTR pour des expositions aiguës

L'ATSDR et l'OEHHA ont proposé des VTR pour des expositions aiguës au tétrachloroéthylène.

**L'ATSDR a construit un MRL aigu de 0,2 ppm** à partir d'une étude chez 28 volontaires humains exposés à 10 ou 50 ppm pendant 4 jours, 4 heures par jour (12 volontaires exposés à 10 ppm<sup>11</sup> et 16 à 50 ppm) (Tableau 9). A 50 ppm, le temps de latence du potentiel évoqué visuel (potentiel évoqué provoqué par un stimulus sensoriel d'ordre visuel) est significativement augmenté ( $p < 0,05$ ) par rapport aux résultats à 10 ppm. De plus, une diminution de la performance à une batterie de test a montré une altération de la vigilance ( $p=0,04$ ), de la coordination mains-yeux ( $p=0,05$ ) et une augmentation du temps de réaction ( $p=0,09$ ) à 50 ppm (Altmann *et al.*, 1992, cité dans ATSDR 1997]. Un NOAEL de 10 ppm a été déterminé et a été extrapolé à une exposition continue ( $\times 4/24$  heures). Ce NOAEL ajusté a également été corrigé par un facteur d'incertitude de 10 afin de prendre en compte la variabilité inter-individuelle.

**L'OEHHA a déterminé un REL aigu de 20 mg.m<sup>-3</sup> (2,9 ppm)**. L'étude source date de 1970 et a été réalisée chez des groupes de 6 à 8 sujets exposés à des concentrations dans l'air de 96 à 109 ppm (662 à 752 mg.m<sup>-3</sup>) de tétrachloroéthylène 7 heures par jour pendant 5 jours consécutifs (Stewart *et al.*, 1970, cité dans OEHHA, 1999). Trois sujets ont présenté des céphalées, des sensations d'ébriété, des irritations modérées des yeux, du nez et de la gorge et des anomalies au test modifié de Romberg<sup>12</sup> dès 3 heures d'exposition. Sur la base de ces effets, l'OEHHA a déterminé un LOAEL de 700 mg.m<sup>-3</sup>. Ce LOAEL a été ajusté sur une durée d'exposition d'une heure à l'aide de la relation  $c^2 \times t = k$  (soit  $700^2 \times 3h = C^2 \times 1h$ ) (cf. Annexe 5). Le LOAEL ainsi ajusté est de 1200 mg.m<sup>-3</sup>. Un facteur d'incertitude total de 60 (correspondant à un facteur lié à l'utilisation d'un LOAEL de 6 et un facteur de 10 pour la variabilité inter-individuelle) a été appliqué.

---

<sup>11</sup> L'exposition à 10 ppm était considérée comme l'exposition témoin puisque les auteurs considéraient que ce niveau d'exposition était supérieur au seuil olfactif et qu'ainsi, les sujets ne pourraient pas identifier les conditions auxquelles ils étaient exposés.

<sup>12</sup> Le **test de Romberg** est un test explorant la sensibilité proprioceptive (c'est-à-dire la sensibilité profonde, qui renseigne sur la position spatiale de chaque membre par rapport aux autres). Le patient doit se tenir debout, talons joints, bras tendus, puis fermer les yeux. Si l'on observe une déviation latéralisée du corps (tendance à chuter d'un côté) ou une oscillation des membres supérieurs, on en conclut que le patient est atteint d'une défaillance de la sensibilité proprioceptive, car il n'y a plus d'adaptation automatique. C'est ce qu'on appelle le signe de Romberg.

**Tableau 9: Valeurs toxicologiques de référence aiguës du tétrachloroéthylène pour des expositions par inhalation pour des effets non cancérogènes (VTR à seuil)**

Organisme	Méthode de construction	Effet critique et études sources	Dose critique (BMD/ NOAEL/ LOAEL)	UF	Valeur VTR
<b>Exposition aiguë</b>					
ATSDR (1997)	NOAEL/ UF	Effets neurologiques (modification du potentiel évoqué visuel, de la vigilance, de la coordination yeux-mains, réactivité)  (Altmann <i>et al.</i> , 1992)	NOAEL 10 ppm (69 mg.m <sup>-3</sup> )  Exposition de 16 hommes volontaires à des concentrations de 10 et 50 ppm, 4h/j, 4 jours	10 (intra-espèce) et ajustement au temps (4/24)	<b>MRL = 1,38 mg.m<sup>-3</sup></b>  <b>(0,2 ppm)</b>  (1 à 14 jours)
OEHHA (1999)	LOAEL/ UF	Effets neurologiques et symptômes cliniques (céphalées, irritation modérée des yeux, du nez et de la gorge) (Stewart <i>et al.</i> , 1970)	LOAEL 700 mg.m <sup>-3</sup>  Exposition de 6 à 8 sujets à 662 à 752 mg.m <sup>-3</sup> pendant 3 heures	60 (10 intra-espèce et 6 utilisation LOAEL) et ajustement au temps avec la relation $c^2 \times t = k$	<b>REL = 20 mg.m<sup>-3</sup></b>  <b>(2,9 ppm)</b>  (1 heure)

### 5.2.2 VTR pour des expositions intermédiaires

Il n'y a pas de VTR proposées pour des expositions sub-chroniques.

### 5.2.3 VTR pour des expositions chroniques

#### Effets non cancérogènes

Il existe 2 VTR dites « à seuil » construites pour des expositions chroniques au tétrachloroéthylène par inhalation proposées par l'ATSDR et Santé Canada.

**L'ATSDR a proposé un MRL chronique de 0,04 ppm** à partir d'une étude de 1992 dans laquelle 60 femmes étaient exposées au tétrachloroéthylène dans des pressings pendant une durée moyenne de 10 ans (Ferroni *et al.*, 1992). 30 femmes, travaillant dans une usine de nettoyage où les solvants n'étaient pas utilisés, ont servi de contrôle. La concentration de tétrachloroéthylène a été mesurée dans des échantillons sanguins et d'air collectés sur une période de 4 jours. La concentration médiane de tétrachloroéthylène dans l'air était de 15 ppm (de 1 à 67 ppm). Les auteurs ont observé que le temps de réaction durant les tests du comportement des femmes exposées au tétrachloroéthylène était augmenté de façon statistiquement significative par rapport aux témoins. L'ATSDR a déterminé un LOAEL de 15 ppm sur la base de l'augmentation du temps de réaction. Ce LOAEL a été ajusté pour être applicable sur une exposition continue ( $\times 8 / 24 \text{ heures} \times 5 / 7 \text{ jours}$ ) et corrigé par un facteur d'incertitude total de 100 (10 pour la prise en compte de l'incertitude liée à l'emploi d'un LOAEL et 10 pour la variabilité interindividuelle).

Une autre étude (Altmann *et al.*, 1995) a été prise en compte par l'ATSDR. Les auteurs n'ont pas observé d'effets sur les fonctions oculomotrices et visuelles chez 14 personnes vivant dans le voisinage de pressings et exposées à des concentrations moyennes dans l'air de 4,8 mg.m<sup>-3</sup> (0,7 ppm). Des effets sur la réactivité ont été observés. Selon l'ATSDR, cette étude permet de mettre en évidence un NOAEL de 0,2 ppm mais n'a pas été utilisée en raison d'un nombre d'individus trop faible.

**La VTR chronique de 0,36 mg.m<sup>-3</sup> proposée par Santé Canada en 1992** a été construite à partir d'une étude animale de 1986 (NTP, 1986). La pureté était de 99,9% et le nombre d'animaux était de 50 par sexe et par groupe. Des rats F344/N ont été exposés à des concentrations de 0, 200 ou 400 ppm et des souris B6C3F<sub>1</sub> à des concentrations de 0, 100 ou 200 ppm. L'exposition des

souris au tétrachloroéthylène par voie respiratoire pendant 103 semaines, 5 jours par semaine et 6 heures par jour à une concentration de 100 ppm ( $678 \text{ mg.m}^{-3}$ ) a eu pour effets une congestion aiguë passive pulmonaire ainsi qu'une manifestation de toxicité hépatique (nécrose centrilobulaire, stase biliaire, infiltration leucocytaire) et rénale (néphrose) (NTP, 1986). La dose de 100 ppm a donc été choisie comme LOAEL. Ce dernier a été ajusté au temps afin d'être applicable pour une exposition continue et corrigé par un facteur d'incertitude total de 1000 comprenant un facteur de 10 pour la variabilité inter-espèce, un facteur de 10 pour la variabilité inter-individuelle et un facteur de 10 pour l'utilisation d'un LOAEL. Le calcul est le suivant :

$$678 \text{ mg} / \text{m}^3 \times 5 \text{ j} / 7 \times 6 \text{ h} / 24 \times (0,04 \text{ m}^3 / \text{j} / 0,03 \text{ Kg}) / (12 \text{ m}^3 / \text{j} / 27 \text{ kg})^* \times 1 / 1000 = 0,36 \text{ mg} / \text{m}^3$$

L'astérisque définit des valeurs correspondant à une population d'enfants de 5 à 11 ans (INERIS, 2008b).

**L'évaluation des risques sanitaires du tétrachloroéthylène par l'US EPA est en cours de mise à jour et est attendue pour fin 2009 avec une inclusion dans la base IRIS pour 2010 (contact US EPA). Il existe actuellement une valeur draft qui ne peut être utilisée. Cette RfC est de  $20 \mu\text{g.m}^{-3}$  (0,002 ppm) et a été déterminée pour protéger des effets neurologiques car l'US EPA a jugé que ces effets étaient ceux associés aux plus faibles expositions de tétrachloroéthylène. L'étude source choisie est celle de Altmann *et al.* (1995), étude qui n'a pas été retenue par l'ATSDR en raison d'un nombre de sujets jugé trop faible. Le choix de cette étude pas l'US EPA repose sur plusieurs arguments :**

- La batterie de tests neurocomportementaux utilisée pour évaluer les effets neurologiques est standardisée et reconnue et recommandée par l'OMS et l'ATSDR pour évaluer les déficits du système nerveux chez l'homme.
- Cette étude portait sur des personnes vivant dans le voisinage de pressings.
- Cette étude permet de mettre en évidence des effets à des doses plus faibles que ceux observés lors d'études chez le travailleur.
- Cette étude a permis de déterminer un LOAEL de  $4,8 \text{ mg.m}^{-3}$  (0,7 ppm). En se basant sur l'hypothèse que les personnes résidant à proximité des pressings étaient exposées en continu, ce LOAEL n'a pas été ajusté au temps. Cette dose critique a été corrigée par un **facteur d'incertitude lié à la variabilité interindividuelle de 10** en raison de l'utilisation de critères d'exclusion (sujets présentant des troubles neurologiques, une hypertension, des troubles endocriniens ou de la vision) et du petit nombre de sujets (14 personnes exposées sur une moyenne de 10,6 années et 23 contrôles) ainsi que l'existence de données sur la variabilité pharmacocinétique au sein de la population humaine. **Un facteur de 10 a également été appliqué afin de prendre en compte l'incertitude liée à l'utilisation d'un LOAEL** et un facteur de 3 pour pallier au manque de données concernant le danger et la relation dose-réponse chez l'homme en particulier chez l'enfant et durant les autres stades de développement critiques.



**Tableau 10 : Valeurs toxicologiques de référence chroniques du tétrachloroéthylène pour des expositions par inhalation pour des effets non cancérogènes (VTR à seuil)**

Organisme	Méthode de construction	Effet critique et études sources	Dose critique (BMD/ NOAEL/ LOAEL)	UF	Valeur VTR
<b>Exposition chronique</b>					
ATSDR (1997)	LOAEL/ UF	Augmentation du temps de réaction (Ferroni <i>et al.</i> , 1992)	LOAEL 15 ppm (103 mg.m <sup>-3</sup> ) 60 femmes employées dans un pressing pendant une durée moyenne de 10,1 ans	100 (10 intra-espèce et 10 utilisation LOAEL) et ajustement au temps (8/24 et 5/7)	<b>MRL = 276 µg.m<sup>-3</sup></b> (0,04 ppm)
Santé Canada (1992)	LOAEL/ UF	Effet respiratoire (congestion pulmonaire), hépatique (dégénérescence hépatocellulaire) et rénale (néphrose) (NTP, 1986)	LOAEL 100 ppm (690 mg.m <sup>-3</sup> ) Etude chez la souris exposée sur 103 semaines (6h/j, 5j/s)	1000 (10 inter-espèce, 10 intra-espèce et 10 utilisation LOAEL) et ajustement au temps (5/7 et 6/24)	<b>CA=360 µg.m<sup>-3</sup></b> (0,05 ppm) (long terme) valeur calculée avec le poids et le débit respiratoire d'un enfant de 5 à 11 ans.

### Effets cancérogènes

L'OEHHA a proposé une VTR « sans seuil » pour des expositions chroniques au tétrachloroéthylène par inhalation en 2005. Il s'agit d'un excès de risque unitaire (ERU) de  $5,9 \cdot 10^{-6} (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$ . Cette valeur a été déterminée à partir de l'étude de cancérogenèse du NTP (NTP, 1986) dans laquelle une augmentation dose-dépendante de l'incidence des carcinomes hépatocellulaires a été observée chez les souris des deux sexes (incidence des adénomes et des carcinomes hépatocellulaires uniquement chez les souris mâles). L'OEHHA a utilisé la dose métabolisée, ajustée à une exposition continue. Selon l'OEHHA, cette approche implique une certaine incertitude. En effet, cette méthode suppose que le métabolisme oxydant mène à la production de métabolites cancérogènes. Cependant, un tel cancérogène n'a pas encore été bien défini. De plus, le modèle pharmacocinétique ne prend pas en compte les variabilités inter-individuelles du métabolisme (OEHHA, 2003). Cette valeur a été établie dans le cadre de la protection de la population générale.

