

**anses**

agence nationale de sécurité sanitaire  
alimentation, environnement, travail



*Connaître, évaluer, protéger*

## Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel

### Le trichloroéthylène

Avis de l'Anses  
Rapport d'expertise collective

Mai 2017

Édition scientifique





**anses**

agence nationale de sécurité sanitaire  
alimentation, environnement, travail



*Connaître, évaluer, protéger*

# Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel

## Le trichloroéthylène

Avis de l'Anses

Rapport d'expertise collective

Mai 2017

Édition scientifique



Le Directeur général

Maisons-Alfort, le 5 mai 2017

## **AVIS** **de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation,** **de l'environnement et du travail**

**relatif à la proposition de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel**

**Evaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour**

Le trichloroéthylène (TCE) (N° CAS : 79-01-6)  
Le di-n-butyl-phtalate (DnBP) (N° CAS : 84-74-2)  
Le butylbenzyl-phtalate (BBzP) (N° CAS : 85-68-7)  
Le 2-éthoxyéthanol (EGEE) (N°CAS 110-80-5)  
L'acétate de 2-éthoxyéthyle (EGEEA) (N°CAS 111-15-9)  
Le butan-1-ol (N° CAS : 71-36-3)

---

*L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.*

*L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.*

*Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part à l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.*

*Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).*

*Ses avis sont publiés sur son site internet.*

---

L'Anses a été saisie le 12 juin 2007 par la direction générale du travail (DGT) afin de mener les travaux d'expertise nécessaires à la fixation de valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) pour une vingtaine de substances dont le trichloroéthylène (TCE) (saisine n° 2007-SA-0432), le di-n-butyl-phtalate (DnBP) (saisine n° 2012-SA-0223), le butylbenzyl-phtalate (BBzP) (saisine n° 2012-SA-0224). L'agence s'est autosaisie sur le 2-éthoxyéthanol et son acétate (EGEE et EGEEA) (saisine n° 2010-SA-316).

L'Anses a également été saisie le 3 février 2012 par la DGT afin de mener les travaux d'expertise nécessaires à la fixation de valeurs limites d'exposition professionnelle pour le butan-1-ol (saisine n° 2012-SA-0083).

## 1. CONTEXTE ET OBJET DES SAISINES

- Le trichloroéthylène (TCE)

La France dispose d'une valeur moyenne d'exposition au TCE sur 8 heures indicative de 405 mg.m<sup>-3</sup> (75 ppm) et d'une valeur limite d'exposition court terme indicative de 1080 mg.m<sup>-3</sup> (200 ppm) (circulaire<sup>1</sup> de 1983).

Le comité scientifique européen chargé de mener l'expertise en matière de limites d'exposition professionnelle à des agents chimiques (SCOEL<sup>2</sup>) a recommandé en avril 2009 une VLEP sur 8 heures de 10 ppm (54,7 mg.m<sup>-3</sup>), une valeur sur 15 minutes de 30 ppm (164,1 mg.m<sup>-3</sup>) et l'attribution de la mention « peau ».

- Le di-n-butyl-phtalate (DnBP) et le butylbenzyl-phtalate (BBzP)

La France dispose actuellement d'une valeur moyenne d'exposition pour le DnBP sur 8 heures indicative de 5 mg.m<sup>-3</sup> (circulaire de 1987<sup>3</sup>). En revanche, la France ne dispose actuellement pas de valeurs limites d'exposition professionnelle VLEP (sur 8 heures ou 15 minutes) pour le BBzP.

Un rapport d'expertise du SCOEL, soumis à consultation de novembre 2013 à avril 2014, recommandait pour le DnBP une VLEP-8h de 0,05 ppm (0,58 mg.m<sup>-3</sup>) et n'attribuait pas de mention « peau ».

- Le 2-éthoxyéthanol (EGEE) et l'acétate de 2-éthoxyéthyle (EGEEA)

Lors de la consultation organisée par la Commission européenne en 2007 sur les rapports du SCOEL concernant l'EGEE et l'EGEEA, des experts du groupe de travail de l'agence en charge de la saisine «évaluation des expositions françaises aux éthers de glycol » avaient fait part de leur désaccord quant aux valeurs recommandées par le SCOEL. Pour cette raison et conformément à sa mission d'expertise sur les VLEP, l'Anses a décidé de procéder à une réévaluation des effets toxiques du 2-éthoxyéthanol et de son acétate afin que le ministère du travail puisse actualiser si nécessaire les valeurs limites indicatives européennes fixées par la directive 2009/161/UE. Dans l'attente des résultats des travaux d'expertise, les valeurs fixées dans la directive européenne ont été transposées dans le droit national notamment *via* le décret n°2012-746 du 9 mai 2012. Ainsi la France dispose actuellement d'une VLEP-8h contraignante pour l'EGEE de 8 mg.m<sup>-3</sup> (2 ppm) et d'une VLEP-8h contraignante pour l'EGEEA de 11 mg.m<sup>-3</sup> (2 ppm). Ces composés font tous deux l'objet d'une mention « peau ».

- Le butan-1-ol

La France dispose actuellement d'une valeur limite d'exposition court terme indicative pour le butan-1-ol de 150 mg.m<sup>-3</sup> (soit 50 ppm) (circulaire<sup>4</sup> de 1982).

<sup>1</sup> Circulaire du 1er décembre 1983 complétant l'annexe de la circulaire du 19 juillet 1982 relative aux valeurs admises pour les concentrations de certaines substances dangereuses dans l'atmosphère des lieux de travail

<sup>2</sup> Scientific Committee on Occupational Exposure Limits

<sup>3</sup> Circulaire du 13 mai 1987 complétant l'annexe de la circulaire du 19 juillet 1982 relative aux valeurs admises pour les concentrations de certaines substances dangereuses dans l'atmosphère des lieux de travail

<sup>4</sup> Circulaire du 19 juillet 1982 relative aux valeurs admises pour les concentrations de certaines substances dangereuses dans l'atmosphère des lieux de travail

## 2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

Les expertises ont été réalisées dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

Les expertises collectives relèvent du domaine de compétences du comité d'experts spécialisés (CES) « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » (CES-VLEP) ». L'Anses a confié les travaux d'expertise aux groupes de travail « effets sanitaires » (mandat 2010-2013), « métrologie » (mandat 2010-2013), à des rapporteurs et à des agents de l'Anses. Les travaux ont été présentés au CES-VLEP tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques.

Le présent avis se fonde pour les aspects scientifiques :

- Concernant le **trichloroéthylène** sur le rapport intitulé : « Expertise collective en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel relatif à l'évaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour le trichloroéthylène (avril 2013) ». Le CES-VLEP (mandat 2010-2013) a adopté la synthèse et les conclusions de l'expertise collective le 12 janvier 2012. Le rapport et la note d'expertise collective ont fait l'objet d'une consultation publique du 18/10/2012 au 20/12/2012. Les personnes ou organismes ayant contribué à la consultation publique sont listés en annexe du rapport d'expertise collective. Les commentaires reçus ont été examinés et discutés par le CES-VLEP (mandat 2010-2013) qui a adopté la version finalisée le 4 avril 2013.
- Concernant le **di-n-butyl-phtalate** sur le rapport intitulé : « Expertise collective en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel relatif à l'évaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour le di-n-butyl-phtalate (décembre 2015) ». Le rapport ainsi que la synthèse et les conclusions de l'expertise collective ont été adoptées par le CES-VLEP (mandat 2010 - 2013) le 10 octobre 2013. Ce rapport et les conclusions ont fait l'objet d'une consultation publique du 27/08/2014 au 28/10/2014. Aucun commentaire n'a été reçu lors de la consultation. Le rapport ainsi que la note d'expertise collective ont été adoptés par le CES-VLEP (mandat 2014-2017) lors de la séance du 14 décembre 2015.
- Concernant le **butylbenzyl-phtalate** sur le rapport intitulé : « Expertise collective en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel relatif à l'évaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour le butylbenzyl-phtalate (mars 2016) ». Le rapport ainsi que la synthèse et les conclusions de l'expertise collective ont été adoptés par le CES-VLEP (mandat 2014 - 2017) le 13 mai 2014. Ce rapport et les conclusions ont fait l'objet d'une consultation publique du 12/03/2015 au 12/05/2015. Les personnes ou organismes ayant contribué à la consultation publique sont listés en annexe du rapport d'expertise collective. Les commentaires reçus ont été examinés et discutés par le CES-VLEP qui a adopté la version finalisée le 7 mars 2016.
- Concernant le **2-éthoxyéthanol et l'acétate de 2-éthoxyéthyle** sur le rapport intitulé : « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel relatif à l'évaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour le 2-éthoxyéthanol et l'acétate de 2-éthoxyéthyle (avril 2013) ». Le rapport ainsi que la synthèse et les conclusions de l'expertise collective ont été adoptés par le CES-VLEP (mandat 2010 - 2013) le 9 septembre 2011. Le rapport a fait l'objet d'une consultation publique du 18/10/2012 au 20/12/2012. Aucun commentaire n'a été reçu lors de la consultation. Le CES-VLEP (mandat 2010-2013) a finalement adopté la version finalisée le 4 avril 2013.

- Concernant le **butan-1-ol** sur le rapport intitulé : « Expertise collective en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel relatif à l'évaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour le butan-1-ol (octobre 2015) ». Le rapport ainsi que la synthèse et les conclusions de l'expertise collective ont été adoptés par le CES-VLEP (mandat 2014-2017) le 4 juillet 2014. Ce rapport et les conclusions ont fait l'objet d'une consultation publique du 11/05/2015 au 13/07/2015. Les personnes ou organismes ayant contribué à la consultation publique sont listés en annexe du rapport d'expertise collective. Le commentaire reçu a été examiné et discuté par le CES-VLEP qui a adopté la version finalisée le 12 octobre 2015.

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet de l'Anses ([www.anses.fr](http://www.anses.fr)).

### **3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES**

Pour chaque substance objet du présent avis, les tableaux n°1 et 2 reprennent de façon synthétique les recommandations du CES VLEP en matière de VLEP, élaborées conformément à son guide méthodologique<sup>5</sup>, à savoir :

- les VLEP recommandées sur une durée de 8 heures (VLEP-8h) ; il s'agit de la limite de la moyenne, pondérée en fonction du temps, de la concentration atmosphérique d'un agent chimique dans la zone de respiration d'un travailleur au cours d'un poste de travail 8 heures. Dans l'état actuel des connaissances scientifiques (en toxicologie, médecine, épidémiologie, etc.), la VLEP-8h est censée protéger d'effets sur la santé, à moyen et long termes, les travailleurs exposés à l'agent chimique considéré régulièrement et ce, pendant la durée d'une vie de travail ;
- les VLEP recommandées sur une durée de 15 minutes (VLCT-15 min) ; il s'agit de la limite de la moyenne, pondérée en fonction du temps, de la concentration atmosphérique d'un agent chimique dans la zone de respiration d'un travailleur sur une période de référence de 15 minutes pendant le pic d'exposition quelle que soit sa durée. Elle vise à protéger les travailleurs des effets néfastes sur la santé (effets toxiques immédiats ou à court terme, tels que des phénomènes d'irritation), dus à des pics d'exposition ;
- l'attribution éventuelle d'une mention « peau » lorsqu'une pénétration cutanée significative a été identifiée. Cette mention indique la nécessité de prendre en compte la voie d'exposition cutanée dans l'évaluation de l'exposition et, le cas échéant, de mettre en œuvre des mesures de prévention appropriées (telles que le port de gants de protection). En effet, la pénétration cutanée des substances n'est pas prise en compte pour la détermination des niveaux de valeurs limites atmosphériques et peut donc potentiellement entraîner des effets sanitaires indépendamment du respect de ces dernières ;

<sup>5</sup> Pour plus de détails se reporter au document de référence pour la construction et la mesure de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel. Maisons-Alfort: Anses; 2014. 122 p.

- l'attribution éventuelle d'une mention « ototoxique » signalant un risque d'atteinte auditive en cas de co-exposition au bruit et à la substance en dessous des limites d'exposition recommandées afin que les préventeurs mettent en place des mesures appropriées (collective, individuelle et médicale).

**Avis de l'Anses**

**Saisines n° 2007-SA-0432, 2012-SA-223, 2012-SA-0224, 2010-SA-0316, 2012-SA-0083**

**Éléments de proposition pour fixer des VLEP**

**- Tableau n°1 : Tableau de synthèse relatif aux recommandations de VLEP-8h**

	<b>Trichloroéthylène</b>	<b>DnBP</b>	<b>BBzP</b>	<b>EGEE / EGEEA</b>	<b>Butan-1-ol</b>
VLEP-8h	VLEP-8h pragmatique <sup>6</sup> de 40 mg.m <sup>-3</sup> (soit 7 ppm)	2 mg.m <sup>-3</sup>	13 mg.m <sup>-3</sup>	1 ppm (soit 3,75 mg.m <sup>-3</sup> pour l'EGEE et 5,49 mg.m <sup>-3</sup> pour l'EGEEA)	Aucune <sup>7</sup>
Etude-clé Effet critique	Maltoni et al. (1988) <sup>8</sup> , néphrotoxicité	Lehmann et al. (2004) <sup>9</sup> , diminution de la concentration de testostérone testiculaire chez le fœtus suite à une exposition <i>in utero</i>	NTP (1997) <sup>10</sup> , altération des organes reproducteurs et de la fertilité	Barbee et al. 1984 <sup>11</sup> , hématotoxicité	-
Point de départ	NOAEC <sub>ADJ</sub> de 87,5 ppm (après ajustement temporel du NOAEC de 100 ppm retenu à partir de l'étude animale par inhalation) ;	NOAEL <sub>HEC inhalé</sub> de 17,6 mg.m <sup>-3</sup> (calculé après ajustement allométrique et extrapolation voie à voie à partir du NOAEL de 10 mg.kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup> identifié pour une administration par voie orale chez le rat dans l'étude)	NOAEL <sub>HEC inhalé</sub> de 352,6 mg.m <sup>-3</sup> (calculé après ajustement allométrique et extrapolation voie à voie à partir du NOAEL identifié de 200 mg.kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup> pour une administration par voie orale chez le rat dans l'étude)	NOAEL de 100 ppm (étude subchronique chez des lapins par inhalation)	-
Facteurs d'ajustement	FA = FA <sub>A</sub> * FA <sub>H</sub> = 2.5 * 5 (variabilités inter et intra- espèces)	FA = FA <sub>A</sub> * FA <sub>H</sub> = 3 * 3 (variabilités inter et intra- espèces)	FA = FA <sub>A</sub> * FA <sub>H</sub> * FA <sub>S</sub> = 3 * 3 * 3 (variabilités inter et intra- espèces, transposition)	FA = FA <sub>A</sub> * FA <sub>H</sub> * FA <sub>S</sub> = 3*10*3 (variabilités inter et intra- espèces, transposition)	-

<sup>6</sup> La VLEP-8h pragmatique recommandée n'a pas pour objectif de protéger des effets cancérigènes du TCE qui est considéré dans l'expertise comme un cancérigène sans seuil d'effet mais constitue un outil pour limiter les niveaux d'exposition sur les lieux de travail.

<sup>7</sup> Pas de recommandation de VLEP-8h en l'absence d'effet systémique spécifique constaté à moyen ou long terme à partir des données disponibles

<sup>8</sup> Maltoni C, Lefemine G, Cotti G, et al. (1988). Long-term carcinogenicity bioassays on trichloroethylene administered by inhalation to Sprague-Dawley rats and Swiss mice and B3C6F1 mice. Annals of the New York Academy of Sciences, 534: 316–342.

<sup>9</sup> Lehmann KP, Phillips S, Sar M, Foster PM, Gaido KW (2004). Dose-dependent alterations in gene expression and testosterone synthesis in the fetal testes of male rats exposed to di (n-butyl) phthalate. Toxicol Sci.;81(1):60-8. Epub 2004 May 12.

<sup>10</sup> NTP. 1997. Toxicology and carcinogenesis studies of butyl benzyl phthalate in F344/N rats (feed studies). Report No. 458, NIH publication No. 97-3374. (National Toxicology Program, USA) 195p.

<sup>11</sup> Barbee SJ, Terrill JB, DeSousa DJ, Conaway CC (1984): Subchronic inhalation toxicology of ethylene glycol monoethyl ether in the rat and rabbit. Environmental Health Perspectives 57: 157-163.

**Avis de l'Anses**

**Saisines n° 2007-SA-0432, 2012-SA-223, 2012-SA-0224, 2010-SA-0316, 2012-SA-0083**

	<b>Trichloroéthylène</b>	<b>DnBP</b>	<b>BBzP</b>	<b>EGEE / EGEEA</b>	<b>Butan-1-ol</b>
			subchronique à chronique)	subchronique à chronique)	

- **Tableau n°2 : Tableau de synthèse relatif aux recommandations de VLCT-15min et des mentions à attribuer**

	<b>Trichloroéthylène</b>	<b>DnBP</b>	<b>BBzP</b>	<b>EGEE / EGEEA</b>	<b>Butan-1-ol</b>
VLCT-15 min	Recommandation de ne pas dépasser sur 15 minutes la concentration correspondant à 5 fois celle de la VLEP-8h <sup>12</sup> soit une VLCT-15 min pragmatique de 200 mg.m <sup>-3</sup> (environ 35 ppm)	Recommandation de ne pas dépasser sur 15 minutes la concentration correspondant à 5 fois celle de la VLEP-8h soit une VLCT-15 min pragmatique de 10 mg.m <sup>-3</sup>	Recommandation de ne pas dépasser sur 15 minutes la concentration correspondant à 5 fois celle de la VLEP-8h soit une VLCT-15 min pragmatique de 65 mg.m <sup>-3</sup>	Recommandation de ne pas dépasser sur 15 minutes la concentration correspondant à 5 fois celle de la VLEP-8h soit une valeur pragmatique de 5 ppm (18,75 mg.m <sup>-3</sup> pour l'EGEE et 27,45 m.m <sup>-3</sup> pour l'EGEEA)	100 mg.m <sup>-3</sup>
Etude-clé / Effet critique	-	-	-	-	Sterner et al. (1949) <sup>13</sup> , irritation oculaire
Point de départ	-	-	-	-	LOAEL de 100 ppm (soit 303 mg.m <sup>-3</sup> )
Facteurs d'ajustement	-	-	-	-	FA <sub>L</sub> = 3 (passage d'un LOAEL à un NOAEL)
Mention « peau »	Oui	Non	Oui	Oui	Non
Mention « ototoxique »	Non <sup>14</sup>	_*	_*	_*	Non

<sup>12</sup> Pour plus de détails, se reporter au rapport d'expertise collective en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel de décembre 2008, portant sur les recommandations relatives aux valeurs limites d'exposition professionnelle en vue de limiter l'importance et le nombre de pics d'exposition dans une journée de travail (partie 1).

<sup>13</sup> Sterner, J. H., Crouch, H. C., Brockmyre, H. F., Cusack, M. (1949). A ten year study of butyl alcohol exposure. Am Ind Hyg Assoc 10, 53-59.

<sup>14</sup> Pour plus de détails, se reporter au « rapport d'expertise collective en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel » relatif à l'application aux substances déjà expertisées par le CES VLEP du document méthodologique pour prévenir des effets de la coexposition professionnelle au bruit et aux substances chimiques de juillet 2013

**Avis de l'Anses**  
**Saisines n° 2007-SA-0432, 2012-SA-223, 2012-SA-0224, 2010-SA-0316, 2012-SA-0083**

-\* le DnBP, le BBzP, l'EGEE et l'EGEEA n'ont pas fait l'objet d'une évaluation spécifique par le CES-VLEP quant à la nécessité d'attribuer une mention « ototoxique » ; cependant dans la mesure où les données de la littérature ne mettent pas en évidence d'ototoxicité pour ces substances, l'attribution de la mention « ototoxique » ne s'avère a priori pas pertinente.

Le tableau n°3 présente de façon synthétique les méthodes recommandées pour la mesure des expositions dans l'air des lieux de travail.

En effet, le CES-VLEP évalue les méthodes de référence applicables pour la mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail. La qualité de ces méthodes et leur applicabilité à la mesure des expositions aux fins de comparaison à une VLEP ont été évaluées notamment sur leur conformité aux exigences de performance de la NF EN 482<sup>15</sup> et de leur niveau de validation. Suite à cette évaluation, les méthodes peuvent être classées en différentes catégories :

- catégorie 1A : méthode permettant la mesure d'une VLEP contraignante. La méthode est reconnue et validée (l'ensemble des critères de performance de la NF-EN 482 sont satisfaits) ;
- catégorie 1B : méthode permettant la mesure d'une VLEP contraignante sous conditions de préciser quelques points de la méthode (une grande majorité des critères de performance de la NF-EN 482 sont satisfaits) ;
- catégorie 2 : méthode permettant la mesure d'une VLEP indicative. Il manque des données pour que la méthode puisse être validée ;
- catégorie 3 : la méthode n'est pas recommandée et ne doit pas être utilisée à des fins de comparaison aux VLEP.

Il est à noter que l'évaluation des méthodes de mesure pour le trichloroéthylène, le 2-éthoxyéthanol et son acétate a été effectuée selon le document de référence du CES-VLEP en vigueur en 2010-2013. Les méthodes étaient classées, en fonction de leur conformité à la norme NF EN 482, selon deux catégories :

- la catégorie 1 pour les méthodes validées : la majorité des critères de validation était satisfaite (étendue de mesure, incertitudes, sensibilité, conservation des prélèvements...)
- la catégorie 2 pour les méthodes indicatives : des critères majeurs de validation n'étaient pas précisés dans les protocoles ou pas suffisamment explicités.

Ces trois tableaux s'appuient sur les rapports d'expertise collective spécifiques à chaque substance (répertoriés en section 2 de l'avis) qui détaillent le profil toxicologique de la substance, les méthodes de construction des valeurs recommandées, l'évaluation de la pertinence des mentions « peau » et « ototoxique » ainsi que l'évaluation des méthodes de mesure recommandées.

---

<sup>15</sup> NF EN 482 : Exposition sur les lieux de travail – Exigences générales concernant les performances des procédures de mesure des agents chimiques.