**L'évaluation des risques sanitaires du tétrachloroéthylène par l'US EPA est en cours de mise à jour et est attendue pour fin 2009 avec une inclusion dans la base IRIS pour 2010 (contact US EPA). Il existe actuellement une valeur draft qui ne peut être utilisée.**

L'US EPA avait proposé dans un rapport de 1998 un ERU de  $7,1 \cdot 10^{-7} (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$  construit à partir d'une étude animale et basé sur les effets de tumeurs hépatiques et de leucémies, la leucémie étant jugée comme l'effet le plus sensible. Cependant, cette valeur n'est pas validée dans la base IRIS et l'évaluation des risques sanitaires est en cours de mise à jour et est attendue pour fin 2010. La valeur draft de l'ERU<sub>i</sub> est actuellement de  $2 \cdot 10^{-6}$  à  $2 \cdot 10^{-5} (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$ . Cette valeur est basée sur les effets de leucémies à partir d'une étude chez le rat mâle (JISA, 1993). Une modélisation dose réponse PBPK (Rao et Brown, 1993 ou Bois *et al.*, 1996) a été réalisée et a défini une BMCL<sub>10 HEC</sub> de 0,7 à 7 ppm. La modélisation s'est poursuivie par une extrapolation linéaire à l'origine.

**Tableau 11: Valeurs toxicologiques de référence du tétrachloroéthylène pour des expositions par inhalation pour des effets cancérogènes (VTR sans seuil)**

Organisme	Effet critique et études sources	Méthode de construction	Valeur VTR
OEHHA, 2002	Adénomes et carcinomes hépatocellulaires chez les souris mâles (NTP, 1986)	Modèle linéaire multiétape L'unité de risque est exprimée en tenant compte des volumes respiratoires et du poids corporel.	$ERU_i = 5,9.10^{-6} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$

## 6 Choix et propositions de VGAI françaises

Sur la base des données collectées, synthétisées et analysées lors des étapes précédentes, le raisonnement permettant la proposition d'une VGAI tient en trois étapes :

- le groupe de travail propose un avis sur chacune des valeurs de référence (VG (groupe 1) et VTR) recensées en discutant notamment la qualité de l'étude source, l'effet critique retenu, les facteurs d'incertitude appliqués, etc. Dans le cas où seuls les critères sanitaires sont retenus pour l'élaboration des repères analysés, le groupe de travail considère que les VTR sont assimilables à des VG.

Cette étape permet d'identifier les valeurs existantes entrant dans la démarche de fixation des valeurs retenues pour une ou plusieurs VGAI ;

- à partir de ces avis, la proposition d'une valeur guide de qualité d'air est fonction des deux cas de figure suivants :
  - ▶ il existe une ou plusieurs VG construite(s) exclusivement sur des considérations sanitaires et/ou une ou plusieurs VTR ; leur qualité est identique au regard des critères préalablement définis. L'opportunité d'un choix sera déterminée au cas par cas en fonction de critères complémentaires (ex : date d'élaboration, données animales ou humaines, etc.) ;
  - ▶ il n'existe pas de VG construite exclusivement sur des considérations sanitaires et/ou de VTR ; ou bien aucune des VG et des VTR recensées ne répond aux critères de qualité préalablement définis ; dans ce cas, le groupe de travail ne propose pas de valeur guide française ; des travaux complémentaires d'expertise et de recherche sont nécessaires.

### 6.1 Avis sur les différentes VG et VTR du tétrachloroéthylène

#### 6.1.1 Considérations préalables

##### 6.1.1.1 Effets critiques retenus

###### *Effets aigus*

Après une intoxication accidentelle chez l'Homme, l'inhalation de tétrachloroéthylène peut conduire à la mort. Des signes de dépression du système nerveux central, comme une inconscience et une narcose, ont été communément rapportés. Après une exposition de courte durée à de fortes concentrations, des effets neurologiques comme des modifications comportementales, des troubles de la coordination et visuels ainsi que des effets anesthésiques ont été observés.

Des effets hépatiques ont également été rapportés après une exposition aiguë à de fortes doses de tétrachloroéthylène. Il existe des résultats contradictoires concernant les atteintes rénales.

###### *Effets intermédiaires et chroniques*

Les résultats proviennent notamment d'études épidémiologiques réalisées en milieu professionnel, incluant principalement des personnes exposées au tétrachloroéthylène travaillant dans des pressings. Il existe deux études réalisées en milieu résidentiel où les personnes exposées habitaient un logement au dessus d'un pressing.

Concernant les effets non cancérigènes, l'exposition au tétrachloroéthylène semble induire des effets au niveau rénal, hépatique et neurologique. En effet, au niveau rénal, le tétrachloroéthylène induit des lésions tubulaires modérées suite à des expositions respiratoires chroniques. Au niveau

hépatique, la substance paraît peu toxique. Les effets observés sont, dans ce cas, une induction enzymatique avec une augmentation des  $\gamma$ -GT sériques (gamma-Glutamyl transferase) ou des anomalies de structure à l'échographie par ultrasons (altérations parenchymateuses diffuses). Enfin, au niveau neurologique, l'exposition à la substance induit des symptômes au niveau du système nerveux central incluant des troubles de la mémoire, une augmentation du temps de réaction, une perte de la vision des couleurs...

Pour la proposition de VGAI, les effets tant au niveau rénal, hépatique que neurologique sont à considérer pour le choix de l'effet critique.

Concernant les effets cancérigènes, l'Union européenne a classé le tétrachloroéthylène comme cancérigène possible (C3) chez l'homme. Le CIRC l'a classé comme cancérigène probable pour l'Homme (2A) sur la base d'études animales et quelques études épidémiologiques démontrant une association entre exposition à la substance et le risque de cancers de l'œsophage, du col de l'utérus ou de lymphomes non hodgkiniens. L'incertitude sur l'interprétation des études, le manque de connaissances sur le mécanisme d'action, les différences de localisation tumorale entre l'Homme et l'animal appellent à une certaine prudence.

**Compte tenu de ces éléments, et en l'état des connaissances actuelles, le groupe de travail suggère de retenir les deux types d'effets, non cancérigènes et cancérigènes, pour proposer des VGAI françaises.**

#### 6.1.1.2 Mécanisme d'action

L'ensemble des études épidémiologiques, expérimentales et mécanistiques indique que des expositions au tétrachloroéthylène peuvent être responsables d'une toxicité neurologique, rénale, hépatique et d'une toxicité sur le développement. Certaines études expérimentales et épidémiologiques sont en faveur d'un potentiel cancérigène du tétrachloroéthylène même si l'interprétation des résultats pour l'Homme reste difficile en raison des incertitudes sur les études et le manque de connaissances sur le mécanisme d'action.

Le GT considère la présence d'un seuil pour les effets non cancérigènes.

Concernant les effets cancérigènes, en l'état des connaissances actuelles, les différentes hypothèses posées ne permettent pas d'identifier de manière précise le mécanisme d'action. L'incertitude concernant la génotoxicité et le rôle des métabolites actifs ne permet pas d'établir de mécanisme d'action chez l'homme, notamment lors de la transposition des données animales à l'Homme (différences de sensibilité, différences quantitatives dans la cinétique, entre les espèces et en fonction des niveaux d'exposition). Les données actuelles ne permettent pas de se prononcer sur l'absence ou l'existence d'un seuil pour l'induction de cancers.

En l'état actuel des connaissances et compte tenu des pratiques internationales de construction des VTR (InVS 2002, Mullot *et al.* 2006 ; Afsset, à paraître), le groupe de travail suggère de considérer, par défaut, l'absence de seuil pour les effets cancérigènes.

#### 6.1.1.3 Durées d'exposition à prendre en compte pour la proposition de VGAI française

Sur la base des données précédentes, le groupe de travail suggère de retenir une exposition aiguë et une exposition long-terme. Il n'est pas proposé de VGAI intermédiaire car aucune donnée toxicologique n'est disponible.

### 6.1.2 Avis sur les valeurs collectées

#### 6.1.2.1 Expositions de courtes durées

Aucune valeur guide n'a été établie pour une exposition aiguë par inhalation au tétrachloroéthylène.

Il existe deux VTR élaborées pour des effets neurologiques. **L'ATSDR a construit un MRL aiguë de 1,38 mg.m<sup>-3</sup> (0,2 ppm) pour une période de 1 à 14 jours** à partir d'une étude chez 28 volontaires humains exposés à 10 ou 50 ppm pendant 4 jours, 4 heures par jour (12 volontaires exposés à 10 ppm et 16 à 50 ppm) (Altmann *et al.*, 1992, cité dans ATSDR 1997). Un NOAEL de 10 ppm a été déterminé et a été extrapolé à une exposition continue (x 4/24 heures). Ce NOAEL ajusté a également été corrigé par un facteur d'incertitude de 10 afin de prendre en compte la variabilité inter-individuelle.

**L'OEHHA a déterminé une REL aiguë de 20 mg.m<sup>-3</sup> (2,9 ppm) pour une période de 1 heure.** L'étude source date de 1970 et a été réalisée chez des groupes de 6 à 8 sujets exposés à des concentrations dans l'air de 96 à 109 ppm (662 à 752 mg.m<sup>-3</sup>) de tétrachloroéthylène 7 heures pendant 5 jours consécutifs (Stewart *et al.*, 1970, cité dans OEHHA, 1999). Un LOAEL de 700 mg.m<sup>-3</sup> a été déterminé. Ce LOAEL a été ajusté sur une durée d'exposition d'une heure à l'aide de la relation  $c^2 \times t = k$  (soit  $700^2 \times 3h = C^2 \times 1h$ ). Le LOAEL ainsi ajusté est de 1200 mg.m<sup>-3</sup>. Un facteur d'incertitude total de 60 (correspondant un facteur lié à l'utilisation d'un LOAEL de 6 et un facteur de 10 pour la variabilité inter-individuelle) a été appliqué. L'étude de Ten Berge *et al.* (1986) a en effet permis la caractérisation de la relation concentration-temps-réponse et le calcul de la valeur de l'exponentielle de 2 pour la mortalité du tétrachloroéthylène chez différentes espèces animales (IC95%= 1,4-2,6). Ce résultat implique que la durée a une influence moins importante que la concentration d'exposition sur cet effet toxique. Cependant, l'effet pris en compte dans l'étude source de Rowe *et al.* (1952) qui a été utilisée pour dériver cette valeur est la dépression du système nerveux central pour une exposition aiguë. L'ajustement au temps proposé par l'OEHHA n'est pas jugé pertinent.

Le groupe de travail estime que la méthode d'élaboration de la VTR retenue par l'ATSDR est correctement décrite et transparente. L'étude source présente une méthodologie et des résultats plus solides que l'étude source retenue par l'OEHHA.

### 6.1.2.2 Expositions chroniques

#### 6.1.2.2.1 Effets non cancérogènes

Il existe une **VG de 250 µg.m<sup>-3</sup> (0,036 ppm) proposée par l'OMS en 2000** et reprise notamment par le RIVM ou le gouvernement de Hong Kong. Elle a été élaborée à partir d'une étude de 1992 indiquant des effets rénaux non néoplasiques chez des employés de pressings exposés à une concentration médiane de 102 mg.m<sup>-3</sup> (de traces à 576 mg.m<sup>-3</sup>) (Mutti *et al.*, 1992). Le LOAEL de 102 mg.m<sup>-3</sup> a été ajusté au temps afin d'être applicable pour une exposition continue (division par un facteur de 4,2 soit 168/40 soit  $24h \times 7/8h \times 5$ ). Le LOAEL ajusté a ensuite été corrigé par un facteur d'incertitude total de 100 (10 pour la prise en compte de l'incertitude liée à l'utilisation d'un LOAEL et 10 pour la variabilité inter-individuelle). Les effets considérés dans l'étude source concernent des atteintes rénales à la différence de la VTR publiée par l'ATSDR et celle en cours de validation par l'US EPA dont la construction s'appuie sur des atteintes neurologiques. La VTR publiée par Santé Canada concerne des effets respiratoires, rénaux et hépatiques. Le groupe de travail a jugé que tous les types d'effets s'avéraient pertinents comme effets critiques pour la proposition d'une VGAI.

Il existe 2 VTR dites « à seuil » construites pour des expositions chroniques au tétrachloroéthylène par inhalation proposées par l'ATSDR et Santé Canada.

**L'ATSDR a proposé un MRL chronique de 276 µg.m<sup>-3</sup> (0,04 ppm)** à partir d'une étude de 1992 dans laquelle 60 femmes étaient exposées au tétrachloroéthylène dans des pressings (Ferroni *et al.*, 1992). L'ATSDR a déterminé un LOAEL de 15 ppm sur la base de l'augmentation du temps de réaction. Ce LOAEL a été ajusté pour être applicable sur une exposition continue ( $\times 8/24 \text{ heures} \times 5/7 \text{ jours}$ ) et corrigé par un facteur d'incertitude total de 100 (10 pour la prise en compte de l'incertitude liée à l'emploi d'un LOAEL et 10 pour la variabilité interindividuelle).