**Éléments de proposition pour fixer une méthode de mesure**

**Tableau n°3 : Tableau de synthèse des méthodes de mesure recommandées dans l'air des lieux de travail**

Substance concernée	Méthode	Protocoles similaires	Catégorie		
			pour contrôle technique réglementaire de la		pour le suivi des expositions court terme
			VLEP-8h	VLCT-15min <sup>16</sup>	
Trichloroéthylène	Méthode 1 : Prélèvement actif sur tube de charbon actif – désorption CS <sub>2</sub> – analyse par GC/FID	INRS MétroPol 029 : 2009 -NIOSH 1022: 1994 - OSHA 1001: 1999 -MTA/MA-013/R87 : 1987 - MTA/MA-045/A00 : 2000 -BGI 505-65 : 2005 -BGIA 6600 : 2000 MDHS 96 <sup>(17)</sup> :2000 -AFNOR NF ISO 16200 -1 : 2001 <sup>(17)</sup> -AFNOR NF X 43-267 : 2004 <sup>(17)</sup>	1		
DnBP	Méthode 2 : prélèvement actif sur tube OVS – désorption toluène – analyse par GC/FID	OSHA 104 : 1994	1 B <u>Si présence uniquement phase gazeuse</u>		
	Méthode 5 : prélèvement actif sur une membrane en acétate de cellulose suivie d'un tube de gel de silice – désorption méthanol – analyse par HPLC/UV	IFA 8387 : 2009 - DFG méthode 2 : 2006	2	1 B	
	<u>Si présence d'une phase mixte (aérosol + gaz) ou aérosol</u>				
	Méthode 3 : Prélèvement sur membrane en ester de cellulose - Désorption dans CS <sub>2</sub> - Analyse par GC/FID	NIOSH NMAM 5020	3 (méthode non recommandée)	1B	
<u>Si présence phase aérosol uniquement</u>					

<sup>16</sup> Les critères de validation et de performance pour les méthodes destinées au suivi des VLCT sont définis par la norme NF EN 482 sur un intervalle de 0,5 à 2 fois la VLCT. La réglementation française impose, dans le cas de contrôle technique de la valeur limite, que la méthode de mesure permette de mesurer le dixième de la VLCT-15min (Arrêté du 15 décembre 2009 relatif aux contrôles techniques des valeurs limites d'exposition professionnelle sur les lieux de travail et aux conditions d'accréditation des organismes chargés des contrôles, publié au JO du 17 décembre 2009). De ce fait, lorsque la méthode ne permet pas de mesurer le dixième de la VLCT-15min, celle-ci ne peut pas être classée en catégorie 1A ni 1B à des fins de contrôle réglementaire de la VLCT-15min. Par contre, elle pourrait être classée en catégorie 1A ou 1B uniquement à des fins d'évaluation de l'exposition professionnelle.

<sup>17</sup> Ces protocoles sont destinés au prélèvement et dosage de la plupart des composés organiques volatils, et définissent des exigences générales à satisfaire pour valider la méthode de prélèvement et d'analyse. Les protocoles MDHS 96, NF ISO 16200-1 et AFNOR NF X 43-267 renvoient au protocole NIOSH 1022 pour le prélèvement et l'analyse du trichloroéthylène.

**Avis de l'Anses**  
**Saisines n° 2007-SA-0432, 2012-SA-223, 2012-SA-0224, 2010-SA-0316, 2012-SA-0083**

Substance concernée	Méthode	Protocoles similaires	Catégorie		
			pour contrôle technique réglementaire de la		pour le suivi des expositions court terme
			VLEP-8h	VLCT-15min <sup>16</sup>	
<b>BBzP</b>	Aucune méthode de mesure n'est recommandée : les deux méthodes de mesures recensées ont été classées en catégorie 3				
<b>EGEE / EGEEA</b>	Méthode 1 : Prélèvement actif sur tube de charbon actif- désorption solvant – analyse par GC/FID	OSHA 79 : 1990 - OSHA 53 : 1985 - NIOSH 1403, issue 3 : 2003 - INRS MetroPol 022/V01 : 2009 - INSHT MTA/MA-017/A89 : 1989 <i>MDHS 96 : 2000<sup>18</sup> - Afnor NF X 43-267 : 2004<sup>18</sup> - Afnor NF ISO 16200-1 : 2001<sup>(18)</sup></i>	1		
<b>Butan-1-ol</b>	Méthode 3 : Prélèvement actif sur tube charbon actif - Désorption isopropanol/CS <sub>2</sub> - Analyse GC/FID	NIOSH 1401 (1984, rév. 1994), NIOSH 1405 (2003), IRSST90-1 (1988), OSHA 7 (2000), MDHS 96 (2000), ISO 16200-1 (2001)	-	1 B	
	Méthode 4 : Prélèvement actif sur tube charbon actif - Désorption isobutanol/CS <sub>2</sub> - Analyse GC/FID	MTA/MA-016/A89 (1989)	-	1 B	
	Méthode 5 : Prélèvement actif sur tube charbon actif - Désorption dichlorométhane/CS <sub>2</sub> - Analyse GC/FID	MétoPol 077/V01.02 (2013)	-	1 B	

<sup>18</sup> Ces protocoles sont destinés au prélèvement et dosage de la plupart des composés organiques volatils. Le protocole MDHS 96, la norme Afnor NF X 43-267 et la norme NF ISO 16200-1 renvoient au protocole NIOSH 1403 pour la mise en œuvre de la méthode et les données de validation.

#### 4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

Conformément aux conclusions de son Comité d'Experts Spécialisés (CES) « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel », l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) recommande pour :

- **le trichloroéthylène (TCE)**

- la fixation d'une VLEP-8h pragmatique de  $40 \text{ mg.m}^{-3}$  (soit 7 ppm) ; La VLEP-8h pragmatique recommandée n'a pas pour objectif de protéger des effets cancérogènes du TCE mais constitue un outil pour limiter les niveaux d'exposition sur les lieux de travail.
- de ne pas dépasser sur 15 minutes la concentration correspondant à 5 fois celle de la VLEP-8h soit une VLCT-15 min pragmatique de  $200 \text{ mg.m}^{-3}$  (environ 35 ppm) ;
- d'attribuer la mention « peau » ;
- la méthode de mesure, classée en catégorie 1 pour les VLEP recommandées, consistant à effectuer un prélèvement par pompage sur tube de charbon actif, une désorption par le disulfure de carbone puis une analyse par chromatographie gazeuse avec détection par ionisation de flamme (GC/FID) ;

- **le di-n-butyl-phtalate (DnBP)**

- la fixation d'une VLEP-8h de  $2 \text{ mg.m}^{-3}$  ;
- de ne pas dépasser sur 15 minutes la concentration correspondant à 5 fois celle de la VLEP-8h soit une VLCT-15 min pragmatique de  $10 \text{ mg.m}^{-3}$  ;
- trois méthodes de mesure selon la forme physique sous laquelle se trouve le DnBP et selon le type de VLEP à contrôler :
  - lorsque le DnBP est présent sous la seule forme gazeuse : la méthode consistant à effectuer un prélèvement actif sur tube OVS, suivi d'une désorption dans le toluène puis d'une analyse par GC/FID. Cette méthode est partiellement validée et classée en catégorie 1B pour le contrôle technique de la VLEP-8h et de la VLCT-15min pragmatique.
  - lorsque le DnBP est présent sous forme d'une phase mixte ou d'un aérosol seul : la méthode consistant à effectuer un prélèvement actif sur une membrane en acétate de cellulose suivie d'un tube de gel de silice, suivi d'une désorption dans le méthanol puis d'une analyse par HPLC/UV. Cette méthode est indicative et classée en catégorie 2 pour la VLEP-8h et partiellement validée et classée en catégorie 1B pour la VLCT-15min pragmatique.
  - lorsque le DnBP est présent sous forme d'un aérosol seul : la méthode consistant à effectuer un prélèvement sur membrane en ester de cellulose, suivi d'une désorption dans le disulfure de carbone puis une analyse par GC/FID. Cette méthode est partiellement validée et classée en catégorie 1B uniquement pour le suivi des expositions court terme. Elle n'est pas recommandée pour le suivi de la VLEP-8h ni de la VLCT-15min pragmatique.

- **le butylbenzyl-phthalate (BBzP)**

- la fixation d'une VLEP-8h de 13 mg.m<sup>-3</sup> ;
- de ne pas dépasser sur 15 minutes la concentration correspondant à 5 fois celle de la VLEP-8h soit une VLCT-15 min pragmatique de 65 mg.m<sup>-3</sup> ;
- d'attribuer la mention « peau » ;
- aucune méthode de mesure ;

- **le 2-éthoxyéthyle (EGEE) et l'acétate de 2-éthoxyéthyle (EGEEA)**

- la fixation d'une VLEP-8h de 1 ppm (soit 3,75 mg.m<sup>-3</sup> pour l'EGEE et 5,49 mg.m<sup>-3</sup> pour l'EGEEA) ;
- de ne pas dépasser sur 15 minutes la concentration correspondant à 5 fois celle de la VLEP-8h soit une VLCT-15 min pragmatique de 5 ppm (18,75 mg.m<sup>-3</sup> pour l'EGEE et 27,45 mg.m<sup>-3</sup> pour l'EGEEA) ;
- d'attribuer d'une mention « peau » ;
- la méthode de mesure consistant à effectuer un prélèvement par pompage sur tube de charbon actif, suivi d'une désorption solvant puis d'une analyse par GC/FID. Cette méthode est classée en catégorie 1 pour les VLEP recommandées ;

- **le butan-1-ol**

- la fixation d'une VLCT-15min de 100 mg.m<sup>-3</sup> ;
- trois méthodes de mesure classées en catégorie 1B pour la VLCT-15 min recommandée (à la fois pour le suivi technique réglementaire et le suivi des expositions) consistant à effectuer un prélèvement actif sur tube charbon actif, suivi d'une désorption soit isopropanol/disulfure de carbone soit isobutanol/disulfure de carbone soit encore dichlorométhane/disulfure de carbone, puis d'une analyse GC/FID.

Par ailleurs, l'Anses tient à rappeler que :

- la substitution des substances cancérigènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction par des substances ou des procédés moins nocifs est une démarche prioritaire pour la prévention du risque chimique sur les lieux de travail en France; cette démarche prioritaire de substitution doit donc être appliquée au trichloroéthylène<sup>19</sup>, au di-n-butyl-phthalate, au butylbenzyl-phthalate, au 2-éthoxyéthanol et à l'acétate de 2-éthoxyéthyle<sup>20,21</sup>;

<sup>19</sup> Le trichloroéthylène est classé cancérigène de catégorie 1B (Carc.1B ; H350 – peut provoquer le cancer) selon le règlement (CE) N°1272/2008 du parlement européen et du conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges et cancérigène de catégorie 1 (cancérigène pour l'Homme) par le Centre International de Recherche sur le Cancer.

<sup>20</sup> Ces 4 substances sont classées toxiques pour la reproduction de catégorie 1B (Repr. 1B ; H360 – peut nuire à la fertilité ou au fœtus) selon le règlement (CE) N°1272/2008 du parlement européen et du conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges. Le DnBP et le BBzP sont également classés en tant que potentiel perturbateurs endocriniens de catégorie 1 (cf rapport du BKH de 2002, [http://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/strategy/substances\\_en.htm](http://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/strategy/substances_en.htm) et du DHI de 2007, [http://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/pdf/final\\_report\\_2007.pdf](http://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/pdf/final_report_2007.pdf) ).

<sup>21</sup> Il est à noter la présence sur le site « substitution-cmr » de l'Anses d'exemples de substitution pour les substances concernées par cet avis ; l'Anses rappelle qu'elle ne réalise aucune évaluation des risques des substituts identifiés sur le site. Ces exemples de substitution ne doivent pas être lus comme des modèles de substitution directs par les substances citées mais uniquement comme une incitation à engager une démarche de substitution.

- lorsque la substitution est impossible, l'exposition doit être réduite à un niveau aussi bas que techniquement possible ;
- Les femmes enceintes ou allaitantes ne doivent pas être affectées ou maintenues à un poste de travail exposant à des agents toxiques pour la reproduction ;
- Les travailleurs doivent être formés à la sécurité et informés des risques pour la santé et la sécurité des agents chimiques dangereux se trouvant sur leur lieu de travail et plus spécifiquement des effets des substances toxiques pour la reproduction notamment afin de sensibiliser les femmes quant à la nécessité de déclarer le plus précocement possible leur état de grossesse.

Enfin l'Anses recommande de poursuivre ces travaux d'expertise par le développement de valeurs biologiques pouvant être utilisées dans le cadre de la surveillance biologique des expositions en milieu professionnel pour le trichloroéthylène, le di-n-butyl-phtalate, le butylbenzyl-phtalate, le 2-éthoxyéthanol et l'acétate de 2-éthoxyéthyle. Ces valeurs viendraient ainsi compléter le dispositif réglementaire français de prévention du risque chimique sur les lieux de travail.

**Dr Roger GENET**

#### **MOTS-CLÉS**

VLEP, valeurs limites, niveaux d'exposition, milieu professionnel, agents chimiques, expertise, effets sur la santé, métrologie, méthodes de mesure, lieu de travail, trichloroéthylène, 2-éthoxyéthanol, acétate de 2-éthoxyéthyle, di-n-butyl-phtalate, butylbenzyl-phtalate, butan-1-ol.

OEL, limit values, exposure levels, occupational, chemicals, expertise, health effects, metrology, measurement methods, workplace, trichloroethylene, 2-ethoxyethanol, 2-ethoxyethyl acetate, di-n-butyl phthalate, butylbenzyl phthalate, butan-1-ol.

**ANNEXE**

**Eléments d'information complémentaires  
pouvant être utiles aux gestionnaires des risques**

• **pour le trichloroéthylène (TCE)**

Usages et expositions professionnelles

Le TCE est employé essentiellement comme solvant (dégraissage des pièces métalliques, formulation d'adhésifs, de peintures, de vernis, d'encres, de colles...) et comme intermédiaire réactionnel<sup>22</sup>. Les autres usages renseignés concernent l'utilisation comme solvant pour le nettoyage à sec des textiles, la tannerie et l'industrie pharmaceutique. En 2003, 67% du TCE étaient utilisés comme produit intermédiaire.

Le TCE est produit ou importé en Europe entre 10 000 et 100 000 tonnes par an, essentiellement pour un usage intermédiaire de synthèse (d'après les informations disséminées sur le site de l'ECHA<sup>23</sup>). D'après le site Internet du Ministère de l'économie des finances et de l'industrie, de 2004 à 2006, au niveau mondial, les exportations françaises de trichloroéthylène sont passées de 10 724 tonnes à 2 512 tonnes alors que les importations se sont stabilisées autour de 7 000 tonnes<sup>23</sup>.

En France, selon les résultats de l'enquête Surveillance Médicale des Expositions aux Risques Professionnels (Sumer) de 2010, il semble que le nombre de salariés exposés au TCE ait été divisé par 3 entre 2003 et 2010, passant de 153 600 à 59 100, grâce à l'utilisation de produits de substitution tels que les produits lessiviels comme dégraissants<sup>24</sup>.

Le TCE est inscrit à l'annexe XIV du règlement REACH n° 1907/2006/CE (entrée n°15), ce qui signifie que toute utilisation sur le marché européen est sujette à une demande préalable d'autorisation auprès de l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA).

Dix-neuf demandes d'autorisation ont été déposées. A défaut d'autorisation accordée, toute utilisation de la substance est interdite depuis le 21 avril 2016 sauf exemptions définies par le règlement REACH<sup>25</sup> (tel que l'usage comme intermédiaire de synthèse isolé). L'usage du TCE en tant que solvant est ainsi strictement encadré par la procédure d'autorisation depuis avril 2016.

Les détenteurs d'une autorisation doivent satisfaire aux exigences de la décision et indiquer le numéro d'autorisation sur l'étiquette avant de mettre la substance (ou le mélange contenant la substance) sur le marché. Les utilisateurs en aval d'une substance autorisée doivent également se conformer à la décision et notifier à l'ECHA l'utilisation de la substance dans un délai de trois mois suivant la première livraison de la substance.

<sup>22</sup> INERIS, 2007. Données technico-économiques sur les substances chimiques en France : TRICHLOROETHYLENE, 33p. (<http://rsde.ineris.fr/>).

<sup>23</sup> <https://echa.europa.eu/fr/brief-profile/-/briefprofile/100.001.062>, consulté le 30 mars 2017

<sup>24</sup> Léonard M. Les expositions aux produits chimiques cancérigènes en 2010. Références en Santé au Travail n° 135. Septembre 2013.

<sup>25</sup> Voir articles 2 et 56 du règlement REACH

- **pour le di-n-butyl-phtalate (DnBP) et pour le benzylbutyl-phtalate (BBzP)**

#### Usages et expositions professionnelles du di-n-butyl-phtalate (DnBP)

La production et/ou importation du DnBP est comprise entre 1 000 et 10 000 tonnes par an dans l'Union européenne et sert notamment à la fabrication de produits chimiques de laboratoire, d'explosifs, de polymères pour la fabrication de matériaux plastiques, de produits de nettoyage lors de la fabrication de produits métalliques et en caoutchouc ainsi qu'en tant qu'intermédiaire de synthèse<sup>26</sup>.

Les données récentes montrent toutefois que la production de DnBP en Europe est en constante diminution depuis 1994. En 2008, la production de DnBP ne représentait que 1% de la production totale de phtalates en Europe de l'Ouest, qui s'élève à un million de tonnes par an d'après le site de l'ECPI (European Council for Plasticisers and Intermediates) (European Council for Plasticisers and Intermediates 2013). Au total, 42 secteurs d'activités ont été recensés comme étant potentiellement concernés par le DnBP en France. L'utilisation la plus importante du DnBP est en tant que plastifiant dans les résines et les polymères tels que l'acétate de polyvinyle (PVA)<sup>27</sup>. Le DnBP est également utilisé comme plastifiant dans les encres d'impression pour l'industrie du papier, les adhésifs, comme plastifiant et/ou solvant dans les mastics, les enduits, les peintures à la nitrocellulose (notamment dans l'automobile et pour les meubles), les revêtements et les fibres de verre<sup>28</sup>.

Il n'existe pas de données précises en France concernant le nombre de travailleurs exposés au DnBP. L'enquête Surveillance médicale des expositions aux risques professionnels (Sumer) de 2010, rapporte un nombre de salariés exposés aux phtalates en général. Selon les résultats de cette enquête, 58 100 salariés déclarent être exposés aux phtalates soit 0,3% de l'effectif total ayant répondu au questionnaire dont 16 900 salariés déclarant être exposés plus de 20 heures par semaine<sup>29</sup>.

#### Usages et expositions professionnelles du benzylbutyl-phtalate (BBzP)

La production et/ou importation du BBzP est comprise entre 1 000 et 10 000 tonnes par an en Europe et sert notamment à la production d'adhésifs, de produits d'étanchéité et de revêtements<sup>30</sup>.

Le BBzP est principalement utilisé comme agent de plastification dans la fabrication de colles, vernis, peintures, mastics, encres. En Europe, 90% de l'utilisation concerne la production de PVC et certains polymères (revêtements de sol, emballages alimentaires, peintures plastiques...)<sup>31</sup>.

<sup>26</sup> Agence Européenne des Produits Chimiques (ECHA). Site de dissémination des données d'enregistrement, <https://www.echa.europa.eu/web/guest/brief-profile/-/briefprofile/100.001.416>, consulté le 30 mars 2017

<sup>27</sup> ANSES. "Connaissances Relatives à la Réglementation, à l'identification, aux propriétés chimiques, à la production et aux usages des composés de la famille des Phtalates (Tome 1)," Mars 2015. <https://www.anses.fr/fr/system/files/SUBCHIM2009sa0331Ra-104.pdf>

<sup>28</sup> Commission européenne (CE) Joint Research Centre - Institute for Health and Consumers Protection European Chemicals Bureau (ECB). (2003) European Union Risk Assessment Report: Dibutyl phtalate. Volume 29. (Luxembourg : Office for official publications of the European Communities L - 2985). <https://echa.europa.eu/documents/10162/04f79b21-0b6d-4e67-91b9-0a70d4ea7500>

<sup>29</sup> DARES. (2015). Les exposition aux risques professionnels – Les produits chimiques. Enquête SUMER 2010 Direction de l'animation de la recherche, des études et des statistiques, Paris. 273 p. [http://dares.travail-emploi.gouv.fr/IMG/pdf/Synthese\\_Stat\\_no\\_13\\_-\\_Les\\_expositions\\_aux\\_produits\\_chimiques.pdf](http://dares.travail-emploi.gouv.fr/IMG/pdf/Synthese_Stat_no_13_-_Les_expositions_aux_produits_chimiques.pdf)

<sup>30</sup> Agence Européenne des Produits Chimiques (ECHA). Site de dissémination des données d'enregistrement, <https://www.echa.europa.eu/fr/web/guest/brief-profile/-/briefprofile/100.001.475>, consulté le 19/12/2016

<sup>31</sup> European Commission (EC) 2007. European Union Risk assessment report. Benzyl Butyl Phtalate, volume 76. (European Commission, Luxembourg). 274 p. <https://echa.europa.eu/documents/10162/bad5c928-93a5-4592-a4f6-e02c5e89c299>

Les données récentes montrent toutefois que la production de BBzP en Europe est en constante diminution au cours des dernières années. Au total, 39 secteurs d'activités ont été recensés comme étant potentiellement concernés par le DnBP en France<sup>32</sup>.

Il n'existe pas de données précises en France concernant le nombre de travailleurs exposés au BBzP. L'enquête Surveillance médicale des expositions aux risques professionnels (Sumer) de 2010, rapporte un nombre de salariés exposés aux phtalates en général. Selon les résultats de cette enquête, 58 100 salariés déclarent être exposés aux phtalates soit 0,3% de l'effectif total ayant répondu au questionnaire dont 16 900 salariés déclarant être exposés plus de 20 heures par semaine<sup>33</sup>.

Le DnBP et le BBzP sont inscrits à l'annexe XIV du règlement REACH n° 1907/2006/CE et sont donc concernés par la procédure d'autorisation.

Plusieurs demandes d'autorisation ont été déposées par l'industrie pour le DnBP, afin de permettre une utilisation notamment dans la production d'anhydride maléique, dans la fabrication d'agents de propulsion, dans l'électronique (fabrication de condensateurs et de capteurs) et dans la fabrication de peintures à usage militaire. Tout autre usage n'ayant pas fait l'objet d'une demande d'autorisation est interdit en Europe depuis le 21 février 2015 sauf exemptions définies par le règlement REACH. Aucune demande d'autorisation n'a été déposée par l'industrie pour le BBzP, signifiant que tout usage du BBzP est interdit en Europe depuis le 21 février 2015 sauf exemptions définies par le règlement REACH.

La procédure d'autorisation ne couvre pas les articles importés en Europe : plusieurs articles ont été notifiés à l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA) comme contenant ces substances.

Ces 2 substances sont également concernées par l'entrée 51 de l'annexe XVII du règlement REACH, visant à restreindre leurs utilisations dans les jouets et articles de puériculture à plus de 0,1 % en masse des matières plastiques composant ces articles. L'Agence européenne des produits chimiques (ECHA) et les autorités danoises ont également proposé une restriction plus large aux articles exposant la population générale à quatre phtalates incluant le DnBP et le BBzP<sup>34</sup>.

- **pour le 2-éthoxyéthanol (EGEE) et l'acétate de 2-éthoxyéthyle (EGEEA) :**

#### Usages et expositions professionnelles

L'EGEE est produit ou importé en Europe entre 100 et 1 000 tonnes par an, essentiellement comme produit chimique de laboratoire ou intermédiaire de synthèse<sup>35</sup>. A ce jour, l'EGEEA est pré-enregistré mais pas enregistré dans le cadre du règlement REACH n°1907/2006/CE.