La valeur de référence chronique de  $0,36 \text{ mg.m}^{-3}$  proposée par Santé Canada en 1992 a été construite à partir d'une étude animale de 1986 (NTP, 1986). La dose de 100 ppm correspondant à une congestion aiguë passive pulmonaire ainsi que des manifestations de toxicité hépatique (nécrose centrilobulaire, stase biliaire, infiltration leucocytaire) et rénale (néphrose) chez la souris a donc été choisie comme LOAEL. Ce dernier a été ajusté au temps afin d'être applicable pour une exposition continue et corrigé par un facteur d'incertitude total de 1000 comprenant un facteur de 10 afin de prendre en compte la variabilité inter-espèce, un facteur de 10 pour la variabilité inter-individuelle et un facteur de 10 pour l'utilisation d'un LOAEL.

Les méthodes de construction sont similaires pour ces deux VTR, car fondée sur le choix d'un LOAEL comme dose critique et l'application de facteurs d'incertitude. Cependant, lorsque cela est possible, le groupe de travail suggère de retenir les VTR construites sur la base de données humaines, pour lesquelles l'incertitude est moindre (absence de transposition inter-espèces).

L'évaluation des risques sanitaires du tétrachloroéthylène par l'US EPA est en cours de mise à jour et est attendue pour fin 2009 avec une inclusion dans la base IRIS prévue pour 2010. Il existe actuellement une valeur draft qui ne peut pas être utilisée d'après la méthodologie retenue par le groupe de travail VGAI. Cette RfC est de  $20 \text{ }\mu\text{g.m}^{-3}$  et a été déterminée pour protéger des effets neurologiques car l'US EPA a jugé que ces effets étaient ceux associés aux plus faibles concentrations de tétrachloroéthylène. L'étude source choisie est celle de Altmann *et al.* (1995), étude qui n'a pas été choisie par l'ATSDR en raison d'un nombre de sujets jugé trop faible.

#### 6.1.2.2 Effets cancérigènes

Il existe un ERU établi par l'OEHHA à partir d'une étude animale sur l'induction de carcinomes hépatocellulaires chez les souris des deux sexes après inhalation de tétrachloroéthylène (NTP, 1986). Il s'agit d'un excès de risque unitaire (ERU) de  $5,9.10^{-6} (\text{ }\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$ .

Il existe également un ERU provisoire, proposé par l'US EPA (1998) et construit à partir d'une étude animale se basant sur les effets de tumeurs hépatiques et de leucémies, la leucémie étant jugée comme l'effet le plus sensible. Cependant, cette valeur n'est pas validée dans la base IRIS et l'évaluation des risques sanitaires, en cours de mise à jour, est attendue pour fin 2009 avec une inclusion dans la base IRIS prévue pour 2010.

## 6.2 Propositions de VGAI françaises

### 6.2.1 Expositions aiguës

L'analyse approfondie des VG et VTR a montré que deux VTR sont disponibles dans la littérature pour des expositions aiguës au tétrachloroéthylène et répondent aux critères de qualité scientifique retenus par le groupe de travail. En outre, les experts ont jugé que l'étude source de Altmann *et al.* (1992) retenue par l'ATSDR présentait un protocole expérimental plus solide, notamment sur le choix des tests réalisés.

**Ainsi, pour les effets non cancérigènes, le groupe de travail propose de retenir la VTR de  $1,38 \text{ mg.m}^{-3}$  (0,2 ppm) publiée par l'ATSDR pour une exposition aiguë, comme VGAI court terme française. Cette dernière sera applicable d'une journée à 14 jours, durée de validité de la VTR de l'ATSDR.**

### 6.2.2 Expositions chroniques

#### 6.2.2.1 Effets non cancérigènes

L'analyse approfondie des VG et VTR montre qu'il existe une VG et deux VTR jugées de bonne qualité scientifique par le groupe de travail. La méthodologie prévoit en premier lieu de s'appuyer sur les VG proposées avant de considérer les VTR existantes si les premières s'avèrent de qualité

insuffisante. Le groupe de travail a jugé que la méthode d'élaboration explicitée par l'OMS était décrite de manière transparente et justifiée. Concernant les divergences entre les effets critiques retenus pour la construction de la VG et ceux retenus pour les VTR, les atteintes neurologiques, rénales et hépatiques ont été jugées d'intérêt équivalent pour le choix de l'effet critique. L'US EPA indique dans son draft que les effets neurologiques sont considérés comme les effets les plus sensibles. La VG de  $250 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  proposée par l'OMS s'avère cependant équivalente à la VTR élaborée par l'ATSDR pour protéger des effets neurologiques et inférieure à celle de Santé Canada définie pour d'autres effets.

La méthodologie ne permet pas de considérer la valeur provisoire établie par l'US EPA.

**Ainsi, compte tenu des éléments scientifiques disponibles et analysés, le groupe de travail propose de fixer la VGAI à  $250 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ , correspondant à la VG de l'OMS. Cette VG est applicable pour des durées d'exposition supérieures à un an.**

#### 6.2.2.2 Effets cancérogènes

Le groupe de travail juge que les données disponibles ne permettent pas d'écarter le fait que l'inhalation de tétrachloroéthylène pourrait conduire au développement de cancers chez l'Homme.

Après analyse de la seule valeur d'ERU proposée par l'OEHHA, le GT VGAI estime que l'étude source et la construction de la valeur présentent des limites qui ne permettent pas son exploitation pour une proposition de VGAI.

En effet, concernant les tumeurs hépatiques chez la souris mises en évidence dans l'étude source, le mécanisme d'action supposé implique une prolifération péroxysomale (activation des récepteurs nucléaires PPAR $\alpha$ , prolifération péroxysomale, stress oxydant, cytotoxicité/nécrose, prolifération cellulaire régénérative, hyperplasie et tumeurs), mécanisme d'action difficilement transposable chez l'Homme d'un point de vue quantitatif.

Par ailleurs, l'OEHHA a utilisé la dose métabolisée, ajustée à une exposition continue. Selon l'OEHHA, cette approche implique une certaine incertitude. En effet, cette méthode suppose que le métabolisme oxydant mène à la production de métabolites cancérogènes. Cependant, un tel métabolite n'a pas encore été identifié. De plus, le modèle pharmacocinétique ne prend pas en compte les variabilités inter-individuelles du métabolisme.

Par conséquent, l'ERU proposé par l'OEHHA, retenant comme hypothèse un effet sans seuil et présentant notamment des limites sur l'extrapolation à l'Homme, n'est pas retenu par le groupe de travail. La méthodologie ne permet pas de considérer la valeur provisoire établie par l'US EPA.

Enfin, le GT VGAI attire l'attention sur le fait qu'aucune donnée précise, en l'état des connaissances actuelles, notamment sur la génotoxicité et le mécanisme d'action cancérogène, ne permet de se prononcer sur la nature du mécanisme à seuil ou sans seuil.

**Ainsi, compte tenu des éléments scientifiques disponibles et analysés, le groupe de travail n'est pas en mesure de proposer une VGAI pour les effets cancérogènes liés à l'inhalation de tétrachloroéthylène.**

## 7 Conclusions du groupe de travail

Le tétrachloroéthylène est un composé odorant mais considérant l'extrême variabilité des seuils olfactifs décrits dans la littérature ( $7,5 \mu\text{g.m}^{-3}$  ( $1,4 \cdot 10^{-3}$  ppm) à  $189 \cdot 10^3 \mu\text{g.m}^{-3}$  (27 ppm)), le GT a décidé de ne pas prendre en compte cette caractéristique dans l'élaboration de cette VGAI

### Proposition de Valeurs Guides de qualité d'Air Intérieur (VGAI)

Compte tenu des connaissances actuelles, le groupe de travail propose deux valeurs guides : la première pour des expositions aiguës et la deuxième pour des expositions chroniques au tétrachloroéthylène pour des effets non cancérogènes.

VGAI court terme :  $1380 \mu\text{g.m}^{-3}$  pour une exposition de 1 à 14 jours

VGAI long terme :  $250 \mu\text{g.m}^{-3}$  pour une exposition supérieure à un an

Pour les effets intermédiaires, le GT ne propose pas de VGAI en raison de l'insuffisance des données toxicologiques.

Le GT VGAI a considéré que les effets cancérogènes ne pouvaient être écartés chez l'Homme mais le mécanisme d'action n'est pas établi. En conséquence, le GT n'a pas pu proposer de VGAI protégeant des effets cancérogènes du tétrachloroéthylène et recommande donc la construction d'une VTR fondée sur des critères cancérogènes.



## 8 Mise en perspectives

En supposant que les sources d'émission de tétrachloroéthylène sont relativement stables et en considérant que les logements ont été échantillonnés à différents moments de l'année et dans diverses situations, il est proposé de comparer les VGAI proposées puis la relation dose-effet avec les niveaux d'exposition disponibles afin de décrire les effets attendus.

### Contexte d'exposition aiguë

Les concentrations dans les logements mesurées dans le cadre de la campagne de l'OQAI sur 7 jours pourraient être comparées à la VGAI court-terme applicable pour une durée d'une journée à 14 jours : aucun logement de l'échantillon n'a une concentration intérieure en tétrachloroéthylène supérieure à la VGAI court-terme retenue (1380 µg.m<sup>-3</sup>).

Toutefois, dans d'autres enquêtes, il existe des valeurs élevées avec des niveaux pouvant atteindre plusieurs mg.m<sup>-3</sup> relevées à proximité de sites de nettoyage à sec. Par exemple, les données des campagnes menées par l'INERIS et le LCPP décrites dans la partie 3.4.1.2.4 renseignent sur les concentrations dans des logements situés au dessus d'un établissement de nettoyage à sec :

- allant de 0,29 à 2,9 mg.m<sup>-3</sup> mesurées sur 7 jours (moyennes sur 3 séries de mesures).
- allant de 0,37 à 32 mg.m<sup>-3</sup> mesurées sur 24 heures.

Certaines de ces valeurs s'avèrent supérieures à la VGAI court terme retenue par le groupe de travail. En considérant les études réalisées dans le cadre d'exposition aiguë, seuls les effets neurologiques présentent une relation dose-effet. L'ATSDR a construit un MRL aiguë à partir de l'étude d'Altmann *et al.* (1992). A 50 ppm (347,2 mg.m<sup>-3</sup>), le temps de latence du potentiel évoqué visuel (potentiel évoqué provoqué par un stimulus sensoriel d'ordre visuel) est significativement augmenté ( $p < 0,05$ ) par rapport aux résultats à 10 ppm (69,4 mg.m<sup>-3</sup>). De plus, une diminution de la performance à une batterie de test a montré une altération de la vigilance ( $p=0,04$ ), de la coordination mains-yeux ( $p=0,05$ ) et une augmentation du temps de réaction ( $p=0,09$ ) à 50 ppm. 50 ppm correspondent ainsi au LOAEL et 10 ppm au NOAEL. Les autres études présentent des LOAEL ou NOAEL plus élevés.

En considérant que la loi de Haber s'applique dans un contexte d'exposition aiguë au tétrachloroéthylène avec un facteur de 2 ( $c^2 \times t = k$ ) (cf annexe 5), le NOAEL et le LOAEL ainsi déterminés ont été extrapolés dans un premier temps à une exposition continue (x4/24 heures) puis dans un second temps à une exposition hebdomadaire (x4/7 jours). Les valeurs obtenues sont présentées dans le tableau suivant.

	Exposition continue sur 24 heures	Exposition continue sur une semaine
NOAEL	28,3 mg.m <sup>-3</sup>	21,4 mg.m <sup>-3</sup>
LOAEL	141,8 mg.m <sup>-3</sup>	107,2 mg.m <sup>-3</sup>

Les valeurs maximales mesurées dans les logements, y compris ceux situés au-dessus des établissements de nettoyage à sec, restent inférieures aux LOAEL ajustées sur une journée et sur une semaine.

Cependant, étant donné le faible nombre de sujets étudiés dans l'étude d'Altmann *et al.* (1992), et que certaines valeurs mesurées sont plus élevées que la VGAI court terme retenue, **l'apparition d'effets neurologiques décrits ci-dessus ne peut être écartée.**

### Contexte d'exposition chronique

Les données de l'OQAI indiquent un dépassement de la VGAI long-terme proposée à  $250 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  dans 0,07% (poids 2008 qui prend en compte la saison et le ménage) des logements. Il s'agit du seul logement sur les 567 qui a une concentration intérieure supérieure à la VGAI long terme pour les effets non cancérogènes (maximum à  $684 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ).

Ainsi, les niveaux d'exposition recensés s'avèrent, dans la plupart des situations, largement inférieurs à la VGAI protégeant des effets non cancérogènes (75<sup>ème</sup> percentile à  $2,7 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ). Les données relevées dans la littérature pour des environnements intérieurs tels que des établissements recevant du public ou des bureaux indiquent des concentrations similaires de l'ordre du  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ .

Le dépassement de la VGAI long terme recommandée peut conduire à l'apparition d'effets notamment rénaux chez les personnes exposées.

Par ailleurs, la concentration dans ce logement dépasse également la VTR de  $276 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  (0,04 ppm) proposée par l'ATSDR pour des effets neurologiques, notamment l'augmentation du temps de réaction.

Schreiber *et al.* (2005) concluent que le LOAEL pour des effets neurologiques se situe entre les valeurs publiées par Altman *et al.* (1995) (moyenne à  $4980 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  ; médiane à  $1360 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ) et les valeurs issues de l'étude (moyenne à  $778 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  et médiane à  $350 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ).