L'inventaire des agents chimiques cancérogènes, mutagènes et reprotoxiques de 2005 de l'institut national de recherche et de sécurité (INRS) indique une consommation estimée très faible voire nulle pour l'EGEE suite à la mise en œuvre en France d'une politique de substitution très active des éthers de glycol reprotoxiques<sup>36</sup>.

<sup>32</sup> ANSES. "Connaissances Relatives à la Réglementation, à l'identification, aux propriétés chimiques, à la production et aux usages des composés de la famille des phtalates (Tome 1)," Mars 2015. <https://www.anses.fr/fr/system/files/SUBCHIM2009sa0331Ra-104.pdf>.

<sup>33</sup> DARES. (2015). Les expositions aux risques professionnels – Les produits chimiques. Enquête SUMER 2010 Direction de l'animation de la recherche, des études et des statistiques, Paris. 273 p. [http://dares.travail-emploi.gouv.fr/IMG/pdf/Synthese\\_Stat\\_no\\_13\\_-\\_Les\\_expositions\\_aux\\_produits\\_chimiques.pdf](http://dares.travail-emploi.gouv.fr/IMG/pdf/Synthese_Stat_no_13_-_Les_expositions_aux_produits_chimiques.pdf)

<sup>34</sup> La procédure d'instruction par les comités d'évaluation de l'ECHA est en cours.

<sup>35</sup> <https://echa.europa.eu/fr/brief-profile/-/briefprofile/100.003.459> , Consulté le 30 mars 2017.

<sup>36</sup> INRS – Hygiène et sécurité au travail – cahier de notes documentaires – 4<sup>ème</sup> trimestre 2006-205-p83-96.

Compte tenu de leur classification comme toxique pour la reproduction en catégorie 1B (classification R1B selon la réglementation européenne<sup>37</sup>), l'EGEE et l'EGEEA ont été identifiées comme substances très préoccupantes et sont inscrites à la liste candidate dans le cadre du règlement REACH.

- **pour le butan-1-ol**

Le butan-1-ol fait l'objet d'une classification harmonisée et est notamment classé comme irritant de catégorie 2 et provoquant des lésions oculaires graves selon la réglementation de l'Union européenne<sup>37</sup>.

Usages et expositions professionnelles

Le butan-1-ol est produit ou importé en Europe entre 100 000 et 1 000 000 tonnes par an. Cette substance est utilisée pour la fabrication de lubrifiants et graisses, produits de revêtement, produits de nettoyage et de lavage, produits anti-gel, adhésifs et mastics, vernis, cires et peintures au doigt<sup>38</sup>.

Selon le panorama de l'utilisation des solvants en France fin 2004 de l'INRS<sup>39</sup>, parmi les nombreux alcools utilisés (représentant en 2004 une consommation globale de 126 600 tonnes), le butan-1-ol représente 19% de la consommation des alcools après l'éthanol (qui représente 50% de la consommation des alcools). Dans le secteur de la formulation de préparations solvantées, le butan-1-ol est ainsi utilisé en 2004 en France pour 61% dans les produits cosmétiques (dont les parfums), 32 % dans les peintures, vernis et encres et 7% dans les produits agrochimiques.

---

<sup>37</sup> règlement (CE) N°1272/2008 du parlement européen et du conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) n° 1907/2006

<sup>38</sup> <https://echa.europa.eu/fr/brief-profile/-/briefprofile/100.000.683> Consulté le 30 mars 2017

<sup>39</sup> INRS – Hygiène et sécurité au travail – cahier de notes documentaires – 2<sup>ème</sup> trimestre 2005-199-p65-97.

---

# **Expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel**

**Evaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux  
d'exposition sur le lieu de travail pour le  
Trichloroéthylène (N° CAS : 79-01-6)**

---

**Mission permanente VLEP  
Saisine n°2007-SA-0432**

## **RAPPORT d'expertise collective**

**Comité d'experts spécialisé « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à  
des agents chimiques en milieu professionnel »**

**Avril 2013**

## Mots clés

---

VLEP, valeurs limites, niveaux d'exposition, milieu professionnel, agents chimiques, effets sur la santé, métrologie, méthodes de mesure, lieu de travail, trichloroéthylène

OEL, limit values, exposure levels, occupational, chemical agents, health effects, metrology, measurement methods, workplaces, trichloroethylene

## Présentation des intervenants

**PRÉAMBULE** : Les experts externes, membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, *intuitu personae*, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

### **GRUPE DE TRAVAIL « MÉTROLOGIE » (2010-2013)**

---

#### **Président**

M. Raymond VINCENT : Chargé de mission à la Direction Déléguée aux Applications (Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS)) – Compétences : hygiène industrielle, métrologie des polluants dans l'air des lieux de travail

#### **Membres**

M. Olivier BARBE : Responsable adjoint du laboratoire de chimie (CARSAT Normandie) – Compétences : chimiste, métrologie des polluants dans l'air des lieux de travail

M. Pierre Louis LAMBERT : Responsable du laboratoire de chimie (CARSAT Aquitaine) : Compétences : chimiste, métrologie des polluants dans l'air des lieux de travail

M. Benoît OURY : Responsable d'études (laboratoire de chimie analytique organique, INRS) – Compétences : chimiste, métrologie des polluants dans l'air des lieux de travail, chimie organique

M. Eric PICQUE : Responsable des laboratoires de chimie générale, organique et minérale (Institut Pasteur de Lille (IPL)) – Compétences : métrologie des polluants

M. Davy ROUSSET : Responsable du laboratoire d'analyse inorganique et de caractérisation des aérosols (INRS) – Compétences : métrologie des polluants dans l'air des lieux de travail, chimie inorganique

M. Michel SLOIM : Ingénieur chimiste (Laboratoire Central de la Préfecture de Police (LCPP)) – Compétences : analyse chimique, métrologie des polluants dans l'air des lieux de travail

M. Alain SOYEZ : Ingénieur conseil, responsable de laboratoire (CARSAT Nord Picardie) – Compétences : chimie, hygiène industrielle, métrologie des polluants dans l'air des lieux de travail

**ADOPTION DU RAPPORT PAR LE COMITE D'EXPERTS SPÉCIALISÉ « EXPERTISE EN VUE DE LA FIXATION DE VALEURS LIMITES À DES AGENTS CHIMIQUES EN MILIEU PROFESSIONNEL » (2010 – 2013)**

---

**Président**

M. François PAQUET – Expert senior en radioprotection chargé d'évaluations scientifiques (IRSN) – Compétences : radiotoxicologie, dosimétrie interne, toxicocinétique, évaluation des risques

**Membres**

M. Billy AMZAL – Ingénieur de recherche (IRD) – Compétences : évaluation des risques sanitaires, modélisation

M. Marc BARIL – Conseiller scientifique (Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et sécurité du travail (IRSST)) – Compétences : Toxicologie, chimie

Mme Michèle BERODE – Chimiste PhD (IST) – Compétences : IBE, métrologie des polluants

M. Stéphane BINET – Chef du laboratoire de cancérogenèse et toxicité du développement (INRS) - Compétences : toxicologie

M. Patrick BRETON - Expert Adjoint au chef de la division "Risques" / Ingénieur de recherche Ministère de la Défense – Compétence : Toxicologie

Mme Fatiha ELGHISSASI – Professionnelle scientifique (IARC) - compétences : biochimie, évaluation de la cancérogénèse

M. Michel FALCY – Adjoint au chef de département (INRS) – Compétences : médecine du travail, toxicologie

M. Luc FONTANA – médecin PU/PH (CHU Saint-Etienne) – Compétences : médecine et santé au travail, toxicologie

Mme Yuriko IWATSUBO – Médecin épidémiologiste (InVS) – Compétences : épidémiologie des risques professionnels

M. Jean-Pierre LEPOITTEVIN - Directeur du Laboratoire de Dermatochimie (Université de Strasbourg) – Compétences : dermatochimie, allergies, immunologie

M. Renaud PERSOONS – Assistant hospitalo-universitaire (CHU Grenoble) – Compétences : toxicologie, IBE

Mme Florence PILLIERE – Conseiller médical en toxicologie (INRS) – Compétences : médecine du travail, toxicologie, IBE

M. David VERNEZ – Chef de groupe (IST) – Compétences : Hygiène industrielle

M. Claude VIAU – Professeur (Université de Montréal) – Compétences : Toxicologie, IBE, Hygiène industrielle, métrologie des polluants

M. Raymond VINCENT – Chargé de mission - Direction Déléguée aux Applications (INRS). Compétences : chimiste, métrologie des polluants

M. Adolf VYSKOCIL – Professeur (Université de Montréal) – Compétences : toxicologie, IBE, hygiène industrielle

## **PARTICIPATION ANSES**

---

### **Coordination scientifique**

Mme Mounia EL Yamani

Mme Dominique Brunet

### **Contribution scientifique**

Mme Aurélie Mathieu-Huart

M. Guillaume Boulanger

Mme Amandine Paillat

### **Secrétariat administratif**

Mme Séverine Boix

## SOMMAIRE

<b>Présentation des intervenants.....</b>	<b>3</b>
<b>Expertise collective : synthèse de l'argumentaire et conclusions .....</b>	<b>9</b>
<b>Références .....</b>	<b>19</b>
<b>Sigles et abréviations .....</b>	<b>20</b>
<b>Glossaire .....</b>	<b>23</b>
<b>Préambule .....</b>	<b>24</b>
<b>Partie A – Rapport d'évaluation des effets sur la santé .....</b>	<b>26</b>
<b>1 Informations générales.....</b>	<b>27</b>
1.1 Identification de la substance .....	27
1.2 Propriétés physico-chimiques .....	27
1.3 Classifications et tableaux de maladies professionnelles .....	27
1.3.1 Classement Européen .....	27
1.3.2 Classement du CIRC .....	28
1.3.3 Tableaux des maladies professionnelles.....	28
<b>2 VLEP existantes .....</b>	<b>30</b>
<b>3 Résumé de la synthèse du SCOEL.....</b>	<b>31</b>
<b>4 Toxicocinétique – Métabolisme.....</b>	<b>32</b>
4.1 Absorption.....	32
4.2 Distribution.....	32
4.3 Métabolisme .....	32
4.4 Élimination.....	33
4.5 Modèles pharmacocinétiques et pharmacodynamiques.....	34
<b>5 Toxicité générale.....</b>	<b>35</b>
<b>5.1 Chez l'Homme .....</b>	<b>35</b>
5.1.1 Toxicité aiguë.....	35
5.1.2 Irritation .....	35
5.1.3 Sensibilisation .....	36
5.1.4 Toxicité chronique.....	36
5.1.5 Génotoxicité .....	43
5.1.6 Cancérogénicité .....	43
5.1.7 Toxicité sur la reproduction et le développement.....	50
<b>5.2 Chez l'animal .....</b>	<b>51</b>
5.2.1 Toxicité aiguë.....	51

5.2.2 Irritation .....	51
5.2.3 Sensibilisation .....	52
5.2.4 Toxicité à doses répétées .....	52
5.2.5 Génotoxicité .....	58
5.2.6 Cancérogénicité .....	62
5.2.7 Reprotoxicité .....	64
<b>5.3 Cohérence homme – animal et mécanisme d'action .....</b>	<b>65</b>
<b>6 Construction des valeurs limites d'exposition professionnelle .....</b>	<b>69</b>
<b>6.1 Valeur Limite d'Exposition Professionnelle – 8 heures.....</b>	<b>69</b>
6.1.1 Choix de l'effet critique.....	69
6.1.2 Les calculs d'excès de risque .....	69
6.1.3 Calcul d'une VLEP 8h pragmatique.....	78
<b>6.2 Valeur Limite Court Terme.....</b>	<b>79</b>
<b>6.3 Mention peau .....</b>	<b>80</b>
<b>7 Conclusion .....</b>	<b>81</b>
<b>8 Références bibliographiques .....</b>	<b>82</b>
<b>Partie B – Rapport d'évaluation des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur les lieux de travail .....</b>	<b>86</b>
<b>1 Informations générales.....</b>	<b>87</b>
1.1 Introduction .....	87
1.2 Identification de la substance .....	87
1.3 Propriétés physico-chimiques .....	88
<b>2 VLEP existantes .....</b>	<b>89</b>
2.1 Valeurs françaises.....	89
2.2 Valeurs proposées par le CES VLEP .....	89
<b>3 Utilisations professionnelles .....</b>	<b>90</b>
<b>4 Présentation et discussion des méthodes de mesure du trichloroéthylène dans l'air des lieux de travail.....</b>	<b>91</b>
4.1 Recensement et classement des méthodes de mesure .....	91
4.2 Discussion des méthodes de mesure.....	92
4.2.1-Méthode classée en catégorie 1 : Méthode 1 - Prélèvement actif par pompage sur un tube rempli d'un adsorbant (généralement du charbon actif), désorption par le sulfure de carbone et analyse par CPG/FID.....	92
4.2.2-Méthodes classées en catégorie 2 .....	94
<b>5. Conclusions et recommandations .....</b>	<b>96</b>
<b>Annexe 1 : Partie A - Résultats des études épidémiologiques pour les cancers du foie .....</b>	<b>98</b>

<b>Annexe 2 : Partie A - Résultats des études épidémiologiques pour les cancers du rein.....</b>	<b>101</b>
<b>Annexe 3 : Partie A - Limites des études épidémiologiques court terme observant des effets neurotoxiques.....</b>	<b>105</b>
<b>Annexe 4 : Partie A - Hypothèse d'un mécanisme d'action pour les tumeurs testiculaires .....</b>	<b>106</b>
<b>Annexe 5 : Partie A - Revue des coefficients de perméabilité .....</b>	<b>107</b>
<b>Annexe 6 : Partie B - Support technique : présentation détaillée des méthodes de mesure dans l'air des lieux de travail.....</b>	<b>108</b>
<b>Annexe 7 –Partie B : Support technique du rapport d'évaluation des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur les lieux de travail ..</b>	<b>128</b>
<b>Annexe 8 – Partie B : Liste des principales sources consultées pour l'identification des méthodes de prélèvement et d'analyse pour l'évaluation de l'exposition professionnelle .....</b>	<b>129</b>
<b>Annexe 9 : Consultation publique .....</b>	<b>130</b>
<b>Annexe 10 : Suivi des actualisations du rapport .....</b>	<b>131</b>

## Expertise collective : synthèse de l'argumentaire et conclusions

**Relatives à « l'expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel »**

**Portant sur l'évaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour le trichloroéthylène N°CAS 79-01-6**

---

Ce document synthétise et présente les travaux du comité d'experts spécialisé « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » (CES VLEP)

---

### Présentation de la question posée

L'Anses a été saisie le 12 juin 2007 par la direction générale du travail afin de mener les travaux d'expertise nécessaires à la fixation de valeurs limites d'exposition professionnelle pour le trichloroéthylène.

La France dispose actuellement<sup>1</sup> d'une valeur limite d'exposition professionnelle sur 8h (VLEP-8h) de 405 mg/m<sup>3</sup> (soit 75 ppm) et d'une valeur limite professionnelle à court terme (VLCT) de 1 080 mg/m<sup>3</sup> (soit 200 ppm).

La direction générale du travail a demandé à l'Anses de réévaluer cette valeur et de proposer le cas échéant, de nouvelles valeurs d'exposition en milieu professionnel basées sur des considérations sanitaires.

### Contexte scientifique

Le dispositif français d'établissement des VLEP comporte trois phases clairement distinctes :

- une phase d'expertise scientifique indépendante (seule phase confiée à l'Anses) ;
- une phase d'établissement d'un projet réglementaire de valeur limite contraignante ou indicative par le ministère chargé du travail ;
- une phase de concertation sociale lors de la présentation du projet réglementaire au sein du Conseil d'Orientation sur les Conditions de Travail (COCT). L'objectif de cette phase est de discuter de l'effectivité des valeurs limites et de déterminer d'éventuels délais d'application, en fonction des problèmes de faisabilité technico-économique.

Les VLEP telles que recommandées par le CES « expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel », sont des niveaux de concentration en polluants dans l'atmosphère des lieux de travail à ne pas dépasser sur une période de référence déterminée et en deçà desquels le risque d'altération de la santé est négligeable.

---

<sup>1</sup> valeur indicative, circulaire du 1er décembre 1983

Même si des modifications physiologiques réversibles sont parfois tolérées, aucune atteinte organique ou fonctionnelle de caractère irréversible ou prolongée n'est admise à ce niveau d'exposition pour la grande majorité des travailleurs. Ces niveaux de concentration sont déterminés en considérant que la population exposée (les travailleurs) est une population qui ne comprend ni enfants ni personnes âgées.

Ces niveaux de concentrations sont déterminés par les experts du CES VLEP à partir des informations disponibles dans des études épidémiologiques, cliniques ou de toxicologie animale. L'identification de ces concentrations sécuritaires pour la santé humaine nécessite généralement d'appliquer des facteurs de correction aux valeurs identifiées directement par les études. Ces facteurs permettent de prendre en compte un certain nombre d'éléments d'incertitude inhérents à la démarche d'extrapolation conduite dans le cadre d'une évaluation des effets sanitaires des substances chimiques sur l'Homme.

Trois types de valeurs peuvent être recommandées par le CES :

- une valeur limite d'exposition 8 heures : Il s'agit, sauf indication contraire, de la limite de la moyenne pondérée en fonction du temps de la concentration d'un agent chimique, dans l'air de la zone de respiration d'un travailleur au cours d'une journée de travail de 8 heures. Dans l'état actuel des connaissances scientifiques (en toxicologie, médecine, épidémiologie), la VLEP-8h est censée protégée d'effets sur la santé à moyen et long termes, les travailleurs exposés régulièrement et pendant la durée d'une vie de travail à l'agent chimique considéré.
- une valeur limite d'exposition à court terme (VLCT) : Il s'agit d'une valeur limite correspondant à une exposition mesurée sur une période de référence de 15 minutes (sauf indication contraire) pendant le pic d'exposition quelle que soit sa durée. Elle vise à protéger les travailleurs des effets néfastes sur la santé (effets toxiques immédiats ou à court terme, tels que des phénomènes d'irritation), dus à des pics d'exposition.
- une valeur plafond : Il s'agit d'une concentration atmosphérique dans les lieux de travail qui ne doit être dépassée à aucun moment de la journée. Cette valeur est appliquée aux substances reconnues comme irritant fort ou corrosif ou pouvant causer un effet grave potentiellement irréversible, à très court terme.

Ces trois types de valeurs sont exprimés :

- soit en  $\text{mg.m}^{-3}$ , c'est-à-dire en milligrammes d'agent chimique par mètre cube d'air et en ppm (parties par million), c'est-à-dire en centimètres cube d'agent chimique par mètre cube d'air, pour les gaz et les vapeurs ;
- soit en  $\text{mg.m}^{-3}$ , uniquement pour les aérosols liquides et solides ;
- soit en  $\text{f.cm}^{-3}$ , c'est-à-dire en fibres par  $\text{cm}^3$  pour les matériaux fibreux.

La valeur de la VLEP-8h peut être dépassée sur de courtes périodes pendant la journée de travail à condition toutefois :

- que la moyenne pondérée des valeurs sur l'ensemble de la journée de travail ne soit pas dépassée ;
- de ne pas dépasser la valeur de la VLCT si elle existe.

En plus des VLEP, le CES évalue la nécessité d'attribuer ou non une mention « peau », lorsqu'une pénétration cutanée importante est possible. Cette mention indique la nécessité de prendre en compte la voie d'exposition cutanée dans l'évaluation de l'exposition et, le cas échéant, de mettre en œuvre des mesures de prévention appropriées (telles que le port de gants de protection). La pénétration cutanée des substances n'est pas prise en compte pour la détermination des niveaux de valeurs limites atmosphériques et peut donc potentiellement entraîner des effets sanitaires indépendamment du respect de ces dernières.

Le CES évalue également les méthodes de référence applicables pour la mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail. Les différents protocoles sont classés en fonction des méthodes mises en œuvre. Ces dernières sont ensuite évaluées et classées en fonction de leur conformité à la norme NF EN 482 : 2006 : « Atmosphère des lieux de travail – Exigences générales concernant les performances des modes opératoires de mesurage des agents chimiques ».

## Organisation de l'expertise

L'Anses a confié au comité d'experts spécialisé (CES) « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » (CES VLEP) l'instruction de cette saisine. Ce dernier a mandaté des rapporteurs pour participer aux travaux d'expertise relatifs aux effets sanitaires du trichloroéthylène.

Trois agents de l'Anses ont contribué à ces travaux.

Les différents protocoles de mesure du TCE dans l'air des lieux de travail ont été recensés et regroupés en fonction des méthodes mises en œuvre. Ce travail a été effectué par le GT « métrologie » rattaché au CES VLEP

Les travaux réalisés par l'Anses et les rapporteurs ont été soumis régulièrement au CES VLEP tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques. Le rapport final tient compte de l'ensemble des observations.

Ces travaux d'expertise sont ainsi issus d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires. Ils ont été réalisés 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, traçabilité.

## Description de la méthode

### Pour l'évaluation des effets sur la santé :

Un rapport de synthèse a été élaboré par l'Anses et soumis au CES VLEP qui l'a commenté et complété.

Ce rapport de synthèse relatif aux effets sanitaires du trichloroéthylène s'est basé sur les rapports existants tels que la monographie du CIRC (1995) ; des rapports de l'ATSDR (1997) ; de l'US EPA (2001) ; de Health Council of the Netherlands (2003) et du NRC (2006) ; du draft de l'US EPA (2009) et du « Risk Assessment Report » du bureau européen des produits chimiques (2004). Le retour aux articles originaux a été effectué pour toutes les publications clés sur lesquelles le CES s'est appuyé pour établir ses recommandations. Par ailleurs, la revue de la littérature a été complétée sur Medline, Toxline HSDB, ToxNet, ScienceDirect consultés jusqu'en décembre 2009. Dans l'ensemble de ce document, le trichloroéthylène sera nommé TCE.

### Pour l'évaluation des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail.

Les différents protocoles de mesure du TCE dans l'air des lieux de travail ont été recensés et regroupés en fonction des méthodes mises en œuvre. Ces dernières ont ensuite été évaluées et classées en fonction de leur conformité à la norme NF EN 482 : 2006 : « Atmosphère des lieux de travail – Exigences générales concernant les performances des modes opératoires de mesurage des agents chimiques ». La liste des principales sources consultées est précisée dans le rapport.

Le classement de ces méthodes est réalisé selon deux catégories :

- la catégorie 1 pour des méthodes validées : la majorité des critères de validation est satisfaite (étendue de mesure, incertitudes, sensibilité, conservation des prélèvements...)
- la catégorie 2 pour des méthodes indicatives : des critères majeurs de validation ne sont pas précisés dans les protocoles ou ne sont pas suffisamment explicités.

Une étude comparative et détaillée des méthodes classées en catégorie 1 est réalisée au regard des différentes données de validation et de la faisabilité technique, de manière à recommander la ou les méthodes les plus appropriées pour la mesure des concentrations aux fins de comparaison aux VLEP

Le Comité d'Experts Spécialisés « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » a adopté :

- le rapport de synthèse pour l'évaluation des effets sur la santé lors de sa séance du 14 juin 2011 ;
- le rapport de synthèse relatif aux méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail lors de la séance du 12 janvier 2012.

La synthèse et les conclusions de l'expertise collective ont été adoptées par le CES « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » le 12 janvier 2012.

Ce rapport a fait l'objet d'une consultation publique du 18/10/2012 au 20/12/2012. La liste des personnes ou organismes ayant contribué à la consultation publique sont listés en annexe. Les commentaires reçus ont été examinés et discutés par le CES VLEP qui a finalement adopté cette version finalisée le 4 avril 2013.

## Résultat de l'expertise collective concernant les effets sanitaires du trichloroéthylène

### Informations générales et résumé du document SCOEL

Le trichloréthylène, de formule  $\text{CHCl}=\text{CCl}_2$ , est un dérivé chloré insaturé des hydrocarbures aliphatiques dont le numéro CAS est le 79-01-6.

Le trichloréthylène est utilisé dans le dégraissage et nettoyage des pièces métalliques ; dans le dégraissage industriel de fibres textiles ; dans l'extraction des huiles et des graisses.

<p><b>Classification européenne</b> 28<sup>ème</sup> ATP</p>	<p>Carc Cat C2 / R 45 : Peut provoquer le cancer Muta. Cat .3 / R 68 : Possibilité d'effets irréversibles R 67 : L'inhalation de vapeurs peut provoquer somnolence et vertiges Xi / R 36/38 : Irritant pour les yeux et la peau</p>
--	---

<b>Règlement CLP<sup>2</sup></b> en vigueur et abrogeant la directive 67/548/CEE	Cancérogénicité cat. 1B (H350) Mutagène cellules germinales cat. 2 (H341) Irritation oculaire cat. 2 (H319) ; irritation cutanée cat. 2 (H315).
<b>Classification CIRC</b>	2A (probablement cancérogène pour l'Homme)
<b>Tableau maladie professionnelle</b>	Régime général : tableau n°12 Régime agricole : tableau n°21

Le Danemark est le pays qui dispose actuellement des VLEP les plus basses, à savoir une VLEP-8h de 55 mg.m<sup>-3</sup> (10 ppm) et une VLCT de 110 mg.m<sup>-3</sup> (20 ppm).

Le rapport SCOEL 2009 estime que les effets critiques du TCE sont des effets cancérogènes et plus particulièrement les cancers rénaux mis en évidence dans des études chez des travailleurs. Les cancers rénaux semblent être fortement liés à l'effet néphrotoxique, qui a donc été retenu comme effet critique pour l'évaluation. Le SCOEL considère le TCE comme un cancérogène génotoxique pour lequel il existe un seuil, hypothèse soutenue par les études sur le mécanisme d'action et de toxicocinétique.

Les effets néphrotoxiques observés chez des travailleurs exposés en moyenne à 32 ppm (175 mg.m<sup>-3</sup> = LOAEC) ont été utilisés pour construire la VLEP-8h (Green *et al.*, 2004). Ces résultats sont confirmés par l'étude de Seldén *et al.* (1993) qui n'observe aucun effet néphrotoxique chez des travailleurs exposés à 6-10 ppm de TCE (NOAEC). Ainsi, une VLEP-8h de 10 ppm est proposée.

Des pics d'exposition ont été décrits comme critiques lors du développement de cancer rénal chez l'Homme, une **VLCT-15min de 30 ppm** est proposée pour une protection supplémentaire contre une potentielle surexposition accidentelle entraînant des effets néphrotoxiques en se basant sur l'exposition moyenne de 32 ppm issue de l'étude de Green *et al.* (2004).

Une mention peau est recommandée en raison de l'absorption percutanée importante.

## Toxicocinétique

Chez l'animal comme chez l'Homme, le TCE est absorbé rapidement quelle que soit la voie d'exposition. Par inhalation, le TCE est rapidement et fortement absorbé (28-80%). L'équilibre sanguin est atteint après 2 heures d'une exposition continue. L'absorption cutanée semble également importante, mais sa mesure est rendue difficile par la nature chimique du TCE (solvant lipophile) qui lèse le *stratum corneum*, ce qui entraîne une absorption plus importante.

Chez l'Homme et l'animal et quelle que soit la voie d'absorption, le TCE est largement distribué dans tout l'organisme via la circulation sanguine. Compte tenu de sa forte liposolubilité, il est majoritairement retrouvé dans le tissu adipeux, mais également dans le foie, les reins, le système nerveux et le système cardiovasculaire. Il est capable de passer la barrière placentaire, la barrière hémato-encéphalique et de se retrouver dans le lait maternel.

<sup>2</sup> Règlement CLP : règlement (CE) no 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) no 1907/2006 (texte présentant de l'intérêt pour l'EEE).

Chez l'Homme, 40 à 75% de TCE inhalé est métabolisé. Le TCE est rapidement métabolisé par deux voies, principalement au niveau du foie mais également localement ou au niveau des cellules de Clara (poumons) :

- via un métabolisme oxydatif (implication du cytochrome P450) qui mène à la formation de métabolites majoritaires : trichloroéthanol (libre et conjugué glucuronidé) et d'acide trichloroacétique (TCA). Ces métabolites sont excrétés principalement dans l'urine. Ce mécanisme peut induire de manière minoritaire la formation d'acide dichloroacétique (DCA), d'acide monochloroacétique, d'acide formique, de monoxyde de carbone, d'acide oxalique et de N-(hydroxyacétyl)-aminoéthanol.
- En moindre mesure par conjugaison au glutathion qui mène à la formation de S-1,2-dichlorovinylcystéine (DCVC) qui peut alors être transformée selon différentes voies soit en N-acétyl-dichlorovinylcystéine, soit en chlorure de thioacyle ou en chlorothiocétène.

La voie principale de métabolisation du TCE (via CYP 450) semble qualitativement identique, quelle que soit la voie d'exposition, chez les différentes espèces animales et chez l'Homme. Cependant, quelques différences quantitatives existent entre les espèces et les souches.

Les voies d'élimination du TCE sont qualitativement identiques chez l'animal et l'Homme quelle que soit la voie d'exposition. Le TCE inchangé (10-28% de la dose) et les métabolites volatils (CO<sub>2</sub>, CO, trichloroéthanol) sont éliminés dans l'air expiré. Les métabolites principaux, le trichloroéthanol et le TCA, sont éliminés dans les urines (48-85%) et les fèces. Les métabolites mineurs (acides dichloroacétique et monochloroacétique, N-(hydroxyacétyl)aminoéthanol, N-acétyl-dichlorovinylcystéine) sont éliminés dans l'urine.

## Toxicité générale

### Chez l'Homme

Chez l'Homme exposé par inhalation à de fortes concentrations en TCE, la principale cible est le système nerveux central (état d'excitation, dépression du SNC, fatigue et somnolence). Pour des expositions par inhalation de 1-4h, différents NOAEC de 520 à 1650 mg.m<sup>-3</sup> (95-300 ppm) ont été proposés chez l'Homme.

Le TCE est un irritant cutané. Un contact cutané répété entraîne un dégraissage cutané induisant des érythèmes, des lésions eczémateuses et des dermatites exfoliatives généralisées.

Les expositions subchroniques et chroniques par inhalation sont principalement à l'origine :

- d'effets rénaux (altérations du tubule proximal) ;
- d'atteintes neuropsychiques (syndrome psychosomatique avec asthénie, céphalées, troubles de la mémoire, *etc.* et syndrome végétatif avec sueurs, troubles fonctionnels, vertiges, *etc.*) ;
- d'effets hépatiques (nécrose hépatique, stéatose hépatique, cirrhose, hépatite, syndrome de Stevens-Johnson, ictères jusqu'à des défaillances hépatiques sévères, augmentation des concentrations de cholestérol et d'acide biliaire).

Des publications récentes suggèrent un lien entre l'exposition au TCE et la survenue de la maladie de Parkinson ou une induction/exacerbation de l'auto-immunité. De fortes présomptions pèsent sur les expositions au TCE quant à des effets sur le système cardiaque.

De nombreuses études épidémiologiques ont mis en évidence un lien entre l'exposition au TCE et la survenue de divers cancers. Ainsi, le TCE serait associé à la survenue de cancers rénaux, hépatiques et des lymphomes non-Hodgkinien, sites où le TCE entraîne aussi des cancers

chez le rat et la souris. En 1995, le CIRC a classé le TCE dans le groupe 2A (cancérogène probable) sur la base de trois études de cohortes réalisées en Europe du Nord et aux États-Unis : Anttila *et al.*, 1995 ; Axelson *et al.*, 1994 ; Spirtas *et al.*, 1991. Ces études ont montré des excès de risque de cancers du foie et des voies biliaires et de lymphomes non-Hodgkiniens (CIRC, 1995). Le CIRC précisait que le niveau de preuve était limité chez l'Homme. Pour les autres localisations telles que les reins, la vessie, les poumons, les seins, l'œsophage, etc., le CIRC indiquait que le niveau de preuve n'était pas suffisant. En 2001, la Commission Européenne a classé le TCE dans le groupe 2 pour les cancers du rein et les lymphomes non-Hodgkiniens en se basant sur des études mettant en évidence des cancers du rein chez le rat, soutenues par des études épidémiologiques montrant une association entre exposition au TCE et cancer du rein (Henschler *et al.*, 1995 ; Vamvakas *et al.*, 1998 ; Blair *et al.*, 1998) et les lymphomes non-Hodgkiniens (Axelson *et al.*, 1994 ; Anttila *et al.*, 1995 ; Blair *et al.*, 1998 ; Boice *et al.*, 1999 cités dans le rapport UE, 2004).

### Chez l'animal

Les CL<sub>50</sub> pour 4 heures sont de 65 g.m<sup>-3</sup> (12 000 ppm) chez le rat et de 46 g.m<sup>-3</sup> (8 000 ppm) chez la souris. Les principaux signes de toxicité étaient une dépression du SNC, une insuffisance respiratoire, une irritation des yeux et du tractus respiratoire (UE, 2004).

Une DL<sub>50</sub> cutanée de 2 900 mg/kg pc a été rapportée chez le lapin (UE, 2004).

Chez l'animal, le TCE induit principalement :

- des effets neurologiques : diminution de l'attention, augmentation du sommeil lent, augmentation de l'activité motrice spontanée, diminution des durées de sommeil, altération des neurotransmetteurs, perte auditive. Les résultats des études animales corroborent les études réalisées chez l'Homme pour les effets neurologiques ;
- des effets rénaux : le TCE induit une toxicité sur les tubules rénaux ;
- des effets hépatiques (nécroses hépatocellulaires, hépatomégalie, infiltration graisseuse, augmentation du poids du foie, hypertrophie des cellules centrolobulaires, diminution des concentrations plasmiqes de cholestérol et diminution de celles de l'albumine).

Seules les études de Henschler *et al.* (1980), de Fukuda *et al.* (1983) et de Maltoni *et al.* (1986,1988), disponibles dans la littérature, ont recherché la cancérogénicité du TCE. Elles mettent en évidence des tumeurs pulmonaires et hépatiques et des lymphomes chez la souris et des tumeurs rénales et des cellules de Leydig chez le rat Sprague-Dawley.

L'ensemble des résultats des tests de génotoxicité laisse penser que le TCE possède un faible pouvoir mutagène *in vitro* et *in vivo*, le TCE semble être faiblement génotoxique pour les cellules somatiques.

Plusieurs études récentes réalisées chez le rongeur indiquent que l'exposition au TCE :

- perturbe la spermatogenèse (qualité du sperme) ;
- diminue la fertilité des mâles (tests d'accouplement) ;
- diminue la capacité de fertilisation des spermatozoïdes (tests de fertilisation *in vitro* avec spermatozoïdes de mâles exposés) ;
- diminue la capacité des ovocytes à être fécondés chez la femelle (tests de fertilisation *in vitro* avec ovocytes de femelles exposées).

Concernant les effets sur le développement, certaines études animales évoquent la possibilité d'une augmentation de l'incidence des malformations cardiaques avec des différences entre espèces et entre études chez la même espèce.

## Construction des valeurs limites d'exposition professionnelle

En l'état actuel des données, le CES VLEP estime que le TCE doit être considéré **comme un cancérogène sans seuil**, aucune valeur sanitaire ne peut donc être proposée pour éviter les effets cancérogènes de cette substance. Une analyse des différents travaux proposant des excès de risque (à partir d'études épidémiologiques pour l'US EPA et le BAuA, à partir d'études animales pour l'OMS, l'OEHHA et Santé Canada) a été réalisée.

Le CES VLEP a jugé que les calculs des excès de risques existants basés sur des études épidémiologiques ou animales étaient entachés de trop d'incertitudes pour pouvoir être utilisés pour une évaluation quantitative de risques sanitaire. Par ailleurs, l'examen attentif des études chez le travailleur a conduit le CES VLEP à juger qu'aucune étude épidémiologique ou expérimentale n'est adéquate pour la construction d'un excès de risque unitaire de cancer associé à une exposition professionnelle par inhalation au TCE. En l'absence de données adéquates, le CES VLEP propose donc la **construction d'une VLEP pragmatique**. L'objectif de cette VLEP ne sera pas de prévenir des effets cancérogènes du TCE en milieu professionnel mais de mettre en place un outil de gestion capable de limiter les expositions.

Le CES VLEP a retenu la néphrotoxicité comme effet critique.

Les études chez l'Homme concernant la toxicité rénale ont été jugées de qualité insuffisante. Après analyse des études animales, l'étude de Maltoni *et al.* (1988) a été retenue comme étude clé : Les auteurs ont observé une caryocytomégalie des cellules tubulaires rénales à 300 et 600 ppm chez des rats mâles (résultats significatifs pour les deux doses,  $p < 0,01$ ). Les auteurs indiquent que cette atteinte rénale peut être considérée comme un effet précurseur du cancer du rein et a été observée chez les rats présentant un adénocarcinome rénal. Le NOAEC pour les effets rénaux était de 100 ppm.

Facteur de sécurité	Argumentation	Valeur appliquée
FS <sub>A</sub>	Transposition animal-Homme : - Composante toxicocinétique = 1 (gaz de catégorie 3 → recommandations de l'US EPA) - Composante toxicodynamique= 2,5	2,5
FS <sub>H</sub>	Variabilité intra-espèce	5

Par ailleurs, un ajustement temporel pour tenir compte d'un scénario d'exposition en milieu professionnel a été effectué.

Ce qui permet d'aboutir à retenir **une VLEP-8h de 40 mg.m<sup>-3</sup> soit 7 ppm**.

Une exposition court-terme par inhalation au TCE entraîne chez l'Homme comme chez l'animal des effets sur le système nerveux central. Les études disponibles que ce soit chez l'animal ou chez l'Homme souffrent de limites méthodologiques qui rendent difficile leur exploitation pour la construction d'une VLCT. Dans ces conditions et conformément à ses précédents travaux (Afsset, 2008), le CES recommande de **ne pas dépasser la valeur de 5 fois la VLEP-8h pendant 15 min, soit 200 mg.m<sup>-3</sup> soit environ 35 ppm** pour protéger les travailleurs exposés à des pics de concentrations de TCE d'atteintes neurologiques.

Plusieurs études (Sato et Nakajima, 1978 ; Tsuruta, 1978, Kezic *et al.*, 2000) menées chez des volontaires indiquent clairement une absorption cutanée du TCE. Par conséquent, **la mention peau est à attribuer**.

## Résultat de l'expertise collective concernant l'évaluation des méthodes de mesures des niveaux d'exposition sur les lieux de travail

La méthode de mesure par pompage sur tube de charbon actif, suivi d'une désorption solvant et analyse par GC/FID, permet de contrôler les expositions professionnelles au trichloroéthylène en référence aux VLEP-8h et VLCT-15min recommandées par le CES VLEP. Cette méthode de mesure est classée en catégorie 1.

En cas d'abaissement futur de ces VLEP, cette méthode devrait convenir sous réserve de validation complémentaire.

Les protocoles décrits font appel à une détection FID. Il est possible d'utiliser une détection par spectrométrie de masse sous réserve que les conditions analytiques garantissent une qualité équivalente des performances.

La méthode de mesure par diffusion sur badge, suivi d'une désorption solvant et analyse par GC/FID a été validée sur des domaines de concentration nettement supérieurs à la VLEP-8h recommandée par le CES VLEP et de ce fait nécessite une validation complémentaire. Cette méthode est classée en catégorie 2. Le CES VLEP attire également l'attention sur les contraintes de vitesse d'air liées aux prélèvements passifs.

La méthode de prélèvement actif sur sac Tedlar n'est pas recommandée du fait de son inapplicabilité en prélèvement individuel.

Le CES VLEP recommande la méthode suivante :

N°	Méthode	Protocoles similaires	Catégorie
1	Prélèvement par pompage sur tube de charbon actif – désorption CS <sub>2</sub> – analyse par GC/FID	INRS MétroPol 029 : 2009 NIOSH 1022: 1994 OSHA 1001: 1999 MTA/MA-013/R87 : 1987 MTA/MA-045/A00 : 2000 BGI 505-65 : 2005 BGIA 6600 : 2000 MDHS 96(*) :2000 AFNOR NF ISO 16200 -1 : 2001 (*) AFNOR NF X 43-267 : 2004 (*)	1

(\*) Ces protocoles sont destinés au prélèvement et dosage de la plupart des composés organiques volatils, et définissent des exigences générales à satisfaire pour valider la méthode de prélèvement et d'analyse. Les protocoles MDHS 96 : 2000, MDHS 88 : 1997, MDHS 72 : 1993, MDHS 80 : 1995 et NF ISO 16200-1 renvoient au protocole NIOSH 1022 pour le prélèvement et l'analyse du trichloroéthylène.

## Conclusions de l'expertise collective

### Valeurs limites recommandées :

VLEP-8h =  $40 \text{ mg.m}^{-3}$  (7 ppm)

VLCT-15 min = /

Dans la mesure où les données disponibles ne permettent pas la fixation d'une VLCT, il est préconisé<sup>3</sup> de ne pas dépasser la valeur de 5 fois la VLEP-8h pendant 15 min, c'est-à-dire  **$200 \text{ mg.m}^{-3}$  (35 ppm)**. Le CES VLEP souligne la nécessité de respecter cette VLCT en raison des nombreux cas d'atteintes neurologiques observés chez des travailleurs exposés à des pics de concentrations de trichloroéthylène.

Mention peau : Oui

### **Méthodes de prélèvements et de mesures recommandées**

Prélèvement par pompage sur tube de charbon actif – désorption  $\text{CS}_2$  – analyse par GC/FID

---

<sup>3</sup> Pour plus de détails, se reporter au rapport d'expertise collective en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel » de décembre 2008, portant sur les recommandations relatives aux valeurs limites d'exposition professionnelle en vue de limiter l'importance et le nombre de pics d'exposition dans une journée de travail (partie1)

## Références

- ATSDR (1997) Toxicological Profile for Trichloroethylene. Atlanta, Agency for Toxic Substances and Disease Registry.
- CIRC (1995) Monographie du CIRC, Volume 63, p. 75 (trichloroethylene). Lyon, Centre International de Recherche sur le Cancer.
- DECOS. Health Council of the Netherlands (2003) Trichloroethylene. Evaluation of the effects on reproduction, recommendation for classification. publication no.2003/09OSH. Committee for Compounds toxic to reproduction, a committee of the Health Council of the Netherlands. The Hague.
- European Union (2004) Risk Assessment Report for trichloroethylene, CAS No: 79-01-6, EINECS No: 201-167-4, European Union, European Chemicals Bureau, Existing Chemicals. Joint Research Center. EUR 21057EN. 1st Priority List. Volume 31. Final Report. United Kingdom. Consultable sur le site : <http://ecb.jrc.it/existing-chemicals>
- Fukuda K, Takemoto K, Tsuruta H (1983) Inhalation carcinogenicity of trichloroethylene in mice and rats. *Industrial health*, 1983;21(4):243-54.
- Henschler D, Romen W, Elsässer HM, *et al.* (1980) Carcinogenicity study of trichloroethylene by longterm inhalation in three animal species. *Arch Toxicol.* 1980 Feb;43(4):237-48.
- Maltoni C, Lefemine G, Cotti G, *et al.* (1988). Long-term carcinogenicity bioassays on trichloroethylene administered by inhalation to Sprague-Dawley rats and Swiss mice and B3C6F1 mice. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 534: 316–342.
- Maltoni C, Lefermine G, Cotti G (1986). Experimental research on trichloroethylene carcinogenesis. In: Maltoni, C. & Mehlman, M.A., ed. *Archives of research on industrial carcinogenesis*. Princeton, NJ, Princeton Scientific Publishing Co.
- NRC (2006) *Assessing the Human Health Risks of Trichloroethylene: Key Scientific Issues*, National Research Council of the National Academies Press (Washington, D.C.): 426 pp.
- Sato et Nakajima (1978) Differences following skin or inhalation exposure in the absorption and excretion kinetics of trichloroethylene and toluene. *Br J Ind Med* 35; 43-49
- SCOEL: SUM 142 - Trichloroethylene - CAS 79-01-6 - SCOEL Recommendation adopted in 2009 (2009)
- US EPA (2001) Trichloroethylene Health Risk Assessment: Synthesis and Characterization (Draft) - EPA/600/P-01/002A. Washington, DC, National Center for Environmental Assessment–Washington Office Office of Research and Development U.S. Environmental Protection Agency.
- US EPA (2009) Toxicological review of Trichloroethylene (CAS No. 79-01-6) in support of summary information on the Integrated Risk Information System (IRIS) (Draft) - EPA/635/R-09/011A. Washington, DC, U.S. Environmental Protection Agency.