**En conclusion, pour cette situation d'exposition élevée, il est possible de s'attendre à l'apparition d'effets rénaux et neurologiques. Il existe peu de données décrivant la relation dose-réponse pour des effets hépatiques mais les études disponibles indiquent que les effets semblent apparaître pour des expositions au-delà de quelques centaines de  $\text{mg}\cdot\text{m}^{-3}$ .**

Concernant les effets reprotoxiques, quelques études épidémiologiques portant sur des femmes exposées au tétrachloroéthylène en milieu professionnel montrent qu'elles courent un risque plus élevé d'avortement spontané (OMS, 2006). Les discussions se poursuivent au niveau européen concernant le classement de la substance. En l'absence de données mécanistiques, notamment sur la définition d'un seuil, il n'est pas possible d'apprécier la survenue d'effets reprotoxiques aux niveaux d'exposition rapportés.

Enfin, concernant les effets cancérogènes, le GT VGAI juge que les données disponibles ne permettent pas d'exclure que l'inhalation de tétrachloroéthylène pourrait induire le développement de cancers chez l'Homme mais n'a pas pu statuer sur le mécanisme d'action avec ou sans seuil de la substance. Par défaut, en l'absence de connaissances, un mécanisme d'action sans seuil a été retenu ; cependant, le GT VGAI a écarté les valeurs existantes en raison des limites de l'ERU proposé par l'OEHHA et du caractère provisoire de l'ERU proposé par l'US EPA.

A titre indicatif, en considérant l'ERU proposé par l'OEHHA, les excès de risques individuels (ERI) associés à la médiane ( $1,4 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ), au 75<sup>ème</sup> percentile ( $2,7 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ) et à la valeur maximale ( $684 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ) relevés par l'OQAI sont respectivement de  $8,3 \times 10^{-6}$ , de  $1,6 \times 10^{-5}$  et de  $4 \times 10^{-3}$ . Ainsi, les ERI calculés, malgré les limites explicitées dans le rapport, suggèrent d'acquiescer des données concernant le mécanisme d'action cancérogène du tétrachloroéthylène et soulignent la nécessité d'élaboration d'une VTR pour ces effets.

### Discussion sur l'exposition croisée tétrachloroéthylène – trichloroéthylène

Une analyse des résultats de mesures en trichloroéthylène et en tétrachloroéthylène dans les logements dans le cadre de la campagne Logements OQAI a été réalisée.

Il n'y a pas de lien entre les fortes concentrations observées pour ces deux polluants. Sur les 54 valeurs les plus élevées (10% de l'ensemble des échantillons pris en compte), seules 12 d'entre elles font parties à la fois des valeurs les plus fortes du trichloroéthylène et du tétrachloroéthylène, soit 22%. Sur la distribution globale, le lien entre les concentrations en TCE et en PCE dans les logements est faible ( $r=0.5$  - corrélation de Spearman).

## 9 Bibliographie

AFSSET. (à paraître). Valeurs toxicologiques de référence (VTR) pour les substances cancérigènes. Méthode de construction de VTR fondées sur des effets cancérigènes.

AFSSET. (2007). Valeurs guides de qualité d'air intérieur : document cadre et éléments méthodologiques. AFSSET, en partenariat avec le CSTB. Août 2007. [www.afsset.fr](http://www.afsset.fr)

Altmann L., Bottger A., Wiegand H. (1990). Neurophysiological and psychophysical measurements reveal effects of acute low-level organic solvent exposure in humans. *Int Arch Occup Environ Health*; 62(7):493-9

Altmann L., Neuhann H.F., Kramer U. et al. (1995). Neurobehavioral and neurophysiological outcome of chronic low-level tetrachloroethene exposure measured in neighborhoods of dry cleaning shops. *Environ Res*; 69(2):83-9

Altmann L., Wiegand H., Bottger A. et al. (1992). Neurobehavioural and Neurophysiological Outcomes of Acute Repeated Perchloroethylene Exposure. *Appl Psychol*; 41(3):269-79

Aschengrau A., Ozonoff D., Paulu C. et al. (1993). Cancer risk and tetrachloroethylene-contaminated drinking water in Massachusetts. *Arch Environ Health*; 48(5):284-92

ATSDR. (1997) Toxicological Profile for tetrachloroéthylène. Atlanta: Agency for Toxic Substances and Disease Registry. <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp18.html>

ATSDR (2004) Interaction profile for: 1,1,1-trichloroethane, 1,1-dichloroethane, trichloroethylene and tetrachloroethylene. Atlanta, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service.

Berger T., Horner C.M. (2003). In vivo exposure of female rats to toxicants may affect oocyte quality. *Reprod Toxicol*; 17(3):273-81

Blair A., Linos A., Stewart P.A. et al. (1993). Evaluation of risks for non-Hodgkin's lymphoma by occupation and industry exposures from a case-control study. *Am J Ind Med*; 23(2):301-12

Blair A., Petralia S.A., Stewart P.A. (2003). Extended mortality follow-up of a cohort of dry cleaners. *Ann Epidemiol*; 13(1):50-6

Boice J.D., Jr., Marano D.E., Fryzek J.P. et al. (1999). Mortality among aircraft manufacturing workers. *Occup Environ Med*; 56(9):581-97

Bois F.Y., Gelman A., Jiang J. et al. (1996). Population toxicokinetics of tetrachloroethylene. *Arch Toxicol*; 70(6):347-55

Brodkin C.A., Daniell W., Checkoway H. et al. (1995). Hepatic ultrasonic changes in workers exposed to perchloroethylene. *Occup Environ Med*; 52(10):679-85

Cai S.X., Huang M.Y., Chen Z. et al. (1991). Subjective symptom increase among dry-cleaning workers exposed to tetrachloroethylene vapor. *Ind Health*; 29(3):111-21

Carney E.W., Thorsrud B.A., Dugard P.H. et al. (2006). Developmental toxicity studies in Crl:CD (SD) rats following inhalation exposure to trichloroethylene and perchloroethylene. *Birth Defects Res B Dev. Reprod. Toxicol*; 77(5):405-12

Chiu W.A., Okino M.S., Lipscomb J.C. et al. (2006). Issues in the pharmacokinetics of trichloroethylene and its metabolites. *Environ Health Perspect*; 114(9):1450-6

CITEPA. (2008) Inventaire des émissions de polluants dans l'atmosphère en France Séries sectorielles et analyses étendues - rapport SECTEN

- Clayton C A, Pellizzari E.D., Whitmore R.W et al. (1999) National Human Exposure Assessment Survey (NHEXAS): distributions and associations of lead, arsenic, and volatile organic compounds in EPA Region 5. *J Expo Anal Environ Epidemiol.* 9(5):427-34.
- Cohn P., Klotz J., Bove F. et al. (1994). Drinking Water Contamination and the Incidence of Leukemia and Non-Hodgkin's Lymphoma. *Environ Health Perspect*; 102(6-7):556-61
- Connor T.H., Theiss J.C., Hanna H.A. et al. (1985). Genotoxicity of organic chemicals frequently found in the air of mobile homes. *Toxicol Lett*; 25(1):33-40
- Corton J.C. (2008). Evaluation of the role of peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPARalpha) in mouse liver tumor induction by trichloroethylene and metabolites. *Crit Rev Toxicol*; 38(10):857-75
- de Raat K. (2003). The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals and the Dutch Expert Committee on Occupational Standards. 133. Tetrachloroethylene (PER). Stockholm: National Institute for Working Life. (NR 2003:14).
- Elfarra Adnan A. and Krause Renee J. (2007) S-(1,2,2-Trichlorovinyl)-L-cysteine Sulfoxide, a Reactive Metabolite of S-(1,2,2-Trichlorovinyl)-L-cysteine Formed in Rat Liver and Kidney Microsomes, Is a Potent Nephrotoxicant. *The journal of pharmacology and experimental therapeutics.* 321 (3): 1095-1101.
- European Commission. (2005a). Risk Assessment Report for tetrachloroethylene, CAS N° 127-18-4, EINECS N° 204-825-9, European Union, European Chemicals Bureau, Existing Chemicals. Joint Research Center. EU 21680 EN. 1st Priority List. Volume 57. Final Report. United Kingdom.
- European Commission. (2005b). Joint Research Centre (JRC). Final Report. Critical Appraisal of the Setting and Implementation of Indoor Exposure Limits in the EU: The INDEX project. Institute for Health and Consumer Protection, Physical and Chemical Exposure Unit. 337 pages. I-21020 Ispra (VA), Italy.
- European Commission. (2007). Draft Risk Assessment Report for tetrachloroethylene, CAS N° 127-18-4, EINECS N° 204-825-9, European Union, European Chemicals Bureau, Existing Chemicals. Joint Research Center. EU 21680 EN. 1st Priority List. United Kingdom. R021\_0712\_hh: HH part. 349 pp
- EXPOLIS (2004). Air Pollution Exposure in European Cities: the EXPOLIS Study Final Report. 150 pages. Disponible en ligne: <http://www.ktl.fi/expolis/index.php?id=14>.
- EXPOLIS-INDEX (2004). Time-Microenvironment-Activity-Patterns across Europe. Work Package 1- Final Report. 295 pages. Téléchargeable sur le site : <http://www.ktl.fi/expolis/>
- Ferroni C., Selis L., Mutti A. et al. (1992). Neurobehavioral and neuroendocrine effects of occupational exposure to perchloroethylene. *Neurotoxicology*; 13(1):243-7
- Franchini I., Cavatorta A., Falzoi M. et al. (1983). Early indicators of renal damage in workers exposed to organic solvents. *Int Arch Occup Environ Health*; 52(1):1-9
- Gennari P., Naldi M., Motta R. et al. (1992). gamma-Glutamyltransferase isoenzyme pattern in workers exposed to tetrachloroethylene. *Am J Ind Med*; 21(5):661-71
- Goldsworthy T.L., Popp J.A. (1987). Chlorinated hydrocarbon-induced peroxisomal enzyme activity in relation to species and organ carcinogenicity. *Toxicol Appl Pharmacol*; 88(2):225-33
- Goldsworthy T.L., Smith-Oliver T., Loury D.J. (1988). Assessment of chlorinated hydrocarbon-induced genotoxicity and cell replication in rat kidney cells. *Environ Mol Mutagen*; 11(Suppl. 11):39
- Green T. (1990). Species differences in carcinogenicity: the role of metabolism in human risk evaluation. *Teratog. Carcinog. Mutagen*; 10(2):103-13
- Green T. (1997). Tetrachloroethylene: 28 day inhalation study to investigate effects on rat liver and kidney. Cheshire: Zeneca Central Toxicology Laboratory. (Report CTL/R/1325).

- Hake C.L., Stewart R.D. (1977). Human exposure to tetrachloroethylene: inhalation and skin contact. *Environ Health Perspect*; 21 :231-8
- Hong Kong (The Government of the Hong Kong Special Administrative Region) (2003). A Guide on Indoor Air Quality Certification Scheme. Téléchargeable sur le site : <http://www.iaq.gov.hk/cert/doc/CertGuide-eng.pdf>
- IARC. (1995) Monograph Volume 63. Dry cleaning, Some Chlorinated Solvents and Other Industrial Chemicals. p.159.
- INERIS. (2002) Evaluation des risques sanitaires liés aux émissions de tétrachloroéthylène par 2 installations françaises de nettoyage à sec. 33 p.
- INERIS. (2008a) Rapport d'étude INERIS-DRC-07-85296-09788C - Evaluation des risques sanitaires associés aux émissions de tétrachloroéthylène par trois installations françaises de nettoyage à sec. 59 p.
- INERIS. (2008b) Tétrachloroéthylène. Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques. Version N° septembre 2008. 60 p. Téléchargeable sur le site : <http://www.ineris.fr>
- INRS. (2004) Fiche toxicologique n°29 – Tétrachloro éthylène.. Téléchargeable sur le site : <http://www.inrs.fr>
- INRS. (2007) Profils d'exposition au perchloroéthylène dans le secteur du nettoyage à sec. Hygiène et sécurité du travail – Cahiers de notes complémentaires. 4ème trimestre, 16 p.
- InVS. (2002). Valeurs toxicologiques de référence : méthodes d'élaboration. Saint-Maurice: InVS. 84 p.
- Isacson P., Bean J.A., Splinter R. et al. (1985). Drinking water and cancer incidence in Iowa. III. Association of cancer with indices of contamination. *Am J Epidemiol*; 121(6):856-69
- JISA. (1993). Carcinogenicity study of tetrachloroethylene by inhalation in rats and mice. Data No. 3-1.:Kanagawa: Japan Industrial Safety Association (JISA).
- Kolossa-Gehring M., Becker K., Conrad A. et al. (2007). German Environmental Survey for Children (GerES IV)--first results. *Int J Hyg Environ Health*; 210(5):535-40
- Lagakos S.W., Wessen B.J., Zelen M. (1986). An Analysis of Contaminated Well Water and Health Effects in Woburn. *J Am Stat Assoc*; 81(395):583-614
- Lash L.H., Qian W., Putt D.A. et al. (1998). Glutathione conjugation of perchloroethylene in rats and mice in vitro: sex-, species-, and tissue-dependent differences. *Toxicol Appl Pharmacol*; 150(1):49-57
- Lash L-H. and J.C. Parker (2001). Hepatic and Renal Toxicities Associated with Perchloroethylene. *Pharmacol. Rev.* 53:177–208.
- Lash L-H., Putta David A., Huang P. et al. (2007) Modulation of Hepatic and Renal Metabolism and Toxicity of Trichloroethylene and Perchloroethylene by Alterations in Status of Cytochrome P450 and Glutathione. *Toxicology* 235(1-2): 11–26.
- Lash L-H., Qian Wei, Putt David A. et al. (2002). Renal Toxicity of Perchloroethylene and S-(1,2,2-Trichlorovinyl)glutathione in Rats and Mice: Sex- and Species-Dependent Differences. *Toxicology and Applied Pharmacology* 179, 163–171.
- Lauwerys R., Herbrand J., Buchet J.P. et al. (1983). Health surveillance of workers exposed to tetrachloroethylene in dry-cleaning shops. *Int Arch Occup Environ Health*; 52(1):69-77
- Lynge E., Thygesen L. (1990). Primary liver cancer among women in laundry and dry-cleaning work in Denmark. *Scand J Work Environ Health*;16(2):108-12.