Maisons-Alfort, le 4 avril 2013

Au nom des experts du CES

François Paquet,

**Le président du CES**

## Sigles et abréviations

ACGIH : American Conference of Governmental Industrial Hygienists

ADH : Alcool déshydrogénase

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

ALAT : Alanine Amino Transférase

ALDH : Aldéhyde déshydrogénase

ASAT : Aspartate Amino Transférase

BMD : Benchmark dose

BMDL : Limite inférieure de l'intervalle de confiance de la dose correspondant à un niveau de réponse de préfixée

BMR : Benchmark Response (il s'agit du niveau de réponse associé à la benchmark dose)

CDHS: California Department of Health Services

CES : Comité d'Experts Spécialisés

CHO : cellules ovariennes de hamster chinois

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer

CL50 : Concentration létale 50

CLP : désigne le règlement (CE) n° 1272/2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges

CMR : Cancérogène-Mutagène-Génotoxique

COCT : Conseil d'Orientation sur les Conditions de Travail (COCT)

CPG : Chromatographie en Phase Gazeuse

CSLEP : Comité Scientifique en matière de Limites d'Exposition Professionnelle à des agents chimiques ou SCOEL en anglais

CYP 450 : Cytochrome P450

DCA : acide dichloroacétique

DCVC : 1,2-dichlorovinylcystéine

DCVG : S-(1,2-dichlorovinyl)-glutathion

DECOS : Dutch Expert Committee on Occupational Safety

DL<sub>50</sub> : Dose Létale 50

ECB: European Bureau of Chemical

ECETOC: European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals

ERU : Excès de Risque Unitaire

EU-RAR : EU- Risk Assessment Report

GABA : Acide  $\gamma$ -aminobutyrique

GC/FID : Chromatographie en Phase Gazeuse avec Détection par Ionisation de Flamme

GD : Gestational Day (jour de gestation)

GESTIS : GEfahrStoffInformationsSystem (système d'information sur les substances dangereuses)

GST : Glutathion transférase

i.p. : intra péritonéale

IC : Intervalle de Confiance

IMC : Indice de masse corporelle  
INRS : Institut National de Recherche et de Sécurité (France)  
INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale  
INSHT : Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (Espagne)  
IRSST : Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail  
Kp : coefficient de perméabilité  
LD50 : Dose létale 50  
LNH : Lymphomes Non-Hodgkiniens  
LOAEC : Lowest Observed Adverse Effect Concentration (concentration minimale entraînant un effet néfaste observé)  
LOAEL : Lowest Observed Adverse Effect Level; dose minimale entraînant un effet néfaste observé  
LOD : Limit Of Detection (limite de détection)  
LOQ : Limit Of Quantification (limite de quantification)  
MDHS : Methods for the Determination of Hazardous Substances (méthodes définies par le HSE)  
mmHg : Millimètres Mercure (unité)  
NIOSH : National Institut for Occupational Safety and Health (USA)  
NOAEC: No Observed Adverse Effect Concentration (concentration sans effet observé)  
NOAEL : No Observed Adverse Effect; dose maximale sans effet néfaste observé  
NR : non renseigné  
NRC: The National Research Council  
OEHHA : Office of Environmental Health Hazards Assessments  
OMS : Organisation Mondiale de la Santé (ou WHO en anglais)  
OR : Odds Ratio  
Pa : Pascal (unité)  
PBPK : Physiologically Based Pharmacokinetic  
PC : poids corporel  
PEL : Permissible Exposure Limits (valeurs définies par l'OSHA)  
PM : Poids Moléculaire  
PPAR : Peroxisome proliferator-activated receptor  
ppm : parties par millions  
PST : Plan Santé au Travail  
REL : Recommended Exposure Limits (valeurs définies par le NIOSH)  
RMN : Résonance Magnétique nucléaire  
RR : Risque relatif  
SCE : échanges entre chromatides-sœurs  
SCOEL : Scientific Committee for Occupational Exposure Limits (ou CSLEP en français)  
SIR: Standardized Incidence Ratio (ratio standardisé d'incidence)  
SMR : Standardized Mortality Ratio (ratio de mortalité standardisée)  
SNC : système nerveux central  
STEL : Short Term Exposure Limit (limite d'exposition court terme)  
TaClo : (1-trichlorométhyl-1,2,3,4-tetrahydro- $\beta$ -carboline)

TCA : acide trichloroacétique

TCE : trichloroéthylène

TWA : Time Weighted Average (moyenne pondérée dans le temps)

UE: Union Européenne

US EPA: United-States Environmental Protection Agency

US NTP: US – National toxicology program

US-EPA: United-States Environmental Protection Agency

VHL : gène Von Hippel-Lindau

VLCT : Valeur Limite Court Terme

VLEP : Valeur Limite d'Exposition Professionnelle

VME : Valeur Moyenne d'Exposition

## Glossaire

BMD (benchmark dose) : dose correspondant à un niveau de réponse fixé *a priori* (généralement 1, 5 ou 10%), calculée à partir de la relation dose-réponse chez l'animal ou l'homme.

Numéro CAS (numéro du Chemical Abstract Service) d'une substance chimique : c'est le numéro d'enregistrement de cette substance auprès de la banque de données du Chemical Abstract Service, qui est une division de l'American Chemical Society. Un numéro unique et spécifique est ainsi assigné à chaque substance qui a été décrite dans la littérature.

Numéro CE : il s'agit suivant le cas du numéro EINECS ou du numéro ELINCS. Le numéro EINECS identifie la substance dans l'inventaire des substances chimiques existantes commercialisées en Europe avant le 18 septembre 1981. Le numéro ELINCS identifie la substance dans la liste des substances chimiques introduites sur le marché européen après le 18 septembre 1981 et notifiées conformément à la directive 67/548/CEE.

Numéro Index : il s'agit du numéro attribué aux substances dangereuses inscrites sur la liste de l'Annexe I de la directive 67/548/CEE.

LOAEL : il s'agit de la dose minimale entraînant un effet considéré comme néfaste statistiquement significatif par rapport au témoin.

NOAEL : il s'agit de la dose maximale n'entraînant pas d'effet néfaste statistiquement significatif par rapport au témoin, issue de l'identification du LOAEL. Autrement dit, c'est la dose testée qui précède directement le LOAEL.

Valeur limite 8 heures ou VLEP-8 heures : il s'agit de la valeur pour la moyenne dans le temps des concentrations auxquelles un travailleur est effectivement exposé au cours d'un poste de 8 heures.

VLCT : il s'agit d'une valeur limite qui se rapporte à une période de référence de 15 minutes (sauf indication contraire) pendant le pic d'exposition.

Valeur plafond : Il s'agit d'une concentration atmosphérique dans les lieux de travail qui ne doit être dépassée à aucun moment de la journée.

## Préambule

Le dispositif français d'établissement des VLEP comporte trois phases clairement distinctes :

- une phase d'expertise scientifique indépendante (seule phase confiée à l'agence) ;
- une phase d'établissement d'un projet réglementaire de valeur limite contraignante ou indicative par le ministère chargé du travail ;
- une phase de concertation sociale lors de la présentation du projet réglementaire au sein du Conseil d'Orientation sur les Conditions de Travail (COCT). L'objectif de cette phase étant de discuter de l'effectivité des valeurs limites et de déterminer d'éventuels délais d'application, fonction de problèmes de faisabilité technico-économique

L'organisation de la phase d'expertise scientifique nécessaire à la fixation des valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) a été confiée à l'Afsset dans le cadre du plan santé au travail 2005-2009 (PST).

Les VLEP telles que recommandées par le CES « expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel », sont des niveaux de concentration en polluants dans l'atmosphère des lieux de travail à ne pas dépasser sur une période de référence déterminée et en deçà desquels le risque d'altération de la santé est négligeable. Même si des modifications physiologiques réversibles sont parfois tolérées, aucune atteinte organique ou fonctionnelle de caractère irréversible ou prolongée n'est admise à ce niveau d'exposition pour la grande majorité des travailleurs. Ces niveaux de concentration sont déterminés en considérant que la population exposée (les travailleurs) est une population qui ne comprend ni enfants ni personnes âgées.

Ces niveaux de concentrations sont déterminés par les experts du CES à partir des informations disponibles dans des études épidémiologiques, cliniques ou de toxicologie animale. L'identification de ces concentrations sécuritaires pour la santé humaine nécessitent généralement d'appliquer des facteurs de correction aux valeurs identifiées directement par les études. Ces facteurs permettent de prendre en compte un certain nombre d'éléments d'incertitude inhérents à la démarche d'extrapolation conduite dans le cadre d'une évaluation des effets sanitaires des substances chimiques sur l'Homme.

Trois types de valeurs sont recommandées par le CES :

-une valeur limite d'exposition 8 heures : Il s'agit, sauf indication contraire, de la limite de la moyenne pondérée en fonction du temps de la concentration d'un agent chimique, dans l'air de la zone de respiration d'un travailleur au cours d'une journée de travail de 8 heures.

Dans l'état actuel des connaissances scientifiques (en toxicologie, médecine, épidémiologie), la VLEP-8h est censée protégée d'effets sur la santé à moyen et long termes, les travailleurs exposés régulièrement et pendant la durée d'une vie de travail à l'agent chimique considéré.

- une valeur limite d'exposition à court terme (VLCT) : Il s'agit d'une valeur limite correspondant à une exposition mesurée sur une période de référence de 15 minutes (sauf indication contraire) pendant le pic d'exposition quelle que soit sa durée. Elle vise à protéger les travailleurs des effets néfastes sur la santé (effets toxiques immédiats ou à court terme, tels que des phénomènes d'irritation), dus à des pics d'exposition.

- Une valeur plafond : Il s'agit d'une concentration atmosphérique dans les lieux de travail qui ne doit être dépassée à aucun moment de la journée. Cette valeur est appliquée aux substances reconnues comme irritant fort ou corrosif ou pouvant causer un effet grave potentiellement irréversible, à très court terme

Ces trois types de valeurs sont exprimés :

- soit en  $\text{mg}/\text{m}^3$ , c'est-à-dire en milligrammes d'agent chimique par mètre cube d'air et en ppm (parties par million), c'est-à-dire en centimètres cube d'agent chimique par mètre cube d'air, pour les gaz et les vapeurs ;

- soit en  $\text{mg}/\text{m}^3$  uniquement, pour les aérosols liquides et solides.
- soit en  $\text{f}/\text{cm}^3$ , c'est-à-dire en fibres par  $\text{cm}^3$  pour les matériaux fibreux.

La valeur de la VLEP-8h peut être dépassée sur de courtes périodes pendant la journée de travail à condition toutefois :

- que la moyenne pondérée des valeurs sur l'ensemble de la journée de travail ne soit pas dépassée.
- de ne pas dépasser la valeur de la VLCT si elle existe.

En plus des VLEP, le CES évalue la nécessité d'attribuer ou non une mention « peau », lorsqu'une pénétration cutanée importante est possible. Cette mention indique la nécessité de prendre en compte la voie d'exposition cutanée dans l'évaluation de l'exposition et, le cas échéant, de mettre en œuvre des mesures de prévention appropriées (telles que le port de gants de protection). La pénétration cutanée des substances n'est pas prise en compte pour la détermination des niveaux de valeurs limites atmosphériques et peut donc potentiellement entraîner des effets sanitaires indépendamment du respect de ces dernières.

Le CES évalue également les méthodes de référence applicables pour la mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail. Les différents protocoles sont classés en fonction des méthodes mises en œuvre. Ces dernières sont ensuite évaluées et classées en fonction de leur conformité à la norme de 2006, EN 482 : « Atmosphère des lieux de travail – Exigences générales concernant les performances des modes opératoires de mesurage des agents chimiques ». Le classement est réalisé selon deux catégories :

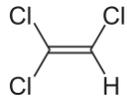
- la catégorie 1 pour des méthodes entièrement validées : fiabilité, précision, spécificité, sensibilité, conservation des prélèvements...
- la catégorie 2 pour des méthodes indicatives (des critères de validation ne sont pas précisés dans le protocole ou ne sont pas suffisamment explicités).

Les méthodes de catégorie 1 sont celles qui sont recommandées de façon préférentielle pour les contrôles d'exposition en référence à des VLEP réglementaires contraignantes. En l'absence de méthodes de catégorie 1, les méthodes de catégorie 2 sont recommandées pour les contrôles d'exposition en référence à des VLEP réglementaires indicatives.

## Partie A – Rapport d'évaluation des effets sur la santé

# 1 Informations générales

## 1.1 Identification de la substance

Nom	Trichloroéthylène
Synonymes	1,1,2-trichloroéthène, 1,2,2-Trichloroéthylène, 1,1-Dichloro-2-chloroéthylène, 1-Chloro-2,2-dichloroéthylène, Acétylène trichloride,
N° CAS	79-01-6
N° EINECS	201-167-4
Formule	$C_2HCl_3$ 
Forme physique, aspect	Liquide incolore, odeur caractéristique

## 1.2 Propriétés physico-chimiques

Poids moléculaire	131,39
Point d'ébullition (°C)	86,8 à 87,2
Point de fusion (°C)	-87 à -84,7
Tension de vapeur à 20 °C	7,8 kPa à 8,6 kPa
Densité à 20 °C	1,4642 g.cm <sup>-3</sup>
Facteurs de conversion	1ppm=5,47 mg.m <sup>-3</sup>
Solubilité dans l'eau à 20 °C	1g.L <sup>-1</sup>

## 1.3 Classifications et tableaux de maladies professionnelles

### 1.3.1 Classement Européen

**D'après la directive 67/548/CEE, le trichloroéthylène est classé CMR : C2, M3**

- C2 / R 45 : Peut provoquer le cancer.
- R 36/38 : Irritant pour les yeux et la peau.
- R 67 : L'inhalation de vapeurs peut provoquer somnolence et vertiges.
- M3 / R 68 : Possibilité d'effets irréversibles.

D'après le règlement CLP<sup>4</sup> en vigueur et abrogeant la directive 67/548/CEE, le trichloroéthylène est classé :

<sup>4</sup> Règlement CLP : règlement (CE) no 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) no 1907/2006 (texte présentant de l'intérêt pour l'EEE).

- Cancérogénicité cat. 1B (H350)
- Mutagène cellules germinales cat. 2 (H341)
- Irritation oculaire cat. 2 (H319) ; irritation cutanée cat. 2 (H315).

### 1.3.2 Classement du CIRC

Le trichloroéthylène est classé dans le groupe 2A : Probablement cancérogène pour l'Homme.

### 1.3.3 Tableaux des maladies professionnelles

#### 1.3.3.1 Régime général Tableau 12

Affections professionnelles provoquées par les hydrocarbures aliphatiques halogénés énumérés ci-après : dichlorométhane ; trichlorométhane ; tribromométhane ; triiodométhane ; tétrabromométhane ; chloroéthane ; 1,1-dichloroéthane ; 1,2-dichloroéthane ; 1,2-dibromoéthane ; 1,1,1-trichloroéthane ; 1,1,2-trichloroéthane ; 1,1,2,2-tétrabromoéthane ; pentachloroéthane ; 1-bromopropane ; 2-bromopropane ; 1,2-dichloropropane ; **trichloroéthylène** ; tétrachloroéthylène ; dichloro-acétylène ; trichlorofluorométhane ; 1,1,2,2-tétrachloro - 1,2-difluoroéthane ; 1,1,1,2-tétrachloro - 2,2-difluoroéthane ; 1,1,2-trichloro - 1,2,2-trifluoroéthane ; 1,1,1-trichloro - 2,2,2-trifluoroéthane ; 1,1-dichloro - 2,2,2-trifluoroéthane ; 1,2-dichloro - 1,1-difluoroéthane ; 1,1-dichloro - 1-fluoroéthane.

Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste indicative des principaux travaux susceptibles de provoquer ces maladies
Troubles cardiaques aigus à type d'hyperexcitabilité ventriculaire ou supraventriculaire et disparaissant après l'arrêt de l'exposition au produit.	7 jours	Préparation, emploi, manipulation des agents nocifs limitativement énumérés ci-après : trichlorométhane, chloroéthane, 1,1-dichloroéthane, 1,1,1-trichloroéthane, <b>trichloroéthylène</b> , tétrachloroéthylène, trichlorofluorométhane, 1,1,2,2-tétrachloro - 1,2-difluoroéthane, 1,1,1,2-tétrachloro - 2,2-difluoroéthane, 1,1,2-trichloro - 1,2,2-trifluoroéthane, 1,1,1-trichloro - 2,2,2-trifluoroéthane, 1,1-dichloro - 2,2,2-trifluoroéthane, 1,2-dichloro - 1,1-difluoroéthane, 1,1-dichloro - 1-fluoroéthane.
Polyneuropathies (après exclusion de la polyneuropathie alcoolique) ou neuropathies trigéminales, confirmées par des examens électrophysiologiques.	30 jours	Préparation, emploi, manipulation des agents nocifs limitativement énumérés ci-après : 1-bromopropane, 2-bromopropane, dichloroacétylène (notamment en tant que contaminant du <b>trichloroéthylène</b> ).
Neuropathies optiques rétrobulbaires bilatérales confirmées par des examens complémentaires, après exclusion de la neuropathie alcoolique.	30 jours	Préparation, emploi, manipulation des agents nocifs limitativement énumérés ci-après : dichloroacétylène, notamment en tant que contaminant du <b>trichloroéthylène</b> .

#### 1.3.3.2 Régime agricole Tableau 21

Affections professionnelles provoquées par les hydrocarbures aliphatiques halogénés énumérés ci-après : dibromométhane, dichlorométhane ; bromochlorométhane, diiodométhane, trichlorométhane ; tribromométhane ; triiodométhane ; tétrachlorométhane, tétrabromométhane ; chloroéthane ; 1,1-dichloroéthane ; 1,2-dichloroéthane ; 1,2-dibromoéthane ; 1,1,1-trichloroéthane ; 1,1,2-trichloroéthane

; 1,1,2,2-tétrabromoéthane ; 1,1,2,2-tétrachloroéthane, pentachloroéthane ; 1-bromopropane ; 2-bromopropane ; 1,2-dichloropropane ; **trichloroéthylène** ; tétrachloroéthylène ; dichloroacétylène ; trichlorofluorométhane ; 1,1,2,2-tétrachloro - 1,2-difluoroéthane ; 1,1,1,2-tétrachloro-2,2-difluoroéthane ; 1,1,2-trichloro-1,2,2-trifluoroéthane ; 1,1,1-trichloro-2,2,2-trifluoroéthane ; 1,1-dichloro-2,2,2-trifluoroéthane ; 1,2-dichloro-1,1-difluoroéthane ; 1,1-dichloro-1-fluoroéthane.

Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste indicative des principaux travaux susceptibles de provoquer ces maladies
Troubles cardiaques transitoires à type d'hyperexcitabilité ventriculaire ou supraventriculaire disparaissant après l'arrêt de l'exposition au produit.	7 jours	Préparation, emploi, manipulation des agents nocifs limitativement énumérés ci-après : trichlorométhane, chloroéthane, 1,1-dichloroéthane, 1,1,1-trichloroéthane, <b>trichloroéthylène</b> , tétrachloroéthylène, trichlorofluorométhane, 1,1,2,2-tétrachloro-1,2-difluoroéthane, 1,1,1,2-tétrachloro-2,2-difluoroéthane, 1,1,2-trichloro-1,2,2-trifluoroéthane, 1,1,1,1-trichloro-2,2,2-trifluoroéthane, 1,1-dichloro-2,2,2-trifluoroéthane, 1,2-dichloro-1,1-difluoroéthane, 1,1-dichloro-1-fluoroéthane.
Polyneuropathies des membres (après exclusion de la polyneuropathie alcoolique) ou neuropathie trigéminal, confirmées par des examens électrophysiologiques.	30 jours	Préparation, emploi, manipulation des agents nocifs limitativement énumérés ci-après : 1-bromopropane, 2-bromopropane, dichloroacétylène (notamment en tant que contaminant du <b>trichloroéthylène</b> ).
Neuropathie optique rétrobulbaire bilatérale confirmée par des examens complémentaires, après exclusion de la neuropathie alcoolique.	30 jours	Préparation, emploi, manipulation des agents nocifs limitativement énumérés ci-après : dichloroacétylène, notamment en tant que contaminant du <b>trichloroéthylène</b> .

## 2 VLEP existantes

Substance CAS No.	Trichloroethylene			
	79-01-6			
	Limit value - Eight hours		Limit value - Short term	
	ppm	mg/m <sup>3</sup>	ppm	mg/m <sup>3</sup>
<a href="#">Austria</a>	50	270	250	1350
<a href="#">Belgium</a>	50	273	100	545
<a href="#">Canada - Québec</a>	50	269	200	1070
Denmark	10	55	20	110
<a href="#">European Union</a>				
<a href="#">Germany (AGS)</a>	11 (1)	60 (1)		
	6 (2)	33 (2)		
<a href="#">Germany (DFG)</a>				
<a href="#">Hungary</a>		270		540
Italy				
<a href="#">Japan</a>	10			
Poland		50		400
<a href="#">Spain</a>	50	273	100	546
Sweden	10	50	25	140
<a href="#">Switzerland</a>	50	260	100	520
<a href="#">The Netherlands</a>				
USA - NIOSH	25		2 (1)	
<a href="#">USA - OSHA</a>	100		200	
<a href="#">United Kingdom</a>	100	550	150	820
	Remarks			
Germany (AGS)	(1) workplace exposure concentration corresponding to the proposed tolerable cancer risk (see background document: Germany AGS) (2) workplace exposure concentration corresponding to the proposed preliminary acceptable cancer risk (see background document: Germany AGS)			
USA - NIOSH	(1) ceiling limit value (1 h) as waste in anesthetic gases			

(source : base de données Gestis ([http://bgia-online.hvbg.de/LIMITVALUE/WebForm\\_ueliste.aspx](http://bgia-online.hvbg.de/LIMITVALUE/WebForm_ueliste.aspx), consulté le 8 décembre 2011))

### 3 Résumé de la synthèse du SCOEL

#### Rapport SCOEL/SUM/142 after public consultation, April 2009 (SCOEL, 2009)

Le trichloroéthylène (TCE) entraîne des effets cancérogènes (cancers hépatiques, rénaux et lymphomes non-Hodgkinien) considérés comme effet critique. Chez l'Homme, le rein, et plus particulièrement le tubule proximal, est considéré comme l'organe cible. Dans des études récentes, des cancers rénaux ont été observés chez des travailleurs (majoritairement dans le secteur de dégraissage du métal), exposés de manière répétée à des concentrations élevées qui sont clairement néphrotoxiques. Les cancers rénaux semblent être fortement liés à l'effet néphrotoxique, qui a donc été retenu pour l'évaluation. L'étude des mécanismes de cytotoxicité révélant une augmentation relative d'un métabolisme secondaire glutathion-dépendant laisse penser que la relation dose-réponse est sub-linéaire aux faibles doses. Le SCOEL considère le TCE comme un cancérogène génotoxique pour lequel il existe un seuil, hypothèse soutenue par les études sur le mécanisme d'action et de toxicocinétique. Le SCOEL recommande de réaliser une extrapolation linéaire pour les tumeurs rénales aux concentrations entraînant des effets néphrotoxiques.

Le SCOEL propose de se baser sur l'étude de Green *et al.* (2004) afin d'établir sa VLEP. Dans cette cohorte, 70 travailleurs exposés au TCE ont été examinés pour de possibles dysfonctionnements rénaux. L'exposition moyenne était de 32 ppm (175 mg.m<sup>-3</sup>, 0,5-252 ppm). Des altérations subcliniques mineures des paramètres rénaux fonctionnels ont été observées : une élimination plus importante de l'acide formique et de l'acide méthylmalonique et des niveaux urinaires élevés de N-acétyl-β-D-glucosaminidase (NAG) et d'albumine (niveaux urinaires non corrélés avec les concentrations urinaires de TCA). Ainsi, l'exposition moyenne a été considérée comme un LOAEC pour les effets néphrotoxiques. Ces résultats sont confirmés par l'étude de Seldén *et al.* (1993) qui n'observe aucune augmentation de l'excrétion urinaire de protéine marqueur NAG chez des travailleurs exposés à des concentrations de 6-10 ppm de TCE. Ce niveau peut alors être considéré comme un NOAEC à partir duquel une **TWA de 10 ppm** est proposée pour le TCE.

Des pics d'exposition ont été décrits comme critiques lors du développement de cancer rénal chez l'Homme, une valeur limite court terme peut apporter une protection supplémentaire contre une potentielle surexposition accidentelle. Considérant une exposition moyenne de 32 ppm issue de l'étude de Green *et al.* (2004), une **STEL de 30 ppm** est proposée pour garantir une marge de sécurité par rapport aux situations d'exposition entraînant des effets néphrotoxiques.

Selon les études de toxicocinétique, l'absorption percutanée serait importante (Stewart et Dodd, 1964 ; Sato et Nakalima, 1978). Ceci est soutenu par l'étude de Tsuruta (1978) qui a appliqué du TCE pur sur de la peau de souris. Le SCOEL en conclut qu'il faut attribuer la mention peau.

## 4 Toxicocinétique – Métabolisme

### 4.1 Absorption

Chez l'animal comme chez l'Homme, le trichloroéthylène (TCE) est absorbé rapidement quelle que soit la voie d'exposition.

Par inhalation, le TCE est rapidement et fortement absorbé (28-80%). L'équilibre sanguin est atteint après 2 heures d'une exposition continue. La dose absorbée est proportionnelle à la concentration inhalée, à la durée d'exposition et au taux de ventilation alvéolaire. Elle augmente avec l'exercice physique (UE, 2004).

Par voie orale, le TCE est également rapidement et fortement absorbé par diffusion passive.

L'absorption cutanée semble également importante, mais sa mesure est rendue difficile par la nature chimique du TCE (solvant lipophile) qui lèse le *stratum corneum* (couche cornée), ce qui entraîne une absorption plus importante (INRS, 2008). L'exposition cutanée (30 min) a été testée chez quatre volontaires sains : suite à l'immersion d'une main dans du TCE, une absorption percutanée importante a été mise en évidence par des concentrations de TCE mesurées dans le sang ( $2 \text{ mg.L}^{-1}$  immédiatement après exposition,  $0,34 \text{ mg.L}^{-1}$  après 30 min et  $0,22 \text{ mg.L}^{-1}$  après 1h) (Sato et Nakajima, 1978). Kezic *et al.* (2000) ont exposé les mains et avant-bras ( $1000 \text{ cm}^2$ ) de 5 volontaires sains à du TCE pendant 20 ou 30 min et ont mis en évidence un coefficient de perméabilité de  $0,021 \text{ cm.h}^{-1}$ .

### 4.2 Distribution

Chez l'Homme et l'animal et quelle que soit la voie d'absorption, le TCE est largement distribué dans tout l'organisme via la circulation sanguine. Compte tenu de sa forte liposolubilité, il est majoritairement retrouvé dans le tissu adipeux<sup>5</sup>, mais également dans le foie, les reins, le système nerveux et le système cardiovasculaire. Il est capable de passer la barrière placentaire, la barrière hémato-encéphalique et de se retrouver dans le lait maternel.

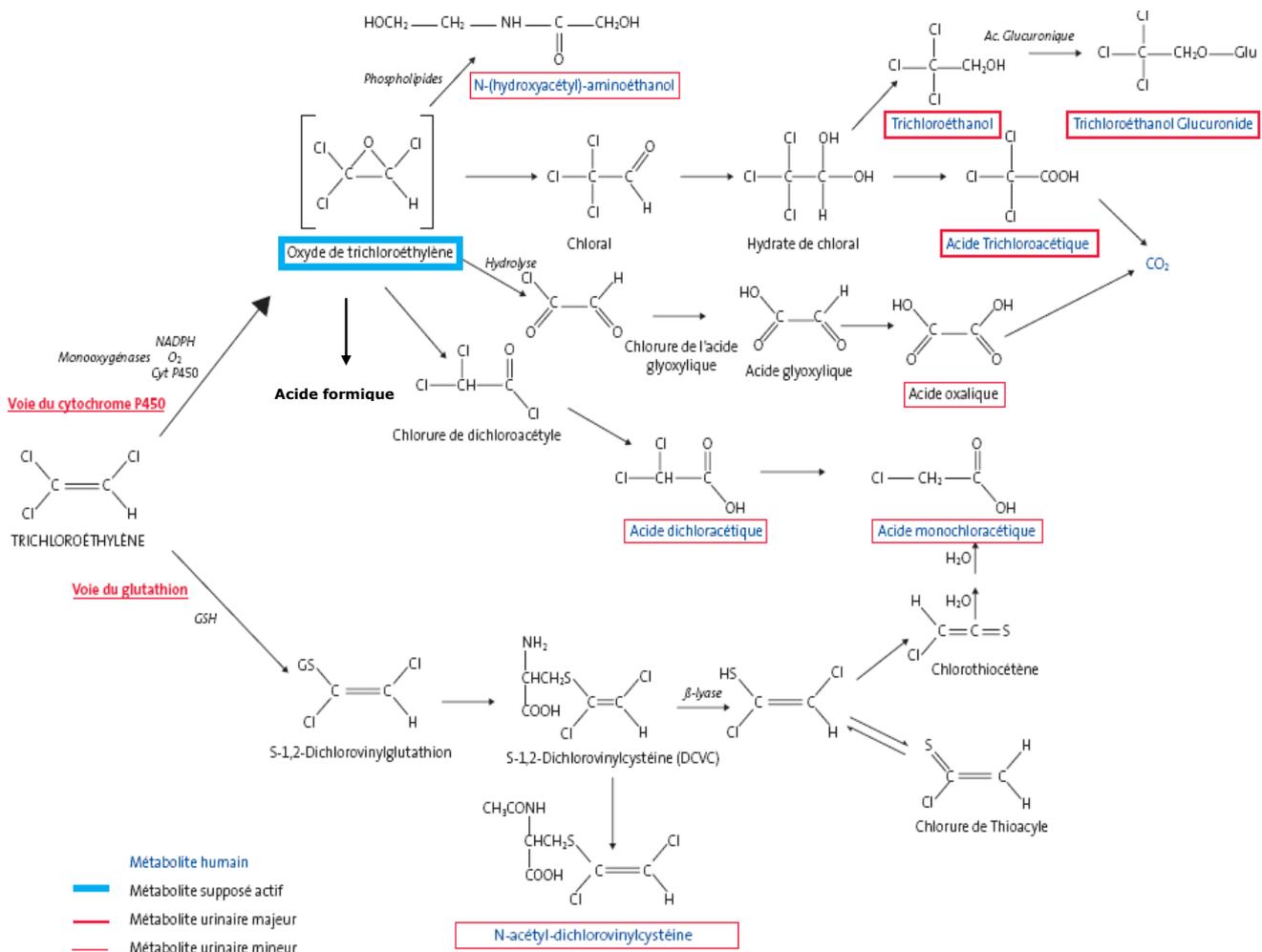
### 4.3 Métabolisme

Chez l'Homme, 40 à 75% de TCE inhalé est métabolisé. Les voies métaboliques sont qualitativement similaires entre les espèces. Le TCE est rapidement métabolisé par deux voies, principalement au niveau du foie mais également localement ou au niveau des cellules de Clara (poumons) (Figure 1) :

- via un métabolisme oxydatif (implication du cytochrome P450) : Le TCE est rapidement transformé par le cytochrome P450 (en particulier le CYP450 2E1) en un époxyde instable, lequel se transforme majoritairement en trichloroacétaldéhyde ou chloral, hydrolysé en hydrate de chloral. L'hydrate de chloral sert alors de substrat à l'alcool déshydrogénase et l'hydrate de chloral déshydrogénase, conduisant respectivement à la formation de trichloroéthanol (libre et conjugué glucuronidé) et d'acide trichloroacétique (TCA). Ces métabolites sont considérés majoritaires et sont excrétés principalement dans l'urine. De manière minoritaire, l'époxyde instable peut également conduire à la formation d'acide dichloroacétique (DCA), d'acide monochloroacétique, d'acide formique, de monoxyde de carbone, d'acide oxalique et de N-(hydroxyacétyl)-aminoéthanol.
- En moindre mesure par conjugaison au glutathion : Le TCE est également métabolisé via la glutathion-S-transférase en S-1,2-dichlorovinylglutathion puis en S-1,2-dichlorovinylcystéine

<sup>5</sup> Les graisses peuvent servir de réservoir de TCE. L'accumulation peut transitoirement augmenter les expositions internes sans bioaccumulation à moyen ou à long terme.

(DCVC). Ce métabolite peut alors être transformé selon différentes voies soit en N-acétyl-dichlorovinylcystéine par une N-acétyltransférase, soit en chlorure de thioacyle ou en chlorothiocétène via une  $\beta$ -lyase. Le chlorothiocétène peut ensuite être hydrolysé en acide monochloroacétique.



Chez l'Homme, aucune saturation n'a pu être mise en évidence aux concentrations d'expositions expérimentales (jusqu'à 300 ppm) mais 10-28% de la dose absorbée est éliminée inchangée dans l'air expiré.

L'éthanol interagit avec le TCE. Aux faibles concentrations de TCE (50-100 ppm), l'éthanol inhibe le métabolisme principal du TCE (voie du CYP450) entraînant de forts taux de métabolites dans la concentration sanguine tandis qu'aux fortes concentrations de TCE (500-1000 ppm), il augmente l'efficacité du métabolisme du TCE (Jakobson *et al.*, 1986 et Kaneko *et al.*, 1994 cités dans UE, 2004). Des inhibitions compétitives du métabolisme du TCE avec d'autres substances ont été observées : le 1,1,1-trichloroéthane, le tétrachloroéthylène, l'isopropanol, le pyrazole et le tétra éthylthiuram disulfure (UE, 2004).

## 4.4 Élimination

Les voies d'élimination du TCE sont qualitativement identiques chez l'animal et l'Homme sans influence de la voie d'exposition. Le TCE inchangé (10-28% de la dose) et les métabolites volatils (CO<sub>2</sub>, CO, trichloroéthanol) sont éliminés dans l'air expiré (UE, 2004). Le TCE inchangé

est éliminé dans l'air expiré pendant 18h après une exposition unique. Les métabolites principaux, le trichloroéthanol et le TCA, sont éliminés dans les urines (48-85%) et les fèces. Chez l'Homme, la demi-vie d'élimination urinaire du trichloroéthanol et de son dérivé conjugué est d'environ 10h et celle du TCA d'environ 50h. L'élimination du trichloroéthanol par les urines est totale 5 jours après l'arrêt de l'exposition, celle du TCA au bout de 13 jours (INRS 2002, INERIS 2005).

Des différences d'élimination urinaires en fonction du sexe ont été rapportées : les niveaux urinaires de trichloroéthanol et de TCA semblent être plus élevés chez l'homme que chez la femme (UE, 2004, ATSDR, 1997). L'élimination est plus faible chez la femme que chez l'homme.

Les métabolites mineurs (acides dichloroacétique et monochloroacétique, N-(hydroxyacétyl)aminoéthanol, N-acétyl-dichlorovinylcystéine) sont éliminés dans l'urine, le plus important étant l'acide monochloroacétique (4% de la dose).

## 4.5 Modèles pharmacocinétiques et pharmacodynamiques

Ce chapitre est issu du rapport « Proposition de valeurs guides de qualité d'air intérieur, Trichloroéthylène (TCE) » de l'Afsset (Afsset, 2009).

Plusieurs modèles « physiologiques toxicocinétiques » PBPK (Physiologically Based Pharmacokinetic) ont été proposés pour le trichloroéthylène. Les trois modèles les plus utilisés sont (NRC 2006) :

- les modèles de Fisher, proposés à partir de 2000, qui permettent une modélisation chez l'Homme ou la souris des risques de cancer du foie après exposition par voie orale et respiratoire au trichloroéthylène et formation de métabolites au niveau hépatique. Aucun de ces modèles ne considère le métabolisme rénal, et donc en particulier la voie du glutathion qui pourrait jouer un rôle important dans les manifestations toxiques chez l'Homme ;
- le modèle de Clewell, plus complexe que les modèles de Fisher car il comporte des sous-modèles pour les principaux métabolites et pour les trois organes cibles mis en évidence lors des études de toxicité chez l'animal (poumon pour le chloral, rein pour la dichlorovinylcystéine et foie pour le chloral, les acides di- et trichloroacétiques, le trichloroéthanol et son dérivé conjugué). Ce modèle prend en compte les expositions par voie respiratoire et orale, ainsi que les métabolismes hépatique et rénal ;
- sur la base des éléments développés dans les modèles de Fischer et de Clewell, et en considérant les ré-estimations des paramètres de ces modèles réalisées par Bois *et al.* (2000a, 2000b) à l'aide de techniques bayésiennes, l'US EPA et l'US Air Force ont proposé en 2004 un modèle harmonisé combinant les caractéristiques des modèles de Fischer et de Clewell et utilisé chez la souris, le rat et l'homme (TERA 2004, Chiu *et al.* 2006).

Cependant, malgré leur développement continu, aucun de ces modèles n'intègre actuellement toutes les voies d'exposition (par exemple la voie cutanée), ni l'ensemble des effets toxiques possibles (par exemple la neurotoxicité, reprotoxicité, *etc.*). De même, la métrique de dose à utiliser dans ces modèles n'est pas clairement argumentée : aire sous la courbe, dose cumulée, concentration maximale ?

Le développement de modèles plus complexes est lié à la progression des connaissances scientifiques concernant la compréhension du ou des modes d'action toxique du TCE.

## 5 Toxicité générale

Des données détaillées peuvent être retrouvées dans la littérature pour un profil toxicologique complet du trichloroéthylène chez l'animal et chez l'Homme (CIRC, 1995 ; ATSDR, 1997 ; US EPA, 2001 ; Health Council of the Netherlands, 2003 ; UE, 2004 ; NRC, 2006). Seuls les éléments importants pour la construction des VLEP sont repris dans cette synthèse.

### 5.1 Chez l'Homme

#### 5.1.1 Toxicité aiguë

Chez l'Homme exposé par inhalation à de fortes concentrations en TCE, la principale cible est le système nerveux central (SNC). En effet, lors d'intoxications massives ( $> 100$  ppm), un état d'excitation suivi d'une dépression du SNC, de fatigue et de somnolence a été mis en évidence. Cette dépression est caractérisée par une perte des réflexes et de la coordination motrice, pouvant évoluer vers le coma. Des lésions neurologiques, notamment au niveau des nerfs optique et trijumeau, ont également été rapportées à la suite d'expositions accidentelles mais l'imputabilité au TCE n'est pas certaine en raison de la présence possible de produits de dégradation toxiques. En revanche, la plupart des études chez des volontaires n'ont pas mis en évidence d'effets sur le SNC après une exposition unique à des doses inférieures ou égales à 300 ppm. Des effets cardiaques peuvent également survenir et pourraient être à l'origine de décès (fibrillation ventriculaire) lors d'expositions massives au TCE (UE, 2004).

Une atteinte hépatique caractérisée par des concentrations élevées d'enzymes ALAT et ASAT dans le sérum a été observée chez trois travailleurs exposés à des concentrations estimées à  $15\,000\text{ mg.m}^{-3}$  (soit  $2\,800$  ppm) (INERIS, 2005 ; UE, 2004).

Pour des expositions respiratoires de 1-4h, différents NOAEC de 520 à  $1650\text{ mg.m}^{-3}$  (95-300 ppm) ont été proposés chez l'Homme (INERIS, 2005 ; UE, 2004).

#### 5.1.2 Irritation

##### - Irritation respiratoire

Stewart *et al.* (Stewart *et al.*, 1970, cité dans INERIS, 2005) ont mis en évidence une sensation d'irritation et de gorge sèche après une exposition de 200 ppm ( $1090\text{ mg.m}^{-3}$ ) pendant 7 heures. Une irritation des muqueuses a été observée par Nomiyama et Nomiyama suite à une exposition unique de 4h à 27 ppm ( $148\text{ mg.m}^{-3}$ ) de TCE (Nomiyama et Nomiyama, 1977, cité dans UE, 2004). Cependant, ces effets n'ont pas été rapportés dans la plupart des autres études même à des concentrations supérieures.

##### - Irritation oculaire

Un contact oculaire direct du TCE entraînerait des douleurs intenses et des lésions de l'épithélium de la cornée avec une guérison complète en quelques jours (Grant, 1974 cité dans UE, 2004). Un homme de 54 ans a ressenti des douleurs ophtalmologiques suite à un accident ayant provoqué une immersion de la face, des épaules et de la poitrine dans du TCE, malgré un lavage immédiat à l'eau après le contact au TCE (Nakajima *et al.* 1987 cité dans UE, 2004). Enfin, chez un travailleur exposé à des vapeurs de TCE dans un milieu confiné pendant 15 à 20 minutes, une brûlure chimique de premier degré des conjonctives avec abrasion d'une des cornées ainsi qu'un érythème cutané sur l'ensemble du corps ont été diagnostiqués. Aucune dose d'exposition n'est relatée pour la survenue de ces effets. La guérison des lésions a été obtenue au bout de 11 jours sans aucun effet résiduel (Maloof, 1949 cité dans UE, 2004).

##### - Irritation cutanée

Le TCE est un irritant cutané. Un contact cutané répété entraîne un dégraissage cutané induisant des érythèmes, des lésions eczémateuses et des dermatites exfoliatives généralisées (Malooof, 1949 ; Irish, 1963 ; Schirren, 1971 ; Bauer et Rabens, 1974 ; Von Wuthrich, 1977 cités dans UE, 2004). Chez 4 volontaires sains exposés au TCE sous forme de liquide, des lésions cutanées ont été également observées (Sato et Nakajima, 1978 cité dans UE, 2004). Toutefois, aucun effet cutané n'a été détecté chez un volontaire exposé 18 jours au TCE par application cutanée sans occlusion (quantité non donnée) ; l'absence d'effet cutané est probablement due à l'évaporation du TCE à partir du site d'exposition (Wahlberg, 1984 cité dans UE, 2004).

Plusieurs études ont mis en évidence des dermatites généralisées accompagnées d'effets hépatiques (hépatites, jaunisse, hépatomégalie, hépatosplénomégalie) suite à des expositions au TCE (Xu *et al.*, 2009 ; Nakajima *et al.*, 1993 et 2008 ; Chittasobhaktra *et al.*, 1997 ; Nakayama *et al.*, 1988 cités dans US EPA, 2009).

### 5.1.3 Sensibilisation

Il n'existe pas de données sur la sensibilisation respiratoire.

Quelques études rapportent des résultats positifs pour la sensibilisation cutanée (patch-tests) suite à une exposition au TCE. Quatre mois après une exposition au TCE ayant entraîné, entre autre, des effets cutanés (desquamation, érythrodermie), les patch-tests réalisés ont abouti à des réactions positives au TCE et au trichloroéthanol suggérant une hypersensibilité retardée (Nakayama *et al.*, 1988 cité dans UE, 2004). De même, des résultats positifs de patch-tests ont été obtenus chez une travailleuse qui avait été atteinte de démangeaisons intenses et de lésions érythémateuses induites par une exposition professionnelle au TCE (Conde-Salazar *et al.*, 1983 cité dans UE, 2004). Réexposée à 100 ppm de TCE, des lésions cutanées sont apparues sur le visage et les mains ainsi que des lésions vésiculo-pustulaires au niveau du cou. Aucun métabolite du TCE n'a pu être détecté dans le sang.

L'exposition au TCE semble liée à des effets auto-immuns (ex. lupus érythémateux) qui pourraient entraîner des érythèmes cutanés et d'autres réactions cutanées.

### 5.1.4 Toxicité chronique

#### 5.1.4.1 Effets neurologiques

Chez l'Homme, les expositions subchroniques et chroniques par inhalation sont à l'origine d'atteintes neuropsychiques (syndrome psychosomatique avec anesthésie, céphalées, troubles de la mémoire, *etc.* et syndrome végétatif avec sueurs, troubles fonctionnels, vertiges, *etc.*). Plusieurs études et revues réalisées en milieu professionnel soulignent ces effets (Grandjean *et al.*, 1955 ; Bardodej et Vyskocil, 1956 ; Anderson, 1957 ; Lilis *et al.*, 1969 ; El Ghawabi *et al.*, 1973 ; Capellini et Grisler, 1958 ; De Rosa *et al.*, 1971 ; Graovac-Leposavic *et al.*, 1964 ; Gun *et al.*, 1978 ; Landrigan *et al.*, 1987 ; Rasmussen *et al.*, 1993 ; Schuttman, 1970 ; Szulc-Kuberska, 1972 ; Takeuchi, 1986 ; Tolot *et al.*, 1964 ; Von Lachnit *et al.*, 1958 ; Zielinski, 1973 ; Mhiri *et al.*, 2004 cités ATSDR, 1997 ; US EPA, 2001 ; NRC, 2006 ).

La plupart des études chez l'Homme font mention des symptômes décrits lors des intoxications aiguës, mais sont souvent de qualité insuffisante (absence de données d'exposition et sur les facteurs confondants). Des effets neurologiques plus discrets, en particulier une modification de la fonction du nerf trijumeau, une fatigue ou une incoordination motrice ont également été observés et décrits dans le Tableau I pour des concentrations respectives de 87, 60 et 38 mg.m<sup>-3</sup> en exposition chronique (plus de 7 ans) (Ruijten *et al.*, 1991 ; Rasmussen *et al.*, 1993 ; Vandervort et Pelakoff 1973 ; Okawa et Bodner 1973 ; cités dans US EPA, 2001). Les effets neurotoxiques du TCE pourraient être imputés à un de ses métabolites (acide dichloroacétique DCA). Il existe des incertitudes sur l'évaluation historique de l'exposition des travailleurs exposés au TCE, notamment d'éventuels pics d'exposition par le passé. Pour l'étude de Rasmussen *et al.* (Rasmussen *et al.*, 1993 cité dans US EPA, 2001), se basant sur des données historiques danoises au poste de travail, la concentration moyenne pendant la

période 1947 – 1987 a été évaluée comme étant inférieure à 50 ppm de TCE dans l'air et reste cohérente avec les niveaux d'exposition proposés par les auteurs.

Dans une étude centrée sur les travailleurs utilisant le TCE comme dégraissant, les niveaux d'exposition sur une journée de travail pour le TCE étaient entre 22 et 66 ppm (moyenne : 38 ppm) avec des pics de 77 à 370 ppm. Neuf des 12 travailleurs exposés avec une période d'emploi entre 4,4 et 9,4 années ont été soumis à un examen médical (versus 9 témoins). Sept personnes exposées et 1 témoin ont rapporté des symptômes (fatigue, perte de sommeil, irritation oculaire,...). Après 3 mois avec des expositions réduites (moyenne à 16 ppm) et des pics d'exposition à 74 ppm, le nombre de symptômes rapportés a légèrement diminué (Landrigan et Kominsky, 1987 cité dans US EPA, 2001).