- Lynge E., Carstensen B., Andersen O. (1995). Primary liver cancer and renal cell carcinoma in laundry and dry-cleaning workers in Denmark. *Scand J Work Environ Health*; 21(4):293-5
- McDermott MJ, Mazor KA, Shost SJ et al. (2005) Tetrachloroethylene (PCE, Perc) levels in residential dry cleaner buildings in diverse communities in New York City. *Environ Health Perspect* 113(10):1336-43.
- Milman H.A., Story D.L., Riccio E.S. et al. (1988). Rat liver foci and in vitro assays to detect initiating and promoting effects of chlorinated ethanes and ethylenes. *Ann N Y Acad Sci*; 534:521-30
- Moore M.M. , Harrington-Brock K. (2000). Mutagenicity of trichloroethylene and its metabolites: implications for the risk assessment of trichloroethylene. *Environ Health Perspect*; 108 (Suppl 2):215-23
- Mosqueron L, Nedellec V. (2004). Inventaire des données françaises sur la qualité de l'air à l'intérieur des bâtiments : Actualisation des données sur la période 2001-2004. Téléchargeable sur le site : <http://www.air-interieur.org/>.
- Mullot J.-U., Bonvallot N., Solal C. (2006). Méthodes de construction de valeurs toxicologiques de référence pour les substances chimiques cancérigènes. *ERS*; 5(3):181-9
- Mundt K.A., Birk T., Burch M.T. (2003). Critical review of the epidemiological literature on occupational exposure to perchloroethylene and cancer. *Int Arch Occup Environ Health*; 76(7):473-91
- Murakami K., Horikawa K. (1995). The induction of micronuclei in mice hepatocytes and reticulocytes by tetrachloroethylene. *Chemosphere*; 31(7):3733-9
- Mutti A., Alinovi R., Bergamaschi E. et al. (1992). Nephropathies and exposure to perchloroethylene in dry-cleaners. *Lancet*; 340(8813):189-93
- National Academy of Sciences, (2006) National Research Council, Committee on Human Health Risks of Trichloroethylene. Assessing the Human Health Risks of Trichloroethylene: Key Scientific Issues. Washington: The National Academies Press. 448 p.
- National Cancer Institute. (1977). Bioassay of tetrachloroethylene for possible carcinogenicity. *Natl. Cancer Inst. Carcinog. Tech. Rep. Ser.*; 13:1-83
- NTP (1986) Toxicology and Carcinogenesis Studies of Tetrachloroethylene (Perchloroethylene) (CAS No. 127-18-4) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Inhalation Studies). *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser.* 311:1-197.
- OEHHA (2003). Perchloroethylene. Office of Environmental Health Hazard Assessment. Accessible sur le site : <http://www.oehha.ca.gov/air/allrels.html>
- OEHHA. (1999). The Air Toxics Hot Spots Program Risk Assessment Guidelines. Part I: Technical Support Document for Determination of Acute Reference Exposure Levels for Airborne Toxicants. Air Toxicology and Epidemiology Section, Office of Environmental Health Hazard Assessment, California Environmental Protection Agency. [http://www.oehha.ca.gov/air/acute\\_rels/acuterel.html#download](http://www.oehha.ca.gov/air/acute_rels/acuterel.html#download)
- Ohura T, Amagai T, Senga Y. et al. (2006) Organic air pollutants inside and outside residences in Shimizu, Japan: levels, sources and risks. *Sci Total Environ.* 1;366(2-3):485-499.
- OMS (2006). Development of WHO guidelines for indoor air quality, Report on a working group meeting, 23 - 24 October 2006.
- OMS (Organisation Mondiale de la Santé). (2000). WHO Air Quality Guidelines for Europe, second edition.

- OQAI (Observatoire de la Qualité de l'Air Intérieur) (2006) Campagne nationale Logements. Etat de la qualité de l'air dans les logements français. Rapport final. 165 p.
- Pesch B., Haerting J., Ranft U. et al. (2000). Occupational risk factors for urothelial carcinoma: agent-specific results from a case-control study in Germany. MURC Study Group. Multicenter Urothelial and Renal Cancer. *Int J Epidemiol*; 29(2):238-47
- Philip B-K., Mumtazb M-M., Latendresse J-R. et al. (2007) Impact of repeated exposure on toxicity of perchloroethylene in Swiss Webster mice. *Toxicology*. 232: 1–14.
- Rao H.V., Brown D.R. (1993). A physiologically based pharmacokinetic assessment of tetrachloroethylene in groundwater for a bathing and showering determination. *Risk Anal*; 13(1):37-49
- RIVM (2007) A. Dusseldorp, M. van Bruggen, J. Douwes, et al. Health-based guideline values for the indoor environment. Bilthoven. RIVM. 97 p (RIVM rapport 609021044/2007)
- RIVM (1994) Bockting G.J.M., Swartjes F.A., Koolenbrander J.G.M. et al. Beoordelingssystematiek bodemkwaliteit ten behoeve van bouwvergunningaanvragen. Deel 1. Bodemgebruiksspecifieke beoordelingsmethodiek voor de humane blootstelling [Decision support system on soil quality for assessing building permit applications: Part I. Soil-use specific methodology for assessing human exposure ]. Bilthoven: RIVM. 137 p. (RIVM Rapport 715810001).
- Rowe V.K., McCollister DD, Spencer HC et al. (1952) Vapor toxicity of tetrachloroethylene for laboratory animals and human subjects. *A M A Arch Ind Hyg Occup Med*. 5(6):566-579.
- Ruder A.M., Ward E.M., Brown D.P. (2001). Mortality in dry-cleaning workers: an update. *Am J Ind Med*; 39(2):121-32
- Schreiber J.S., Hudnell H.K., Geller A.M. et al. (2002). Apartment residents' and day care workers' exposures to tetrachloroethylene and deficits in visual contrast sensitivity. *Environ Health Perspect*; 110(7):655-64
- Seeber A. (1989). Neurobehavioral toxicity of long-term exposure to tetrachloroethylene. *Neurotoxicol. Teratol*; 11(6):579-83
- Seiji K., Inoue O., Jin C. et al. (1989). Dose-excretion relationship in tetrachloroethylene-exposed workers and the effect of tetrachloroethylene co-exposure on trichloroethylene metabolism. *Am J Ind Med*; 16(6):675-84
- Solet D., Robins T.G. (1991). Renal function in dry cleaning workers exposed to perchloroethylene. *Am J Ind Med*; 20(5):601-14
- Spirtas R., Stewart P.A., Lee J.S. et al. (1991). Retrospective cohort mortality study of workers at an aircraft maintenance facility. I. Epidemiological results. *Br J Ind Med*; 48(8):515-30
- Stewart R.D., Baretta E.D., Dodd H.C. et al. (1970). Experimental human exposure to tetrachloroethylene. *Arch Environ Health*; 20(2):225-9
- Sweeney L.M., Kirman C.R., Gargas M.L. et al. (2009). Contribution of trichloroacetic acid to liver tumors observed in perchloroethylene (perc)-exposed mice. *Toxicology*; 260(1-3):77-83
- Ten Berge W.F., Zwart A. and Appelman L. M. (1986) Concentration-time mortality response relationship of irritant and systemically acting vapours and gases. *Journal of Hazardous Materials* 13 (3) : 301-309.
- Tinston D.J. (1995). Perchloroethylene: Multigeneration inhalation study in the rat. Sponsored by the Halogenated Solvents Industry Alliance, HSIA/90/0002. Cheshire: Zeneca Central Toxicology Laboratory. (Report No. CTL/P/4097).
- Trevisan A., Macca I., Rui F. et al. (2000). Kidney and liver biomarkers in female dry-cleaning workers exposed to perchloroethylene. *Biomarkers*; 5(6):399



- US EPA (U.S. Environmental Protection Agency, Office of Toxic Substances) (2008). Toxicological review of tetrachloroethylene (Perchloroethylene) Draft <http://www.epa.gov/epahome/search.html>.
- Van Duuren B.L., Goldschmidt B.M., Loewengart G. et al. (1979). Carcinogenicity of halogenated olefinic and aliphatic hydrocarbons in mice. *J Natl Cancer Inst*; 63(6):1433-9
- Van Duuren B.L., Kline S.A., Melchionne S. et al. (1983). Chemical structure and carcinogenicity relationships of some chloroalkene oxides and their parent olefins. *Cancer Res*; 43(1):159-62
- Vartiainen T., Pukkala E., Rienoja T. et al. (1993). Population exposure to tri- and tetrachloroethene and cancer risk: Two cases of drinking water pollution. *Chemosphere*; 27(7):1171-81
- Vaughan T.L., Stewart P.A., Davis S. et al. (1997). Work in dry cleaning and the incidence of cancer of the oral cavity, larynx, and oesophagus. *Occup Environ Med*; 54(9):692-5
- Verplanke A.J., Leummens M.H., Herber R.F. (1999). Occupational exposure to tetrachloroethene and its effects on the kidneys. *J Occup Environ Med*; 41(1):11-6
- Warner J.R., Hughes T.J., Claxton L.D. (1988). Mutagenicity of 16 volatile organic chemicals in a vaporization technique with *Salmonella typhimurium* TA100. *Environ Mol Mutagen*; 11(Suppl. 11):111
- Weisburger EK. (1977). Carcinogenicity studies on halogenated hydrocarbons. *Environ Health Perspect*;21:7-16
- Zielhuis G.A., Gijsen R., van der Gulden J.W. (1989). Menstrual disorders among dry-cleaning workers. *Scand J Work Environ Health*; 15(3):238

---

## **ANNEXES**

---

## Annexe 1 : Synthèse des déclarations publiques d'intérêts des experts par rapport au champ de la saisine

### RAPPEL DES RUBRIQUES DE LA DECLARATION PUBLIQUE D'INTERETS

<b>IP-A</b>	Interventions ponctuelles : autres
<b>IP-AC</b>	Interventions ponctuelles : activités de conseil
<b>IP-CC</b>	Interventions ponctuelles : conférences, colloques, actions de formation
<b>IP-RE</b>	Interventions ponctuelles : rapports d'expertise
<b>IP-SC</b>	Interventions ponctuelles : travaux scientifiques, essais, etc.
<b>LD</b>	Liens durables ou permanents (Contrat de travail, rémunération régulière ...)
<b>PF</b>	Participation financière dans le capital d'une entreprise
<b>SR</b>	Autres liens sans rémunération ponctuelle (Parents salariés dans des entreprises visées précédemment)
<b>SR-A</b>	Autres liens sans rémunération ponctuelle (Participation à conseils d'administration, scientifiques d'une firme, société ou organisme professionnel)
<b>VB</b>	Activités donnant lieu à un versement au budget d'un organisme

### SYNTHESE DES DECLARATIONS PUBLIQUES D'INTERETS DES MEMBRES DU CES PAR RAPPORT AU CHAMP DE LA SAISINE

NOM	Prénom	Date de déclaration des intérêts
<b>Analyse Afsset :</b>	<b>Rubrique de la DPI</b>	
	Description de l'intérêt	
	<i>en cas de lien déclaré</i>	
<b>ALARY</b>	<b>René</b>	1 <sup>er</sup> juin 2004
		20 juin 2005
		16 juin 2006
		06 novembre 2006
		06 février 2007
		27 mars 2008
	<b>LD</b>	
	Responsable du Département Air du Laboratoire Central de la Préfecture de Police (LCPP) jusqu'en septembre 2007	
	<b>IP-CC</b>	
	Membre du Conseil Scientifique de l'Observatoire de la Qualité de l'Air Intérieur (OQAI)	
<b>Analyse Afsset :</b>	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine.	

<p><b>ANNESI-MAESANO Isabella</b></p> <p style="text-align: center;"><b>SR-A</b></p> <p>Participation au Conseil Scientifique de l'Observatoire de la Qualité de l'Air Intérieur (OQAI)</p> <p><b>Analyse Afsset :</b> Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine.</p>	<p>25 juin 2003</p> <p>08 novembre 2006</p> <p>27 novembre 2007</p>
<p><b>BAEZA Armelle</b> (membre du CES « Évaluation des risques liés aux milieux aériens » depuis le 12 mai 2009)</p> <p style="text-align: center;">Aucun lien déclaré</p> <p><b>Analyse Afsset :</b> /</p>	<p>02 avril 2007</p> <p>14 avril 2007</p> <p>10 décembre 2007</p> <p>05 février 2008</p> <p>14 février 2009</p>
<p><b>BLANCHARD Olivier</b></p> <p style="text-align: center;">Aucun lien déclaré</p> <p><b>Analyse Afsset :</b> /</p>	<p>1<sup>er</sup> juillet 2003</p> <p>30 novembre 2005</p> <p>09 février 2006</p> <p>19 juin 2006</p> <p>21 mars 2007</p> <p>05 février 2008</p>
<p><b>BONVALLOT Nathalie</b> (membre du CES « Évaluation des risques liés aux milieux aériens » depuis le 12 mai 2009)</p> <p style="text-align: center;">Aucun lien déclaré</p> <p><b>Analyse Afsset :</b> /</p>	<p>28 janvier 2009</p>
<p><b>BUGAJNY Christine</b> (membre du CES « Évaluation des risques liés aux milieux aériens » depuis le 12 mai 2009)</p> <p style="text-align: center;">Aucun lien déclaré</p> <p><b>Analyse Afsset :</b> /</p>	<p>20 février 2009</p>
<p><b>CABANES Pierre-André</b></p>	<p>29 juin 2004</p> <p>23 janvier 2006</p> <p>09 février 2007</p> <p>23 janvier 2008</p> <p>27 mars 2008</p>

<p><b>LD</b></p> <p>Rédacteur en chef de la revue « Environnement, Risques et Santé » aux Éditions John Libbey (emploi complémentaire)</p> <p><b>Analyse Afsset :</b> Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine.</p>	
<p><b>CAMPAGNA Dave</b></p>	<p>28 juin 2004</p> <p>21 novembre 2005</p> <p>08 novembre 2006</p> <p>13 décembre 2006</p> <p>03 décembre 2007</p> <p>27 mars 2008</p>
<p><b>LD</b></p> <p>Épidémiologiste à la RATP</p> <p><b>Analyse Afsset :</b> Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine.</p>	
<p><b>DECLERCQ Christophe</b> (membre du CES « Évaluation des risques liés aux milieux aériens » depuis le 12 mai 2009)</p> <p>Aucun lien déclaré</p> <p><b>Analyse Afsset :</b> /</p>	<p>20 février 2009</p>
<p><b>DELMAS Véronique</b></p> <p><b>SR-A</b></p> <p>Membre du Conseil Scientifique de l'Observatoire de la Qualité de l'Air Intérieur (OQAI)</p> <p><b>Analyse Afsset :</b> Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine.</p>	<p>02 février 2003</p> <p>22 juin 2006</p> <p>22 mars 2007</p> <p>05 février 2008</p>
<p><b>ELICHEGARAY Christian</b></p> <p>Aucun lien déclaré</p> <p><b>Analyse Afsset :</b> /</p>	<p>06 février 2003</p> <p>19 juin 2006</p> <p>21 mars 2007</p> <p>05 février 2008</p>
<p><b>EZRATTY Véronique</b> (membre du CES « Évaluation des risques liés aux milieux aériens » depuis le 15 juin 2007)</p> <p>Aucun lien déclaré</p> <p><b>Analyse Afsset :</b> /</p>	<p>10 octobre 2007</p>

<p><b>GARNIER Robert</b></p> <p><i>Démission le 6 avril 2009</i></p> <p>Aucun lien déclaré</p> <p><b>Analyse Afsset :</b> /</p>	<p>19 mai 2004</p> <p>20 octobre 2005</p> <p>12 octobre 2006</p> <p>20 février 2008</p>
<p><b>GLORENNEC Philippe</b></p> <p><i>IP-SC</i></p> <p>Réalisation d'analyses d'air donnant lieu à versement à l'organisme d'appartenance (LÉRES-EHESP : Laboratoire d'étude et de recherche en environnement et santé de l'École des Hautes Études en Santé Publique-)</p> <p><b>Analyse Afsset :</b> Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine.</p>	<p>04 juillet 2003</p> <p>20 octobre 2005</p> <p>08 novembre 2005</p> <p>23 novembre 2006</p> <p>03 décembre 2007</p> <p>27 mars 2008</p>
<p><b>HERRERA Horacio</b> (membre du CES « Évaluation des risques liés aux milieux aériens » depuis le 12 mai 2009)</p> <p>Aucun lien déclaré</p> <p><b>Analyse Afsset :</b> /</p>	<p>23 février 2009</p>
<p><b>JUST Jocelyne</b></p> <p><i>Démission le 2 février 2007</i></p> <p>Aucun lien déclaré</p> <p><b>Analyse Afsset :</b> /</p>	<p>20 mai 2004</p> <p>26 octobre 2005</p>
<p><b>KIRCHNER Séverine</b></p> <p><i>LD</i></p> <p>Ingénieur au Centre Scientifique et Technique du Bâtiment (CSTB)</p> <p><i>IP-SC</i></p> <p>Études (pour plusieurs ministères et l'ADEME) et recherches (pour l'Union européenne) sur la qualité de l'air intérieur donnant lieu à versement à l'organisme d'appartenance (CSTB)</p>	<p>17 juin 2003</p> <p>27 mars 2008</p>

<b>IP-RE</b>	
Rapport « Survey methods for Environmental Health Assessments » pour l'OMS	
Participation aux groupes de travail de l'European Collaborative Action « Urban air, indoor environment an human exposure »	
<b>Analyse Afsset :</b>	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine.
<b>LAMELOISE Philippe</b> (membre du CES « Évaluation des risques liés aux milieux aériens » depuis le 12 mai 2009)	18 février 2009
Aucun lien déclaré	
<b>Analyse Afsset :</b>	/
<b>LEFRANC Agnès</b> (membre du CES « Évaluation des risques liés aux milieux aériens » depuis le 15 juin 2007)	10 octobre 2007 05 février 2008
Aucun lien déclaré	
<b>Analyse Afsset :</b>	/
<b>MATHIEU Laurence</b>	03 juillet 2003 10 janvier 2005 21 octobre 2005 16 juin 2006 11 décembre 2006 03 juillet 2007
<b>Démission le 28 novembre 2006</b>	
Aucun lien déclaré	
<b>Analyse Afsset :</b>	/
<b>MILLET Maurice</b>	12 juin 2003 25 octobre 2005 06 novembre 2006 21 mars 2007 07 décembre 2007 27 mars 2008
Aucun lien déclaré	
<b>Analyse Afsset :</b>	/
<b>MORCHEOINE Alain</b>	17 juillet 2003 27 mars 2008
<b>VB</b>	

<p><b>Analyse Afsset :</b></p>	<p>Membre du Conseil de Surveillance de l'Observatoire de la Qualité de l'Air Intérieur (OQAI)</p> <p>Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine.</p>	
<p><b>Analyse Afsset :</b></p>	<p><b>MOREL Yannick</b></p> <p>Aucun lien déclaré</p>	<p>17 juillet 2003</p> <p>12 février 2007</p> <p>27 mars 2008</p>
<p><b>Analyse Afsset :</b></p>	<p><b>MORIN Jean-Paul</b></p> <p>Aucun lien déclaré</p>	<p>29 juin 2004</p> <p>18 octobre 2005</p> <p>09 novembre 2005</p> <p>13 juin 2006</p> <p>26 février 2007</p> <p>27 novembre 2007</p> <p>27 mars 2008</p>
<p><b>Analyse Afsset :</b></p>	<p><b>PARIS Christophe</b></p> <p>Aucun lien déclaré</p>	<p>20 juin 2003</p> <p>15 décembre 2005</p> <p>09 janvier 2006</p> <p>27 mars 2008</p>
<p><b>Analyse Afsset :</b></p>	<p><b>PEUCH Vincent-Henri</b></p> <p>Aucun lien déclaré</p>	<p>22 avril 2004</p> <p>24 octobre 2005</p> <p>11 février 2007</p> <p>29 novembre 2007</p>
<p><b>Analyse Afsset :</b></p>	<p><b>POINSOT Charles</b></p> <p>Aucun lien déclaré</p>	<p>16 juin 2003</p> <p>08 novembre 2005</p> <p>18 juin 2006</p>
<p><b>Analyse Afsset :</b></p>	<p><b>RAMEL Martine</b></p> <p><b>LD</b></p>	<p>24 juin 2003</p> <p>05 février 2008</p>



	<p>Responsable du Programme Laboratoire Central de la Surveillance de la Qualité de l'Air (LCSQA) de l'Institut National de l'Environnement industriel et des Risques (INERIS)</p> <p><b>SR-A</b></p> <p>Membre du Conseil Scientifique de l'Observatoire de la Qualité de l'Air Intérieur (OQAI)</p> <p><b>Analyse Afsset :</b> Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine.</p>
	<p><b>SLAMA Rémy</b> (membre du CES « Évaluation des risques liés aux milieux aériens » depuis le 15 juin 2007) 10 octobre 2007</p> <p>Aucun lien déclaré</p> <p><b>Analyse Afsset :</b> /</p>
	<p><b>SQUINAZI Fabien</b> (membre du CES « Évaluation des risques liés aux milieux aériens » depuis le 15 juin 2007) 10 octobre 2007</p> <p><b>LD</b></p> <p>Directeur du Laboratoire d'Hygiène de la Ville de Paris (LHVP)</p> <p><b>Analyse Afsset :</b> Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine.</p>
	<p><b>THIBAUDIER Jean-Marc</b> (membre du CES « Évaluation des risques liés aux milieux aériens » depuis le 12 mai 2009) 13 février 2009</p> <p>Aucun lien déclaré</p> <p><b>Analyse Afsset :</b> /</p>
	<p><b>VENDEL Jacques</b> (membre du CES « Évaluation des risques liés aux milieux aériens » depuis le 15 juin 2007) 1<sup>er</sup> juillet 2005 10 octobre 2007</p> <p>Aucun lien déclaré</p> <p><b>Analyse Afsset :</b> /</p>

**SYNTHESE DES DECLARATIONS PUBLIQUES D'INTERETS DES MEMBRES DU GT PAR RAPPORT AU CHAMP DE LA SAISINE**

<b>NOM Prénom</b> <b>Rubrique de la DPI</b> Description de l'intérêt <b>Analyse Afsset :</b>	<b>Date de déclaration des intérêts</b>
<b>ALARY René</b>	1 <sup>er</sup> juin 2004 20 juin 2005 16 juin 2006 06 novembre 2006 06 février 2007 27 mars 2008
<b>LD</b> Responsable du Département Air du Laboratoire Central de la Préfecture de Police (LCPP) jusqu'en septembre 2007 <b>IP-CC</b>	
<b>Analyse Afsset :</b>	Membre du Conseil Scientifique de l'Observatoire de la Qualité de l'Air Intérieur (OQAI) Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine.
<b>CABANES Pierre-André</b> (membre du CES « Évaluation des risques liés aux milieux aériens »)	29 juin 2004 23 janvier 2006 09 février 2007 23 janvier 2008 27 mars 2008
<b>Analyse Afsset :</b>	<b>Intégré au groupe de travail en avril 2006</b> <b>LD</b> Rédacteur en chef de la revue « Environnement, risques et Santé » aux Editions John Libbey (emploi complémentaire) Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine.
<b>LE MOULLEC Yvon</b>	22 août 2005
<b>LD</b> Ingénieur hygiéniste au Laboratoire d'Hygiène de la Ville de Paris (LHVP)	

<p><b>SR-A</b></p> <p>Président du Conseil Scientifique de l'Observatoire de la Qualité de l'Air Intérieur (OQAI)</p> <p>Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine.</p> <p><b>Analyse Afsset :</b></p>	
<p><b>MULLOT Jean-Ulrich</b></p> <p>Aucun lien déclaré</p> <p><b>Analyse Afsset :</b> /</p>	<p>30 novembre 2005</p> <p>05 février 2008</p>
<p><b>PEEL Anne-Élisabeth</b></p> <p><b>LD</b></p> <p>Ingénieur à la Direction Générale de l'Armement (DGA), chargée de l'évaluation du risque sanitaire en atmosphère confinée et du suivi de la qualité de l'atmosphère des sous-marins nucléaires</p> <p><b>Analyse Afsset :</b> Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine.</p>	<p>16 juin 2005</p> <p>19 décembre 2007</p>

#### ORGANISME-EXPERT PARTICIPANT

L'InVS est représenté par M. Frédéric DOR et Mme Claire GOURIER-FRERY.

L'INERIS est représenté par Mme Corinne MANDIN.

Le CSTB est représenté par Mme Séverine KIRCHNER.

## Annexe 2 : Procédure d'échantillonnage des logements et résultats de la mesure du tétrachloroéthylène lors de la campagne nationale Logements de l'Observatoire de la Qualité de l'Air Intérieur (OQAI 2006)

### 1. Echantillonnage des logements et redressement

#### a. Echantillonnage des logements

L'échantillonnage des logements enquêtés est basé sur une méthode aléatoire assurant un tirage objectif des unités d'enquête partout en France continentale métropolitaine.

Un sondage à trois degrés assurant *in fine* à chaque résidence principale la même probabilité d'être tirée au sort a été effectué :

- tirage au sort des communes proportionnellement à leur nombre de résidences principales, les communes de plus de 100 000 résidences principales (Paris, Marseille, Lyon, Toulouse, Nice, Nantes, Strasbourg, Montpellier, Bordeaux, Rennes, Lille) étant sélectionnées avec certitude (base de sondage utilisée : fichier FILOCOM 2002– Fichier des Logements par Commune) ;
- tirage au sort des sections cadastrales (dans les communes tirées au sort à l'étape précédente) proportionnellement à leur nombre de résidences principales ;
- tirage au sort d'une résidence principale par section cadastrale (base de sondage : fichier de la Taxe d'Habitation des résidences principales et secondaires de la Direction Générale des Impôts). Pour une dizaine de communes cette dernière étape a été réalisée en mairie à partir des plans cadastraux par des enquêteurs du CREDOC (Centre de Recherche pour l'Etude et l'Observation des Conditions de vie).