Dans l'un de ces travaux, Ruijten *et al.* ont constaté une réduction de la vitesse de conduction nerveuse pour le nerf sural de travailleurs d'une imprimerie comparativement à un groupe témoin constitué d'ouvriers non-exposés du même établissement (Ruijten *et al.*, 1991 cité dans US EPA, 2001). Chez ces travailleurs exposés depuis plus de 6 ans (35-70 ppm 3 ans avant l'étude puis 17 ppm après substitution de l'encre incriminée), aucune altération des fonctions nerveuses autonomes ou périphériques n'est détectée et le questionnaire ne révèle aucune neuropathie.

Les mesures pratiquées sur les nerfs radial et ulnaire d'un groupe réduit de 7 travailleurs exposés à des concentrations de vapeurs de 20-40 ppm sur des périodes de 6 mois à 9 années ne montrent aucune différence avec un groupe témoin (Triebig, 1978 cité dans US EPA, 2009). Les mêmes auteurs ont renouvelé l'expérience sur 17 travailleurs exposés professionnellement à plus de 9 ppm de TCE et pour lesquels les symptômes de neuropathie sont avérés (Triebig, 1982 cité dans US EPA, 2009). Les résultats ne montrent apparemment pas d'anomalie particulière (vitesse de conduction du nerf ulnaire : 55-62 ms) mais ne sont pas comparés à ceux d'un groupe témoin.

Dans l'étude la plus récente, Mhiri *et al.* (2004) ont évalué la toxicité du TCE sur le nerf trijumeau. Ainsi, 23 travailleurs exposés au TCE (12,4 ans +/- 8,3) et 23 témoins se sont soumis à des examens cliniques, toxicologiques et biologiques. Les travailleurs présentaient déjà des effets tels que des paralysies de la face. L'évaluation de l'exposition est peu détaillée et les auteurs estiment des niveaux de concentration à 50 ppm (intervalle 50 à 150 ppm). Les auteurs notent une corrélation entre la durée d'exposition au TCE et l'augmentation de la dépolarisation membranaire du nerf trijumeau, cet effet a été jugé comme précurseur d'atteintes neurologiques.

Sur le constat de tels effets, plusieurs auteurs se sont particulièrement intéressés à caractériser les neuropathies à l'origine de ces symptômes comportementaux perçus pour les expositions au trichloroéthylène. L'analyse des encéphalogrammes réalisés à cette occasion pour un groupe de 20 hommes volontaires exposés à des vapeurs de 95 ppm de TCE durant environ 4 heures ne mettent aucune anomalie en évidence (Konietzko, 1975 cité dans US EPA, 2009).

Des effets autres que comportementaux mais toujours associés à des atteintes nerveuses ont été étudiés. Des altérations auditives (fréquences à 4kHz) ont été diagnostiquées chez des travailleurs souffrant de neuropathie associée à l'exposition au TCE, cependant, ces hypoacousies pourraient être aussi attribuables au niveau sonore élevé dans les ateliers concernés (De Rosa, 1971 cité dans US EPA, 2009). Szulc-Kuberska *et al.* ont mentionné des effets similaires chez 26 travailleurs parmi 40 ayant déjà présenté des symptômes caractéristiques d'atteintes du système nerveux central (Szulc-Kuberska *et al.*, 1972 et 1976 cités dans US EPA, 2009). Les tests audiométriques indiquent des pertes d'audition pour des fréquences situées entre 2 et 3 kHz et une prévalence des hypoacousies dépendante de la durée d'exposition. L'âge apparaît cependant comme un biais possible à cette interprétation. Vyskocil *et al.* (2008) estiment qu'aucune étude chez l'Homme ne permet d'apprécier correctement l'interaction ototoxique entre bruit et exposition au TCE.

Le Tableau I présente une synthèse des études humaines pour des expositions subchroniques et chroniques par inhalation avec des données quantitatives sur les niveaux d'exposition au TCE.

**Tableau I : Synthèse des études humaines pour des expositions subchroniques et chroniques (inhalation) au TCE (d'après US EPA 2001, 2009)**

Étude	Durée et voie d'exposition	Concentrations	Effet critique
Ruijten <i>et al.</i> (1991)	Chronique (moyenne =16 ans)	44 ppm (calculé à partir de la moyenne des expositions cumulées)	Effets sur le SNC : Modification de la fonction nerveuse du nerf trijumeau
Rasmussen <i>et al.</i> (1993)	Chronique (moyenne = 7 ans)	40 - 60 mg.L <sup>-1</sup> TCA urinaire $\cong$ 20 ppm*	SNC : incoordination motrice, altération de la fonction auditive, visuelle et cognitive (dose dépendante)
Vandervort et Pelakoff (1973)	Chronique (8 ans)	32 ppm	SNC : somnolence, fatigue, irritation oculaire
Okawa et Bodner (1973)	Subchronique <i>Pas de temps d'exposition précisé</i>	71 mg.L <sup>-1</sup> TCA urinaire en moyenne $\cong$ 20 - 30 ppm*	SNC : nausée, maux de tête, fatigue,...)
El Ghawabi <i>et al.</i> (1973)	Chronique (de moins de 1 an à 9 ans)	Concentrations moyennes entre 41 et 163 ppm	Pas d'effet rapporté sur les fonctions du nerf trijumeau
Mhiri <i>et al.</i> (2004)	Chronique (exposition 6 h / jour pendant au moins 2 ans)	Entre 50 et 150 ppm (79,3 +/- 42 mg.L <sup>-1</sup> TCA urinaire en moyenne)	Augmentation du potentiel évoqué sensitif du nerf trijumeau chez 15 des 23 travailleurs exposés (65 %)
Triebig <i>et al.</i> (1982)	Chronique (exposition entre 1 et 258 mois avec 83 mois en moyenne)	Entre 5 et 70 ppm	Pas de différence statistiquement significative pour la vitesse de conduction nerveuse entre exposés et témoins.
Landrigan et Kominsky, 1987	Chronique (exposition entre 4,4 et 9,4 ans)	entre 22 et 66 ppm (moyenne : 38 ppm)	Fatigue, perte de sommeil, irritation oculaire, diminution de la coordination...

\* Les concentrations atmosphériques ont été estimées à partir des concentrations en TCA urinaire en utilisant l'hypothèse que 50 mg/L est équivalent à 20 ppm.

Concernant le mode d'action, la littérature actuelle indique que la substance induit de multiples effets sur le système nerveux impliquant différents mécanismes d'action. A titre d'exemple, les modifications liées à l'apprentissage ou la mémoire peuvent être dues à l'impact de la substance sur la potentialisation à long terme, qui est considérée comme la base neurophysiologique de l'apprentissage. Le trichloroéthylène est susceptible d'altérer certains récepteurs notamment les récepteurs au GABA(A) (Shih *et al.*, 2001 cité dans NRC, 2006) ou les systèmes de neurotransmetteurs sérotoninergiques (Gerlach *et al.*, 1998 ; Lopreato *et al.*, 2003 cités dans NRC, 2006). Le NRC (2006) évoque également d'autres cibles et impacts potentiels, notamment les récepteurs dopaminergiques (Oshiro *et al.*, 2004 cité dans NRC, 2006), le stress oxydatif ou l'activation de proliférateurs de peroxysomes (récepteurs PPAR  $\alpha$  dans le cerveau).

#### 5.1.4.2 Maladies neuro dégénératives

Plusieurs rapports ont suggéré un lien entre exposition au trichloroéthylène et maladie de Parkinson. Guehl *et al.* (Guehl *et al.*, 1999 cité dans US EPA, 2009) ont décrit le cas d'une femme de 47 ans atteinte qui a été exposée durant une période de 7 ans. Sans conclure, les

auteurs soulignent notamment le jeune âge de la personne et le fait que cette pathologie concerne particulièrement les hommes. Une autre étude de Kochen *et al.* (Kochen *et al.*, 2003 cité dans US EPA, 2009) décrit 3 cas de personnes atteintes et exposées de manière chronique au trichloroéthylène.

Dans une étude pionnière, Gash *et al.* (Gash *et al.*, 2007 cité dans US EPA, 2009) ont investigué la possible relation entre exposition long terme au TCE et survenue de la maladie de Parkinson. Les examens de 30 travailleurs d'un atelier de dégraissage ont diagnostiqué cette pathologie pour les 3 sujets occupant les postes adjacents à la source de TCE et soumis aux inhalations et expositions cutanées chroniques du produit. Des symptômes de la maladie de Parkinson (ralentissement moteur) ont été identifiés pour les autres sujets travaillant à distance plus élevée de cette source. Ces travaux sont accompagnés d'expérimentations animales présentées ultérieurement. En effet, une hypothèse biologique a été avancée par Riederer *et al.* (Riederer *et al.*, 2002 cité dans US EPA, 2009) et suggère la formation de TaClo (1-trichlorométhyl-1,2,3,4-tétrahydro- $\beta$ -carboline), une neurotoxine dopaminergique potentielle qui se forme de manière endogène après une exposition au trichloroéthylène.

#### 5.1.4.3 Effets rénaux

Les publications sont plus réduites concernant l'impact du trichloroéthylène sur la fonction rénale. Seules les publications les plus récentes sont présentées. Le NRC (2006) souligne que la substance et certains de ses métabolites issus de la voie de conjugaison du glutathion présentent un potentiel néphrotoxique. Les résultats des études chez l'Homme et l'animal sont concordants. Les investigations de la néphrotoxicité dans les études humaines indiquent que les travailleurs les plus exposés présentent des altérations du tubule proximal. Les niveaux d'exposition à l'origine de ces effets restent cependant imprécis (NRC, 2006).

A partir de 17 cas de travailleurs exposés professionnellement au TCE (durée d'exposition moyenne de 15 ans et latence entre le début de l'exposition et le diagnostic du cancer de 30 ans), comparés à d'autres cas de cancers rénaux (non-exposés au TCE), l'équipe de Brüning *et al.* a montré que tous les sujets exposés comportaient des atteintes tubulaires ou glomérulaires des reins (51% chez les non-exposés) (Brüning *et al.*, 1996 cité dans NRC, 2006). Dans la continuité de cette étude, ces auteurs ont mesuré des taux urinaires d' $\alpha$ -1-microglobuline et de glutathion transférase (GST)  $\alpha$ , considérés comme des marqueurs d'atteinte tubulaire proximale ; les concentrations mesurées chez les travailleurs exposés étaient 2 à 3 fois supérieures à celles du groupe témoin (Brüning *et al.*, 1999 cité dans NRC, 2006). Dans une autre étude, Brüning *et al.* ont observé une protéinurie chez les travailleurs masculins exposés au TCE contrairement aux témoins (Brüning *et al.*, 1989 cité dans NRC, 2006).

Bolt *et al.* (Bolt *et al.*, 2004 cité dans US EPA, 2009) ont également mesuré l'excrétion d' $\alpha$ -1-microglobuline chez des patients inclus dans l'étude de Brüning *et al.* (Brüning *et al.* 2003 cité dans US EPA, 2009). L'étude est basée sur des prélèvements urinaires issus de 74% des cas atteints de cancer des cellules rénales (134 patients) et de 75% des témoins (340 personnes). Les auteurs ont indiqué une augmentation de l' $\alpha$ -1-microglobuline chez les patients par rapport aux témoins.

En revanche, les taux urinaires de GST  $\pi$ , considéré comme un marqueur d'atteinte tubulaire distale, semblent identiques entre les sujets exposés et non exposés. De légères augmentations des taux urinaires d'albumine constatées chez 8 travailleurs exposés accidentellement au TCE (concentrations de 230 à 380 ppm dans la zone de travail) ont été rapportées (Nomura, 1962 cité dans NRC, 2006).

Les travaux de Green *et al.* (2004) mettent en évidence des excès significatifs de marqueurs urinaires de néphrotoxicité (NAG et albumines) chez des travailleurs exposés au TCE (4,1 années en moyenne / 1 – 20 années) pour une concentration moyenne évaluée à 32 ppm (0,5 – 252 ppm). Cependant, aucune corrélation de ces excès avec l'intensité et la durée des expositions n'étant trouvée, les auteurs concluent à l'absence de néphrotoxicité pour ces intensités d'exposition. L'exposition a été estimée à partir des concentrations urinaires en TCA.

Les auteurs indiquent qu'il existe une corrélation entre l'exposition à la substance et les concentrations urinaires de TCA et supposent qu'une concentration de 100 mg.L<sup>-1</sup> est équivalente à une exposition au TCE de 50 ppm. Ainsi, la concentration moyenne en TCA était de 64 +/- 102 mg.L<sup>-1</sup> (1-505). Deux personnes étaient exposées à environ 250 ppm de TCE, 5 à plus de 100 ppm, 3 entre 50 et 100 ppm et les autres (n=60) à moins de 50 ppm.

Le faible accroissement d'activité des glutathion S-transférases- $\alpha$  (GST- $\alpha$ ) et les excès d'acide formique et de méthylmalonate urinaires, bien que statistiquement significatifs, sont trop faibles pour être considérés comme symptomatiques d'une altération. Leur corrélation avec les concentrations urinaires en TCA et non avec la durée d'exposition suggère l'existence de modifications rénales récentes et probablement réversibles. Aucun effet néphrotoxique clinique n'a été observé pendant cette étude. Les auteurs suggèrent que les métabolites du trichloroéthylène induisent un déficit en vitamine B12 conduisant à un excès d'acide formique et d'acide méthylmalonique. Ces acides peuvent contribuer à une néphrotoxicité par acidose cellulaire.

A noter que la publication de Green *et al.* (2004) a été soutenue financièrement notamment par l'association européenne des solvants chlorés (European Chlorinated Solvents Association).

Lock et Reed (2006) suggèrent, sur la base des résultats de l'étude de Green *et al.* (2004), qu'il existe un seuil de 250 ppm pour la néphrotoxicité chez l'Homme.

Dans une autre étude réalisée par Seldén *et al.* (1993), 29 travailleurs suédois dans le domaine du dégraissage étaient exposés au TCE. 86% des concentrations dans l'air représentatives d'une exposition 8 heures étaient inférieures à 50 mg.m<sup>-3</sup>. La médiane des concentrations ajustées sur le temps était de 16 mg.m<sup>-3</sup> (3 ppm) et la moyenne de 27 mg.m<sup>-3</sup> (5 ppm). Les auteurs indiquent que la durée d'exposition sur la semaine variaient entre 0 et 32 heures (médiane = 6 heures ; moyenne = 11,3 heures), indiquant un profil d'exposition très intermittent.

Aucune augmentation de l'excrétion de la NAG n'a été observée. Ces niveaux d'exposition apparaissent comme un seuil d'effets rénaux précliniques.

Radican *et al.* (2006) rappellent que plusieurs études cas témoins suggèrent que des travailleurs exposés au trichloroéthylène sont plus susceptibles d'être atteints de pathologies rénales à un stade avancé (pathologie rénale chronique nécessitant une dialyse ou une transplantation). Les auteurs ont réalisé une étude de cohorte rétrospective chez des travailleurs de l'aéronautique exposés au trichloroéthylène et à d'autres substances. Pour la période de 1973 à 2000, les auteurs ont mis en évidence une augmentation du risque néphrotoxique pour les travailleurs exposés au trichloroéthylène par rapport aux témoins. L'interprétation reste cependant difficile en raison de coexpositions, de difficultés pour estimer l'exposition, d'une atténuation inexplicite du risque entre 2001 et 2002, de facteurs confondants (diabète ou hypertension).

Concernant le mode d'action, le NRC (2006) souligne que la néphrotoxicité de la substance est associée aux voies métaboliques. Il est reconnu que l'un des métabolites du trichloroéthylène, la S-(1,2-dichlorovinyl)-l-cystéine, induit une toxicité rénale. Ce métabolite peut être activé par sulfoxydation ou par conjugaison et induire des espèces réactives génotoxiques et cytotoxiques. La S-(1,2-dichlorovinyl)-l-cystéine et le sulfoxyde de la S-(1,2-dichlorovinyl)-l-cystéine jouent un rôle dans la toxicité rénale des cellules tubulaires.

L'un des mécanismes suspectés de la néphrotoxicité du TCE est la conjugaison au glutathion (S-(1,2-dichlorovinyl)glutathion) ultérieurement conjugué en S-(1,2-dichlorovinyl)-l-cystéine (Lash *et al.*, 2000b cité dans US EPA, 2009). Cette molécule a été testée sur des lignées de cellules de tubule proximale de rein humain. Il faut des concentrations élevées de S-(1,2-dichlorovinyl)-l-cystéine pour obtenir une nécrose cellulaire (> 100  $\mu$ mol) alors que l'apoptose et la prolifération cellulaire sont obtenues aux concentrations d'un ordre de grandeur plus petite. Cet effet s'accompagne de changement dans l'expression de protéine régulant l'apoptose (Bcl-2, Bax, Apaf-1, Caspase-9 cleavage, PARP cleavage) et dans la croissance et/ou la différenciation cellulaire et dans la réponse au stress (p53, Hsp27, NF-kappaB). Les effets sur p53 et Hsp27 implique la fonction « protein kinase C », le mitogène de signalisation de la protéine kinase et le cytosquelette. Le profil typique d'expression de ces protéines peut servir

comme marqueur moléculaire d'exposition et marqueur précoce d'effet néphrotoxique en population humaine exposée au TCE (Lash *et al.*, 2000b cité dans US EPA, 2009).

#### 5.1.4.4 Effets hépatiques

Le rapport du NRC (2006) présente les principales conclusions des études chez l'Homme relatives à l'hépatotoxicité. Les résultats des études suggèrent que l'exposition professionnelle peut conduire à des pathologies hépatiques telles que la nécrose hépatique, la stéatose hépatique et la cirrhose. Les études de cas associées à une exposition professionnelle au trichloroéthylène ont montré l'apparition de syndrome de Stevens-Johnson (érythème polymorphe) (Phoon *et al.*, 1984 cité dans NRC, 2006). La substance est susceptible d'induire des ictères jusqu'à des défaillances hépatiques sévères. Une autre étude de cas a rapporté l'apparition de cirrhose chronique et d'hypertension portale chez des patients exposés professionnellement de manière répétée (Thiele *et al.*, 1982 cité dans NRC, 2006). L'étude la plus récente concernant l'induction d'effets hépatiques suite à une exposition professionnelle au trichloroéthylène a été réalisée en Thaïlande. Deux femmes ont ainsi développé des lésions cutanées, une fièvre et une hépatite (dont l'une fatale). Elles nettoyaient des pièces de métal en les plongeant dans des bacs contenant du trichloroéthylène (Pantucharoensri *et al.*, 2004 cité dans NRC, 2006).

Le NRC (2006) souligne que ces études de cas convergent avec les études animales indiquant qu'une réponse auto-immune peut être importante dans une hépatite induite par le TCE. Les facteurs génétiques et environnementaux qui influencent l'activité enzymatique des xénobiotiques peuvent favoriser la formation des métabolites capables de déclencher une réponse immune contre le foie. Le NRC développe la contribution des métabolites tels que l'hydrate de chloral ou la S-(1,2-dichlorovinyl)-l-cystéine dans le mécanisme d'hépatotoxicité.

L'exposition au TCE pourrait augmenter les concentrations de cholestérol et d'acide biliaire. Des expositions professionnelles chroniques à de faibles concentrations de trichloroéthylène semblent altérer le métabolisme du cholestérol en l'absence d'effets hépatocellulaires (pas d'augmentation des transaminases dans le sérum hépatique) (Nagaya *et al.*, 1993 cité dans NRC, 2006). D'autres études ont rapporté une augmentation significative des concentrations d'acide biliaire dans le groupe de travailleurs exposés au TCE (Driscoll *et al.*, 1992 ; Neghab *et al.*, 1997 cités dans NRC, 2006). Aucune association n'a été observée entre l'augmentation des acides biliaires plasmatiques et les marqueurs conventionnels d'une atteinte hépatique. Ainsi, ces modifications des concentrations d'acides biliaires pourraient être une indication précoce de modifications de la fonction hépatique indépendamment d'atteintes hépatocellulaires (NRC, 2006).

Les atteintes hépatiques n'ont pas toujours été mises en évidence et sont généralement réversibles. Une hépatite aiguë s'est développée chez une femme exposée à des concentrations de 40 à 800 ppm durant plusieurs années (Schattner et Malnick, 1990 cité dans INERIS, 2005). Une légère altération de la fonction hépatique a été notée chez 64 travailleurs exposés au trichloroéthylène (93 à 743 ppm) (Graovac-Leposavic *et al.*, 1964 cité dans INERIS, 2005). Cependant, l'ensemble des études souffrent de limites méthodologiques importantes, notamment dans la caractérisation des expositions. En outre, les individus exposés au TCE l'étaient également à d'autres solvants.

Les études les plus récentes ont montré un certain nombre de modifications des fonctions endocrines, mises en évidence par la mesure d'hormones stéroïdes notamment, avec des modifications observées pour des expositions de 60 mg.m<sup>-3</sup>. La signification toxicologique n'a cependant pas été investiguée (Chia *et al.* 1996, 1997 ; Goh *et al.* 1998, cités dans US EPA 2001).

Bronley-DeLancey *et al.* rappellent que l'hydrate de chloral, principal métabolite du TCE dans le foie *via* l'action du cytochrome P450 2E1, comporte 2 voies métaboliques possibles : la métabolisation en TCA, supposé hépatocancérogène, par l'action de l'aldéhyde déshydrogénase (ALDH) ou en trichloroéthanol, supposé non cancérogène, par l'action de l'alcool déshydrogénase (ADH) (Bronley-DeLancey 2006 cité dans US EPA, 2009). Prenant en

compte le polymorphisme des 2 enzymes concernées, les auteurs ont réalisé une première étude visant à étudier les cinétiques de transformation de l'hydrate de chloral pour différents échantillons humains d'hépatocytes. Les résultats obtenus, bien que limités par le faible nombre d'échantillons traités, montrent que malgré une large variation interindividuelle des cinétiques enzymatiques, le ratio entre les 2 voies compétitives de métabolisme de l'hydrate chloral s'avère relativement constant.