La méthode utilisée a présenté l'avantage de concentrer les logements à enquêter sur des secteurs géographiques (communes et sections cadastrales), rationalisant les coûts de déplacement et permettant de mettre en place un sondage aléatoire simple des ménages dans une même section cadastrale.

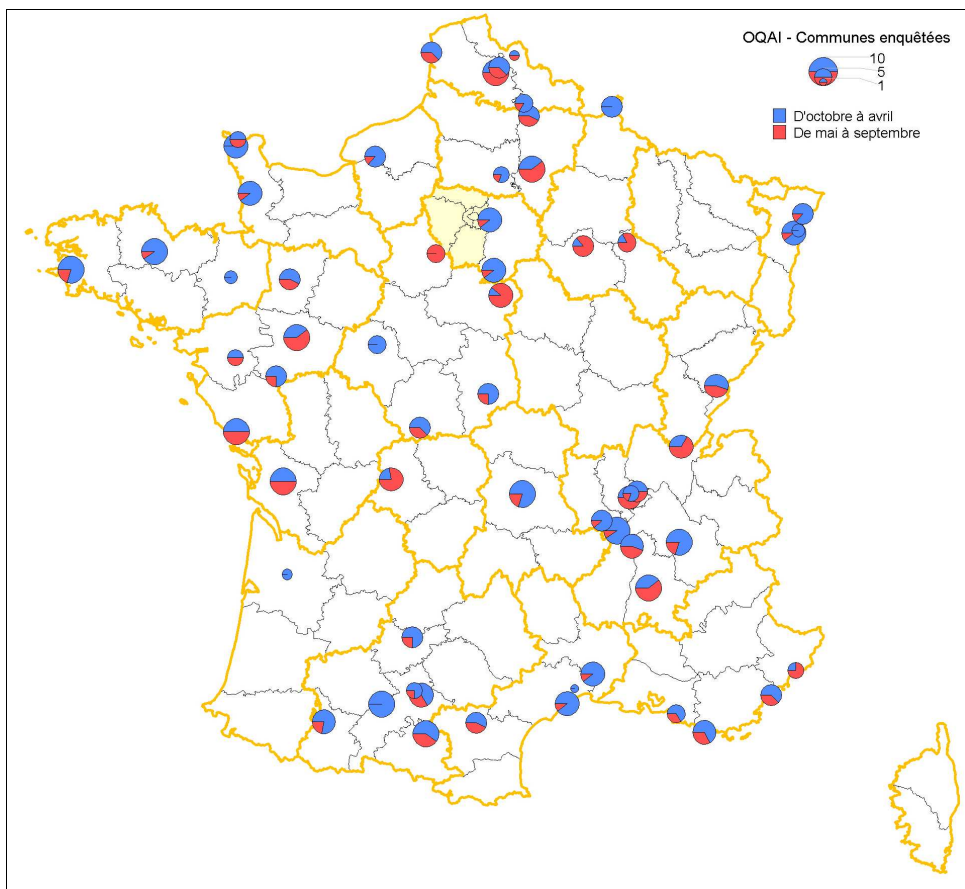
Suite au nombre des désistements constatés, un échantillonnage supplémentaire de logements sur la base du protocole initial a été mis en œuvre dans certaines sections cadastrales.

Le recrutement des ménages a ainsi été effectué sur la base de **6308 adresses tirées au sort**. **4165 ménages ont été contactés**, **811 ont donné leur accord** de participation soit un **taux d'acceptation de 19,5%** et **567 ont participé** à la campagne nationale soit un **taux de participation de 13,6%**.

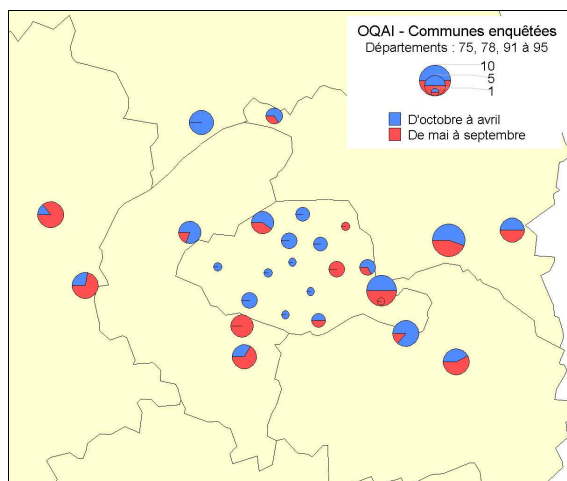
L'échantillon final est constitué de **567 logements enquêtés entre le 1<sup>er</sup> octobre 2003 et le 21 décembre 2005 répartis dans 74 communes, 50 départements et 19 régions**.

La répartition géographique des logements enquêtés est présentée dans les cartes suivantes en distinguant les logements enquêtés (63 %) pendant la période de chauffe (d'octobre à avril) de ceux (37 %) investigués en dehors de cette période (de mai à septembre).

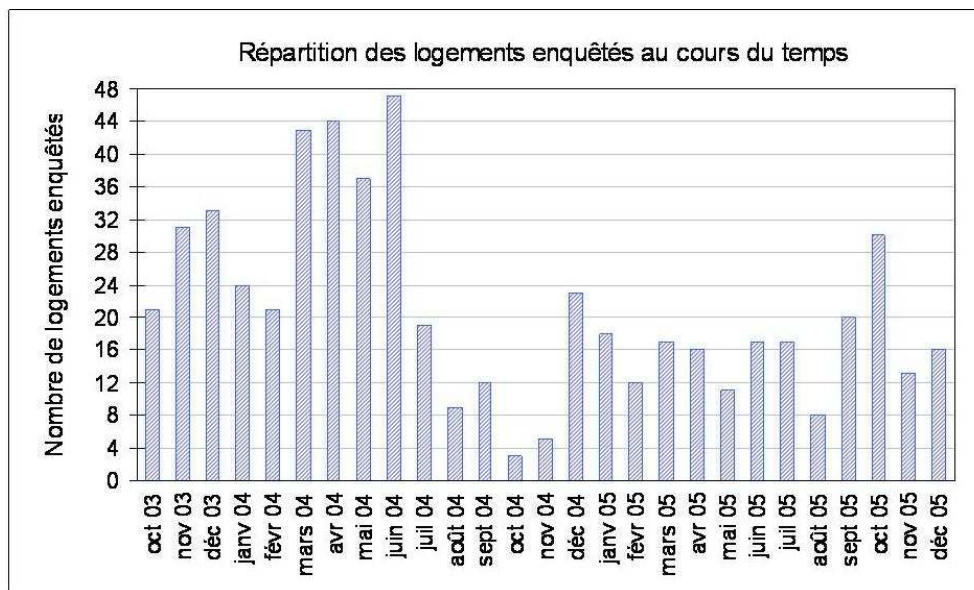
La répartition des enquêtes dans le temps est présentée dans le diagramme suivant (Figure ci-dessous).



Répartition géographique des logements enquêtés lors de la campagne nationale OQAI (2006).



Répartition géographique des logements enquêtés lors de la campagne OQAI (2006)- détail de l'Île de France



Répartition des logements enquêtés au cours du temps lors de la campagne OQAI (2006)

b. Redressement de l'échantillon final

Afin que l'échantillon final soit représentatif de l'ensemble des résidences principales de la France métropolitaine continentale un redressement a été effectué. Il a consisté à rétablir sur l'échantillon, les distributions de variables connues sur la totalité des résidences principales par un jeu de pondération (en nombre de résidences principales).

- Les variables de redressement sont :
- le type de logement ;
- la période de construction ;
- le statut d'occupation du logement ;
- la région d'échantillonnage des communes ;
- la tranche de taille d'unité urbaine ;
- la zone climatique d'hiver ;
- la zone de confort d'été.

Les marges sont définies à partir de deux sources (FILOCOM 2002 et l'enquête Logement 2001-2002) selon les variables de redressement.

Le redressement a été réalisé en utilisant la **méthode CALMAR**<sup>13</sup>. Celle-ci permet d'estimer, à partir de la pondération initiale des résidences principales enquêtées, les nouveaux poids pour atteindre les marges cibles, tout en minimisant la distance entre les poids finaux et les poids initiaux. L'option de calage retenue est la méthode *logit tronquée* qui présente plusieurs avantages :

<sup>13</sup> SAUTORY O. (1993) : La macro CALMAR – Redressement d'un échantillon par calage sur marge, INSEE, document de travail n° F 9310 disponible sur : [http://www.insee.fr/fr/nom\\_def\\_met/outils\\_stat/calmar/cal\\_res.htm](http://www.insee.fr/fr/nom_def_met/outils_stat/calmar/cal_res.htm)

- les poids finaux sont toujours positifs,
- le rapport du poids final au poids initial est encadré par des bornes inférieure et supérieure.

Le poids initial est l'inverse de la probabilité véritable d'inclusion dans l'échantillon, déduite de la probabilité de tirage initiale et du taux de réponse dans la strate d'échantillonnage.

La somme des poids initiaux est égale à 24 672 135 résidences principales. Le rapport poids final sur poids initial est encadré entre 0,3 et 2,5.

La somme des poids finaux obtenus est égale à la somme des poids initiaux. Les marges finales de l'échantillon pondéré sur les variables de redressement sont parfaitement égales aux marges calculées sur la population totale des résidences principales.

## 2. PRELEVEMENT ET ANALYSE DU TETRACHLOROETHYLENE DANS LES LOGEMENTS

Le prélèvement des composés organiques volatils cibles est réalisé par diffusion sur cartouches et par adsorption sur un support adsorbant solide de type Carbograph 4. Les prélèvements sont effectués sur une semaine dans la chambre des parents, à l'extérieur et le cas échéant dans le garage attenant. Ces cartouches sont ensuite transportées au laboratoire pour analyse. Elles sont désorbées thermiquement puis analysées par chromatographie en phase gazeuse sur colonne capillaire couplée à un détecteur à spectrométrie de masse et à un détecteur à ionisation de flamme.

### Conditions d'observation

- prélèvement sur tube passif et analyse en laboratoire ;
- lieu : chambre (ou équivalent), extérieur, garage attenant éventuel ;
- durée de prélèvement : intégration sur la semaine d'enquête.

### Limites et incertitudes de mesures

- limite de détection LD :  $0,4 \mu\text{g.m}^{-3}$
- limite de quantification LQ :  $1,2 \mu\text{g.m}^{-3}$
- incertitudes :  $(1,2 \pm 0,9 \mu\text{g.m}^{-3})$  ;  $(1,4 \pm 0,9 \mu\text{g.m}^{-3})$  ;  $(5,2 \pm 2,1 \mu\text{g.m}^{-3})$  ;  $(684,0 \pm 140,8 \mu\text{g.m}^{-3})$

## 3. ETAT DE LA POLLUTION EN TETRACHLOROETHYLENE DANS LES LOGEMENTS

**Valeurs caractéristiques des distributions des concentrations en tétrachloroéthylène ( $\mu\text{g.m}^{-3}$ ) à l'intérieur des logements, à l'extérieur et dans les garages communiquant avec les logements :**

		Intérieur	Extérieur	Garage
Echantillon	Observations	541	517	139
	Minimum 1	Inf. à la LD	Inf. à la LD	Inf. à la LD
	Minimum 2	Inf. à la LQ	Inf. à la LQ	Inf. à la LQ
	Maximum 1	684,3	17,7	8,2
	Maximum 2	76,1	14,1	6,0

Effectif national	Effectif représenté	23 392 236	22 096 561	5 789 416
	% inf. à la LD	15,7%	21,4%	41,0%
	% entre la LD et la LQ	27,1%	44,5%	37,4%
	P10	Inf. à la LD	Inf. à la LD	Inf. à la LD
	P25	Inf. à la LQ	Inf. à la LQ	Inf. à la LD
	<b>Médiane</b>	<b>1,4</b>	<b>Inf. à la LQ</b>	<b>Inf. à la LQ</b>
	P75	2,7	1,4	Inf. à la LQ
	P90	5,2	2,4	1,9
	P95	7,4	4,0	2,6
	% de logements dont le ratio est supérieur à 1			77,1%

Avec :

Observations nombre de logements enquêtés ayant des mesures valides

Min 1 minimum de la variable

Min 2 2<sup>ème</sup> plus petite valeur ou classe

Max 1 maximum de la variable

Max 2 2<sup>ème</sup> plus grande valeur ou classe

Effectif représenté nombre de logements du parc national représentés

LD limite de détection

LQ limite de quantification

P10 10%

P25 25%

Médiane 50%

P75 75%

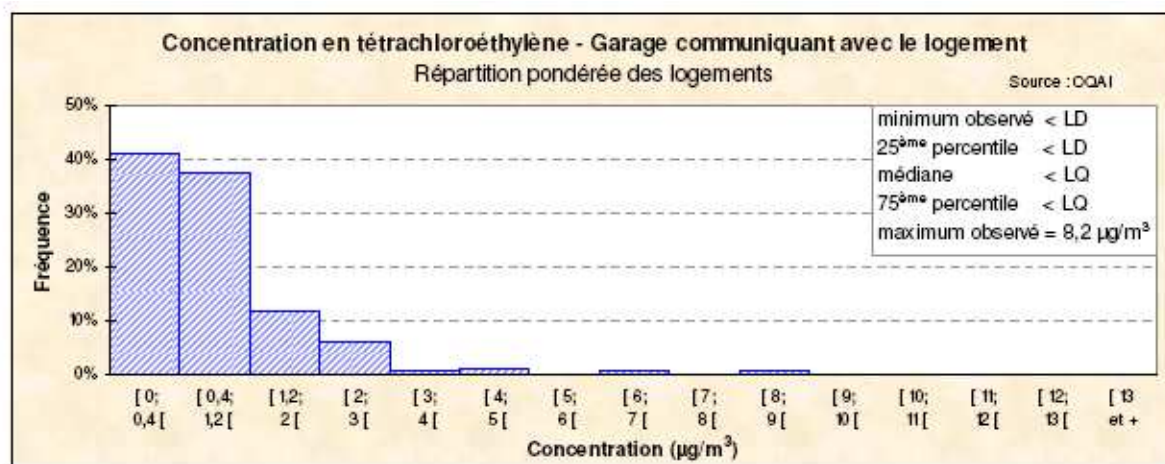
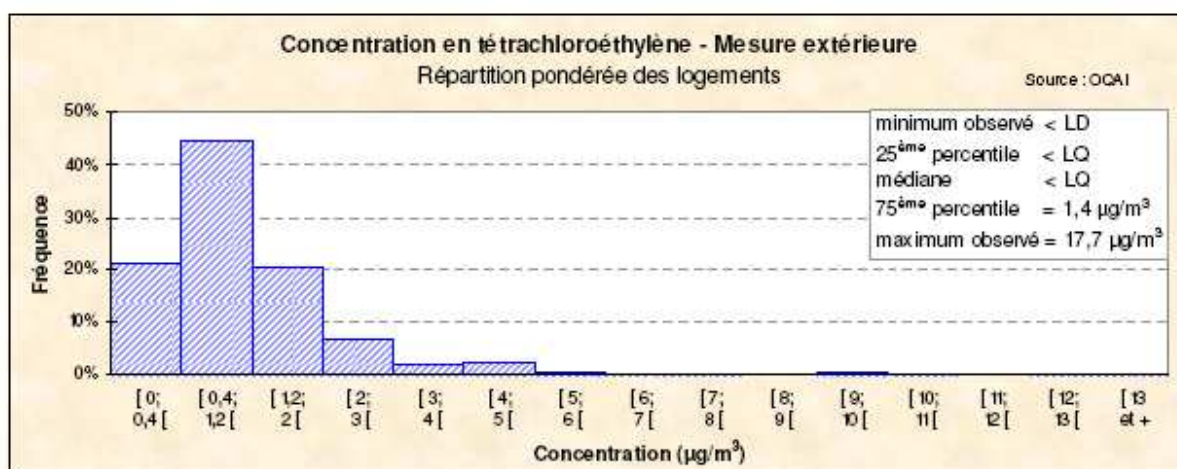
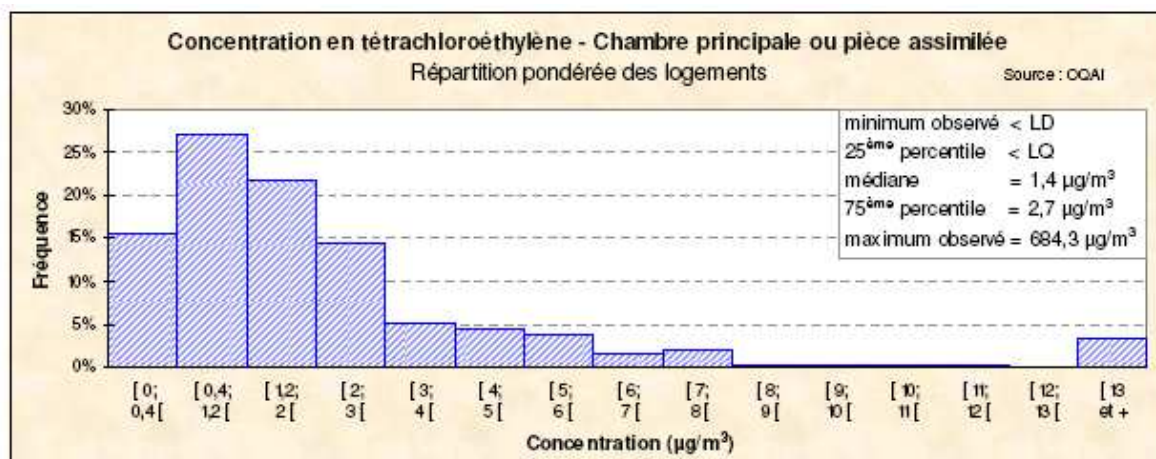
P90 90%

P95 95%

Ratio =  $C_{int} / C_{ext}$

} des logements sont situés en dessous de cette valeur





Fréquences relatives des logements en fonction de la concentration en tétrachloroéthylène ( $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ) à l'intérieur des logements (figure du haut), à l'extérieur (figure du milieu) et dans les garages communiquant avec les logements (figure du bas)

## Annexe 3 : Dispositions réglementaires applicables en France pour le tétrachloroéthylène

### 1. Classification, étiquetage

Le règlement 1272/2008 de la Commission européenne du 16 décembre 2008 met en application le système général harmonisé (SGH) en Europe. Ce règlement est appelé « règlement CLP », pour « Classification, Labelling and Packaging » (classification, étiquetage et emballage). Le règlement CLP prévoit une période de transition durant laquelle les systèmes préexistant et nouveau coexisteront. Le nouveau système sera applicable de façon obligatoire aux substances au 1er décembre 2010.

Le système préexistant est le suivant :

- Arrêté du 20 avril 1994 modifié relatif à la déclaration, la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances chimiques ;
- Directive 96/54/CE portant vingt-deuxième adaptation au progrès technique de la directive 67/548/CEE, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses :

**Classification : Carc. Cat. 3 – R40 ; Xn – R22 ; N – R50/53.**

**Phrases de risque : R 40 : effets cancérogènes suspectés, preuves insuffisantes ;**

**R 51/53 : Toxique pour les organismes aquatiques, peut entraîner des effets néfastes à long terme pour l'environnement aquatique.**

**Conseils de prudence : S 23 : Ne pas respirer les gaz/fumées/vapeurs/aérosols (terme(s) approprié(s) à indiquer par le fabricant).;**

**S 36/37 : porter un vêtement de protection et des gants appropriés ;**

**S 46 : en cas d'ingestion, consulter immédiatement un médecin et lui montrer l'emballage ou l'étiquette ;**

**S 61 : Éviter le rejet dans l'environnement. Consulter les instructions spéciales/la fiche de données de sécurité ;**

**Indications de danger : Xn ; N.**

#### Information sur le site de l'INRS concernant l'évolution de la classification :

A la suite de l'évaluation de risques au niveau européen de ce produit, une nouvelle proposition de classification a été proposée par le Royaume-Uni. Un consensus a été obtenu pour un classement des risques pour la santé humaine sur les points suivants :

- Cancérogène Catégorie 3 ; R40 ;
- Xi ; R38 : irritant pour la peau ;
- R67 : l'inhalation de vapeurs peut provoquer somnolence ou vertiges.

Concernant la toxicité sur le développement, l'opportunité d'un classement Toxique pour la reproduction de catégorie 2 ; R61 (risque pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant) ou Toxique pour la reproduction de catégorie 3 ; R63 (risque possible pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant) a été discutée. La Direction générale de l'Environnement de la Commission européenne a décidé en 2006 de poursuivre l'étude de l'évaluation des risques pour la santé humaine avant de prendre une décision quant à la classification de cette substance.

Le tétrachloroéthylène est par ailleurs inclus dans la liste des substances prioritaires de l'Union Européenne, nécessitant un contrôle européen en vue d'une réduction des risques. Le

Tétrachloroéthylène figure dans la liste des substances candidates dans le cadre de la stratégie de l'OSPAR établie en 1998 visant les substances dangereuses.

## **2. Valeurs de qualité de l'air**

Le tétrachloroéthylène ne dispose pas de valeur limite réglementaire de qualité de l'air ambiant.

Dans les atmosphères des lieux de travail, il existe une valeur moyenne d'exposition (8 heures) indicative égale à 50 ppm ou **335 mg.m<sup>-3</sup>** (INRS, 2004).

## **Annexe 4 : Méthodes de mesure du tétrachloroéthylène dans l'environnement**

Le tétrachloroéthylène peut être détecté et mesuré dans les environnements intérieurs suivant le protocole suivant :

- **norme : NF EN ISO 16017-1 ;**
- **prélèvement sur tube de charbon actif (type NIOSH ou en verre)**
- **prélèvement passif avec badge ;**
- **extraction par désorption au solvant;**
- **analyse par chromatographie en phase gazeuse, détection par ionisation de flamme.**

## Annexe 5 : Ajustement aux temps

Les ajustements temporels employés lors de la construction de valeurs de référence sont généralement issus de l'application d'une loi connue sous le nom de loi de Haber. Suite à ses recherches en 1924, Haber observa une relation constante entre la concentration (« c », en  $\text{mg}\cdot\text{m}^{-3}$ ) de gaz dans l'air et la durée d'exposition (« t », en minutes) menant à la mort d'un animal. Cette relation a été exprimée à l'aide d'une formulation mathématique simple  $c \times t = k$  (où k est un effet constant). Selon cette loi, la concentration et le temps sont considérés comme des paramètres d'influence équivalente sur la toxicité. Selon cette théorie, des produits identiques de la concentration d'une substance dans l'air par la durée d'exposition induiraient le même effet toxique. Ceci conduit à considérer que l'incidence et/ou la sévérité d'un effet dépend de l'exposition totale à une substance potentiellement toxique sans faire de distinction entre les pics d'exposition et les expositions plus étalées dans le temps.

Cependant, la loi de Haber est, en réalité, un cas particulier d'une relation plus générale :  $c^n \times t = k$  ou  $c \times t^m = k$ . Par conséquent, la loi de Haber n'est suivie que lorsque  $n = 1$  et  $m = 1$ . Selon Ten Berge *et al.* (1986), la relation  $c^n \times t = k$  (avec  $n \neq 1$ ) permet de prédire la réponse induite par un composé volatil suite à une exposition aiguë par voie respiratoire. Cette étude consistait en une réévaluation et une modélisation de données brutes relatives à la toxicité aiguë de telles molécules. Seules les études analysant des concentrations et des durées d'exposition variables ont été incluses. La modélisation mathématique utilisée est la suivante :  $Y = b_0 + b_1 \ln c + b_2 \ln t$  où c est la concentration d'exposition, t la durée d'exposition et  $b_0$ ,  $b_1$  et  $b_2$  sont des coefficients de régression. Pour chaque substance étudiée, les valeurs de  $b_0$ ,  $b_1$  et  $b_2$  ont été déterminées ainsi que celle de l'exponentielle n de la relation  $c^n \times t = k$  ( $n = b_1 / b_2$ ).

L'étude de Ten Berge *et al.* (1986) a permis la caractérisation de la relation concentration-temps-réponse et le calcul de la valeur de l'exponentielle « n » pour la mortalité du tétrachloroéthylène chez différentes espèces animales. **Cette valeur est de 2 (CI95%= 1,4-2,6)**. Il est à noter que cette valeur de « n » a été utilisée par l'OEHHA lors de la construction de sa REL aiguë afin d'extrapoler le LOAEL obtenu à partir d'une exposition de 3 heures à une exposition de 1 heure. Ces résultats impliquent que la durée a une influence moins importante que la concentration d'exposition sur cet effet toxique. Cependant, l'effet pris en compte lors de l'étude source qui a été utilisée pour dériver cette valeur est la mortalité (Rowe *et al.*, 1952). Selon ces auteurs, l'effet aigu le plus important induit par le tétrachloroéthylène chez le rat est la dépression du système nerveux central. De plus, cette valeur ne prend en compte que les effets aigus.

De plus, d'autres éléments suggèrent que les effets du tétrachloroéthylène ne suivent pas la loi de Haber simplifiée. D'une part, le taux d'absorption pulmonaire chez l'homme diminue avec la durée d'exposition, il atteint 75% de sa valeur initiale après 4 heures d'exposition chez l'homme (INRS, 2004 ; OMS 2006, INERIS, 2008). D'autre part, le métabolisme du tétrachloroéthylène est saturable chez l'homme et l'animal (ATSDR, 1997 ; Philip *et al.*, 2007) et la quantité de métabolites excrétés diminue lorsque la concentration d'exposition est augmentée chez le rat Fischer-344 et la souris B6C3F<sub>1</sub> suite à une exposition par voie respiratoire de 6 heures (Reitz *et al.* 1996 cité dans ATSDR, 1997). La voie impliquant la conjugaison au glutathion est minoritaire aux faibles doses et prend une part plus importante suite à la saturation de la voie des cytochromes p 450 (Green *et al.*, 1990, cité dans ATSDR, 1997). Cette voie étant impliquée dans le mécanisme d'action néphrotoxique, on peut présumer de l'importance de la concentration d'exposition dans l'induction de cet effet. Toutefois, dans le cadre des effets neurologiques et hépatiques, le mécanisme d'action toxique est mal connu et le tétrachloroéthylène et ses métabolites pourraient être impliqués. Dans ces cas, il est donc difficile de se prononcer sur l'influence de la concentration et la durée d'exposition sur ces effets.

Ainsi, ces éléments permettent difficilement de prédire la tendance de la relation concentration-temps-réponse.

## Notes

---



))) **afsset** .)))

agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail

253, avenue du Général Leclerc  
94701 Maisons-Alfort Cedex  
Tél. +33 1 56 29 19 30  
afsset@afsset.fr  
www.afsset.fr

ISBN 978-2-11-0985 13-2