Le Tableau II résume l'ensemble des effets hépatiques recensés dans les études humaines suite à une exposition au TCE

**Tableau II : Synthèse des études humaines induisant un effet hépatique, lors d'expositions subchroniques et chroniques (inhalation) au TCE et doses critiques associées (d'après NRC, 2006 et US EPA, 2009)**

Sujets	Doses / concentrations	Durée d'exposition	Effets sanitaires
Phoon <i>et al.</i> , 1984 5 cas (hommes et femmes) Inhalation de vapeurs	TCE, 10-165 ppm (50-912 mg.m <sup>-3</sup> )	3-5 semaines	Syndrome de Stevens Johnson, ictère, hépatomégalie et encéphalopathie hépatique. Autres solvants suspectés
Pantucharoensri <i>et al.</i> , 2004 2 cas (femmes) Inhalation de vapeurs	TCE, 15-45 ppm (85-246 mg.m <sup>-3</sup> )	4-5 semaines	Syndrome de Stevens Johnson, éruptions cutanées généralisées, hépatite sans ictère (cas 1) et hépatite fulminante (cas 2)
Nagaya <i>et al.</i> , 1993 Étude croisée (148 travailleurs) et suivi pendant 2 ans (13 travailleurs)	Exposition faible, moyenne et forte au TCE sur la base de métabolites dans les urines	Durée d'emploi : 0,1 à 36,6 années avec une moyenne de 7 années	Augmentation des lipoprotéines du cholestérol sans augmentation des transaminases hépatiques sériques. Influence de l'alcool
Driscoll <i>et al.</i> , 1992 Travailleurs (21 hommes et 1 femme)	Exposition < 5 ppm (27 mg.m <sup>-3</sup> ) ; pics d'exposition pour 2 personnes à 250 ppm (1367,5 mg.m <sup>-3</sup> )	Durée d'emploi moyenne : 7 années	Augmentation significative des acides biliaires sériques dans le groupe exposé (ajustement âge et consommation d'alcool). Pas d'anormalité des fonctions hépatiques Pas de relation entre acide biliaire et cholestérol
Neghab <i>et al.</i> , 1997 Travailleurs (10 travailleurs dont 5 exposés)	TCE, 8,9 +/- 3,1 ppm (49 +/- 17 mg.m <sup>-3</sup> )	Durée d'emploi moyenne : 3,4 années	Élévation des acides biliaires Fonctions hépatobiliaires normales

#### 5.1.4.5 Autres effets

De fortes présomptions pèsent sur les expositions au TCE quant aux conséquences sur le **système cardiaque**. Wernish *et al.* rapportent notamment le cas d'un travailleur ayant développé de sérieuses pathologies cardiaques très probablement associées à son exposition professionnelle au TCE (Wernish *et al.*, 1991 cité dans NRC, 2006). Les électrocardiogrammes pratiqués chez des travailleurs exposés, présentant des symptômes de neuropathies, aboutissent à des résultats incertains puisque El Ghawabi *et al.* n'observent aucune différence significative entre sujets exposés et non-exposés tandis qu'Anderson distingue dans une étude antérieure des signes révélateurs d'altération du mécanisme autonome cardiaque (Anderson *et al.*, 1957 ; El Ghawabi *et al.*, 1973 cités dans NRC, 2006). Lilis *et al.* observent des modifications significatives chez des travailleurs roumains en termes de débit et de puissance cardiaque reflétant d'après les auteurs une modification du tonus nerveux sympathique, effet possiblement attribuable au TCE (Lilis *et al.*, 1969 cité dans NRC, 2006). A travers la comparaison de 20 sujets exposés avec des sujets témoins d'activités similaires mais non exposés, Dimitrova *et al.* précisent que les altérations cardiaques observées seraient attribuables à une augmentation de la phase systolique (Dimitrova *et al.*, 1974 cité dans NRC,

2006). Les travaux de Konietzko *et al.*, se rapportant à 75 travailleurs exposés à environ 100 ppm de TCE, semblent aller dans le sens de ces résultats puisque l'un de ces travailleurs, âgé de 29 ans et employé depuis 6 mois, présentait une extrasystole ventriculaire (Konietzko *et al.*, 1973 cité dans NRC, 2006). Les auteurs rapportent de plus le cas d'un des sujets de 50 ans, d'électrocardiogramme normal lors du premier examen, présentant une altération du système cardiaque 2 années plus tard. Les électrocardiogrammes pratiqués sur des travailleurs durant leurs périodes d'activité professionnelle ont montré la survenue reproductible d'extrasystoles ventriculaires chez un homme de 34 ans lorsque celui-ci est exposé au TCE (environ 87 ppm) tandis qu'aucune anomalie n'est distinguée hors exposition (Konietzko *et al.*, 1973 cité dans NRC, 2006).

Peu d'études concernent la **toxicité pulmonaire** suite à une exposition au trichloroéthylène. Une étude portant sur des travailleurs d'un manufacturier d'armes exposés à de multiples solvants indique des effets respiratoires dus au tabac et à l'exposition. Les résultats restent difficilement interprétables en raison d'une co-exposition multiple (Cakmak *et al.*, 2004 cité dans NRC, 2006).

Des publications récentes suggèrent que le trichloroéthylène induit et exacerbe l'**auto-immunité**. Cette hypothèse s'appuie sur les résultats d'études animales et des pathologies immunologiques chez les travailleurs (Cai *et al.*, 2007 cité dans US EPA, 2009). Les symptômes correspondent entre autres à une hypersensibilité associée à une dermatite ou un dysfonctionnement hépatique (travailleurs chinois exposés de 18 à 683 mg.m<sup>-3</sup> pendant 5 à 90 jours) (Xu *et al.*, 2009 cité dans US EPA, 2009). Le mécanisme d'action pourrait impliquer la production d'auto-anticorps (Liu *et al.*, 2009 cité dans US EPA, 2009).

#### 5.1.5 Génotoxicité

Cf. chapitre 5.2.4.1

#### 5.1.6 Cancérogénicité

De nombreuses études épidémiologiques ont mis en évidence un lien entre l'exposition au trichloroéthylène et la survenue de divers cancers. Ainsi, le TCE serait associé à la survenue de **cancers rénaux, hépatiques** et des **lymphomes non-Hodgkinien**, sites où le TCE entraîne aussi des cancers chez le rat et la souris (US EPA, 2001 ; US EPA, 2009 ; UE, 2004 ; NRC, 2006 ; IRSST, 2010 ; Kelsh *et al.*, 2005 cité dans NRC 2006).

En 1995, le **CIRC** a classé le TCE dans le **groupe 2A** (cancérogène probable) sur la base de trois études de cohortes réalisées en Europe du Nord et aux États-Unis (Anttila *et al.*, 1995 ; Axelson *et al.*, 1994 ; Spirtas *et al.*, 1991 cités dans CIRC, 1995). Ces études, décrites ci-dessous, ont montré des excès de risque de cancers du foie et des voies biliaires et de lymphomes non-Hodgkiniens (CIRC, 1995). Le CIRC précisait que le niveau de preuve était limité chez l'Homme. Pour les autres localisations telles que les reins, la vessie, les poumons, les seins, l'œsophage, etc., le CIRC indiquait que le niveau de preuve n'était pas suffisant.

En 2001, la **Commission Européenne** a classée le TCE dans le **groupe 2** pour les cancers du rein et les lymphomes non-Hodgkiniens en se basant sur des études mettant en évidence des cancers du rein chez le rat, soutenues par des études épidémiologiques montrant une association entre exposition au TCE et cancer du rein (Henschler *et al.*, 1995 ; Vamvakas *et al.*, 1998 ; Blair *et al.*, 1998) et les lymphomes non-Hodgkiniens (Axelson *et al.*, 1994 ; Anttila *et al.*, 1995 ; Blair *et al.*, 1998 ; Boice *et al.*, 1999 cités dans UE, 2004).

Dans la suite de ce document sont détaillées les principales études épidémiologiques sur lesquelles les classifications de l'UE et du CIRC sont basées et/ou fournissant des données quantitatives suffisamment solides pour calculer des excès de risques sanitaires pour les cancers hépatiques, rénaux et les lymphomes non Hodgkiniens chez le travailleur (revue des cohortes non exhaustive).

Par ailleurs, des études plus récentes sont développées, notamment l'étude cas-témoins de Charbotel *et al.* (2006) réalisée en France et exploitée dans le draft de l'US EPA afin de calculer un excès de risque unitaire.

D'autres publications ont été évaluées par le CIRC (1995), l'US EPA (2009) ou l'IRSST (2010), notamment des études de cohortes de travailleurs (Barret *et al.*, 1984; Henschler *et al.*, 1995; Shindell et Ulrich, 1985; Tola *et al.*, 1980, Hansen *et al.*, 2001 ; Morgan *et al.*, 1998 ; Ritz, 1999 ; Boice *et al.*, 1999 ; 2006 ; Radican *et al.*, 2008 ; Zhao *et al.*, 2005 ; Raaschou Nielsen *et al.*, 2003 cités dans CIRC, 1995 ; US EPA, 2009 ; IRSST, 2010) de même qu'un certain nombre d'études cas-témoins (Fredriksson *et al.*, 1989; Hardell *et al.*, 1981 et 1984; Heineman *et al.*, 1994; Hernberg *et al.*, 1984, 1988; Lowengart *et al.*, 1987; Olsson et Brandt, 1980; Peters *et al.*, 1981, 1984; Sharpe *et al.*, 1989; Siemiatycki, 1991 cités dans CIRC, 1995 ; US EPA, 2009 ; IRSST, 2010) qui n'ont pas apporté de nouvelles données plus pertinentes sur le potentiel cancérigène du TCE chez l'Homme.

Les résultats des études de cohorte et cas-témoins pour les cancers du rein et du foie sont présentés dans les annexes 1 et 2 de la partie A.

#### ▪ Études de cohorte

Les résultats de la **cohorte finlandaise**, dans laquelle 1 698 hommes et 1 391 femmes ont été exposés au TCE et à d'autres solvants en milieu professionnel (Anttila *et al.* 1995), ont montré, entre autres, une augmentation statistiquement significative des cancers des tissus lymphopoïétiques (principalement lymphomes non Hodgkiniens) (7 cas, SIR 2,98, IC<sub>95%</sub> = 1,20-6,14), des cancers du col de l'utérus avec un risque significativement plus élevé chez les individus ayant les plus fortes concentrations de TCA urinaire ( $\geq 100 \mu\text{mol/L} = 16 \text{ mg.L}^{-1}$ ) (SIR 4,4 ; IC<sub>95%</sub> 1,4–10,1). Chez les travailleurs exposés plus de 20 ans au TCE, une augmentation des cancers hépatiques a été mise en évidence (SIR 6,1, IC<sub>95%</sub> 1,25–17,7). Les cancers du rein n'étaient pas significativement augmentés. Toutefois, la durée d'exposition précise n'était pas connue et les travailleurs ont été exposés à d'autres solvants (bien que les estimations aient été ajustées aux concentrations de TCA urinaire).

L'étude d'une **cohorte suédoise** dans laquelle 1 421 hommes et 249 femmes ont été exposés au TCE, a étudié la mortalité et l'incidence de cancers (Axelson *et al.* 1994). Les causes de décès et l'incidence de cancers ont été déterminées à l'aide du registre suédois jusqu'à 1987. Les niveaux d'exposition individuelle ont été évalués sur la base des moyennes de concentrations de TCA mesurées dans les urines au cours du suivi des travailleurs entre 1955 et 1975. La majorité des travailleurs avaient des niveaux de TCA urinaires inférieurs à  $50 \text{ mg.L}^{-1}$ , ce qui correspond, selon les auteurs, à une exposition par inhalation d'environ 20 ppm. Les durées d'exposition étaient assimilées à la période comprise entre la première analyse d'urine enregistrée et la date de départ de l'emploi. Les auteurs ont montré que la mortalité et la morbidité par cancer n'étaient pas significativement augmentées chez ces travailleurs exposés par rapport à la population générale (hommes : SMR = 0,65 ; IC<sub>95%</sub> = 0,47–0,85 ; SIR = 0,96 ; IC<sub>95%</sub> = 0,80–1,16 ; femmes : SMR = 1,53 ; SIR = 1,32 ; IC<sub>95%</sub> 0,85-1,99). Stratifié par intensité d'exposition (concentrations urinaires < 49, de 50 à 99 et > 100  $\text{mg.L}^{-1}$ ) et par durée d'exposition (moins de 2 ans et plus de 2 ans), les données ne révèlent pas d'excès de mortalité chez l'homme. Un excès de mortalité a été observé chez les femmes présentant des concentrations urinaires de TCA entre 50 et 99  $\text{mg.L}^{-1}$  (4 cas, SMR = 3,79, IC<sub>95%</sub> = 1,03-9,68) et chez celles ayant été exposées 2 ans au TCE (9 travailleuses) (3 cas, SMR = 11,21, IC<sub>95%</sub> = 2,42-34,21).

Les résultats de la **cohorte américaine** (1952-1982) constituée de 14 457 travailleurs de la maintenance d'avion et de missiles exposés à de multiples solvants, ont montré une augmentation non significative de la mortalité par cancer du foie et des voies biliaires, cancer du rein et par lymphomes non-Hodgkiniens. Une augmentation a été observée pour les myélomes multiples (SMR = 236, IC<sub>95%</sub> = 87-514) et les lymphomes non-Hodgkiniens

(SMR = 212, IC<sub>95%</sub> = 102-390) chez les femmes caucasiennes ; et pour les cancers du canal biliaire et du foie chez les hommes caucasiens morts après 1980 (SMR = 358, IC<sub>95%</sub> = 116-836). Les expositions étaient évaluées selon des index (fonction de la catégorie professionnelle) et n'ont donc pas permis d'avoir une approche quantitative. Lorsque seuls les individus exposés au TCE ont été examinés (6 929 personnes), aucune association significative entre les excès de risque de cancers et les mesures de TCE n'a été retrouvée (**Spirtas et al., 1991** cité dans UE, 2004). Blair *et al.* ont étendu le suivi de cette cohorte américaine jusqu'en 1990. Ils ont montré une augmentation non significative du risque relatif de décès par lymphomes non-Hodgkiniens (RR = 2,0 ; IC<sub>95%</sub> = 0,9-4,6), cancers de l'œsophage (RR = 5,6 ; IC<sub>95%</sub> = 0,7-44,5), du colon (RR = 1,4 ; IC<sub>95%</sub> = 0,8-2,4), du foie (RR = 1,7 ; IC<sub>95%</sub> = 0,2-16,2), du sein (RR = 1,8 ; IC<sub>95%</sub> = 0,9-3,3), du col de l'utérus (RR = 1,8 ; IC<sub>95%</sub> = 0,5-6,5), du reins (RR = 1,6 ; IC<sub>95%</sub> = 0,5-5,1) et des os (RR = 2,1 ; IC<sub>95%</sub> = 0,2-18,8) (**Blair et al., 1998** cité dans UE, 2004).

De même, l'étude d'une **cohorte américaine** dans laquelle 77 965 travailleurs d'une usine de construction d'avions en Californie, a étudié la mortalité et l'incidence des cancers (**Boice et al., 1999** cité dans UE, 2004). L'exposition au TCE a été évaluée sur la base du titre d'emploi. 2 267 travailleurs ont été exposés au TCE, la plupart étant également exposés au tétrachloroéthylène, à d'autres solvants et à du chromate. Le risque de cancer (tous sites confondus ou site spécifique) n'a pas été augmenté chez les travailleurs exposés au TCE. Cependant, pour les travailleurs exposés depuis plus de 5 ans, une augmentation non significative du risque de lymphome non-Hodgkinien a été observée (RR = 1,62 ; IC<sub>95%</sub> = 0,82-3,22).

Une étude de **cohorte allemande** réalisée chez 169 travailleurs mâles dans une usine de cartons exposés au TCE au moins 1 an entre 1956 et 1975 (190 témoins), a montré un excès de cancers du rein (5/169, SIR = 9,66 ; IC<sub>95%</sub> = 3,14-22,55 ; basé sur l'incidence de fond de l'Allemagne de l'est) (**Henschler et al., 1995** cité dans UE, 2004). Les niveaux d'exposition au TCE n'ont pas été mesurés mais des interviews des employés et une revue des pratiques de travail ont suggéré que les travailleurs ont été exposés de façon répétée et continue au TCE (l'entreprise précise que les quantités insignifiantes d'autres solvants ont été utilisées dans l'usine). Cette étude a été suivie par une **étude cas-témoins** (73 cas de cancer du rein vs 84 témoins) (**Vamvakas et al., 1998** cité dans UE, 2004). Les expositions au TCE (interviews des employés ont été classées en 3 catégories : haute, moyenne et faible en intégrant le temps et la fréquence d'exposition totale et la sévérité des symptômes aigus. Cette étude a également mis en évidence une association entre exposition au TCE et cancer rénal après ajustement (OR = 10,8 ; IC<sub>95%</sub> = 3,4-34,8 ; 19 cas et 5 témoins exposés). Cependant, cette étude présente de nombreux défauts méthodologiques (biais de sélection des cas et des témoins, etc.).

Hansen *et al.* ont étudié une cohorte de 803 travailleurs danois exposés au TCE (Hansen *et al.*, 2001 cité dans IRSST, 2010). L'exposition a été évaluée au moyen de dossiers historiques contenant les mesures de TCE dans l'air du poste de travail de chaque travailleur (89 travailleurs), dans l'urine (712 travailleurs) ou dans l'air et l'urine (2 travailleurs), et ce, sur une certaine période. Durant la période de 1947 à 1989, un total de 2 397 échantillons ont été analysés pour déterminer la concentration du métabolite du TCE, soit le TCA, dans l'urine des personnes exposées travaillant dans 275 entreprises différentes. Depuis 1974, 472 mesures du TCE ont aussi été réalisées aux postes de travail de 81 entreprises différentes (Hansen *et al.*, 2001 cité dans IRSST, 2010). Les résultats des mesures du TCA urinaire ont été publiés séparément (Raaschou-Nielsen *et al.*, 2001 cité dans IRSST, 2010). Les concentrations moyennes et médianes du TCA urinaire pour toute la période étaient respectivement de 40 et de 15 mg.L<sup>-1</sup>. Les valeurs équivalentes des mesures de l'air (1974 à 1989) étaient de 101 et de 28 mg.m<sup>-3</sup>. Les concentrations moyennes et médianes de TCE calculées dans l'air (après la transformation des mesures du TCA urinaire en concentrations dans l'air ; donc, mesures combinées du TCA dans l'urine et l'air) étaient respectivement de 65 mg.m<sup>-3</sup> (TCA = 34 mg.L<sup>-1</sup>) et de 19 mg.m<sup>-3</sup> (TCA = 10 mg.L<sup>-1</sup>). Une analyse de régression a montré une diminution par un

facteur de quatre de la concentration de TCA au fil du temps, de 1947 à 1985. Les concentrations les plus élevées ont été observées dans les industries du fer et des métaux, des produits chimiques et du nettoyage à sec, et les concentrations de TCA étaient deux fois plus élevées chez les hommes que chez les femmes travaillant dans les industries du fer et des métaux ou du nettoyage à sec. Les concentrations de TCA étaient plus élevées chez les jeunes travailleurs que chez les travailleurs âgés. De plus, une exposition fortuite a été notée puisque les personnes qui travaillaient dans un lieu où le TCE était utilisé, mais qui ne manipulaient pas elles-mêmes cette substance, présentaient des taux décelables de TCA dans l'urine, ce qui était un signe d'exposition. Ces données confirment clairement la catégorisation de l'exposition appliquée dans les études de cohortes et fournissent de l'information quantitative sur les niveaux d'exposition et les tendances d'exposition.

L'information sur les emplois a été obtenue à partir des dossiers de la caisse nationale de retraite à l'aide des numéros d'identification personnels, du nom des entreprises et des dates d'exposition. D'après les dossiers de la caisse de retraite, on a établi les antécédents de travail de 654 des 662 travailleurs pour lesquels des mesures avaient été prises depuis 1964. Pour les 149 autres personnes (19%), seules les dates des mesures prises avant 1964 étaient disponibles. La période de suivi des travailleurs visant à surveiller l'apparition du cancer a commencé le 1<sup>er</sup> avril 1968 ou à la date du premier emploi, selon la date la plus tardive. Les dates d'emploi inconnues ont été remplacées par la première date de surveillance (après le 1<sup>er</sup> avril 1968). Le suivi a pris fin à la date du décès ou d'émigration, ou le 31 décembre 1996, selon la première occurrence. Les taux d'incidence du cancer au Danemark ont été utilisés pour calculer le nombre prévu de types précis de cancers selon le sexe, des groupes d'âge de cinq ans et l'année civile. Chaque personne a été catégorisée selon la période de son premier emploi (avant 1965 ou à partir de 1965) et la durée de l'emploi (< 75 ou > 75 mois). De plus, chaque personne a été regroupée selon la concentration moyenne de TCE dans l'air (19 mg.m<sup>-3</sup>) et l'exposition cumulative médiane lorsque la durée de l'emploi était connue (1 080 mois/mg.m<sup>-3</sup>). Les personnes qui ont quitté leur emploi avant la création de la caisse de retraite, en 1964, et pour lesquelles la durée de la période ne pouvait pas être calculée ont été classées dans une catégorie distincte. Au total, 246 membres de la cohorte (21%) sont décédés durant la période de suivi (Hansen *et al.*, 2001 cité dans IRSST, 2010).

Le ratio standardisé d'incidence (SIR) pour tous les types de cancers avait une valeur proche de l'unité chez les hommes et les femmes exposés au TCE. Un SIR considérablement plus élevé de lymphomes non-Hodgkiniens (LNH) (SIR = 3,5 ; IC<sub>95%</sub> = 1,5-6,9 ; 8 cas observés) ainsi que de cancer de l'œsophage (SIR = 4,2 ; IC<sub>95%</sub> = 1,5-9,2 ; 6 cas observés) a été noté chez les hommes. Cette hausse n'était vraisemblablement pas attribuable à la consommation d'alcool, puisqu'un seul des six cas présentait un carcinome squameux (le principal type de cancer associé à l'alcool) ; les cinq autres présentaient plutôt des adénocarcinomes. Chez les hommes, le SIR de cancer du foie et des voies biliaires n'était pas très élevé (SIR = 2,6 ; IC<sub>95%</sub> = 0,8-6,0 ; 5 cas observés). Chez les femmes, le SIR de cancer du col de l'utérus était nettement élevé (SIR = 3,8 ; IC<sub>95%</sub> = 1,0-9,8 ; 4 cas observés), mais les auteurs ont conclu que cela pouvait sans doute être attribué à l'absence de contrôle de la classe sociale lors de l'analyse. Or, la principale cause de cancer du col de l'utérus (le papillomavirus) est fortement reliée à la classe sociale. Le nombre limité de cas accessibles aux fins d'analyse n'a pas permis de déterminer un modèle de réponse à l'exposition ni de réaliser une analyse de la période de latence ou de la période d'exposition. Les tendances quant à la durée ou au niveau d'exposition ont été examinées de manière qualitative en tenant compte de l'information descriptive sur le lymphome non-Hodgkinien, le cancer de l'œsophage et le cancer du col de l'utérus. Cette évaluation qualitative, fondée sur des estimations du niveau d'exposition ou de l'exposition cumulative de chaque travailleur, n'a montré aucune relation dose-effet évidente associée à l'un de ces cancers. Pour ce qui est du lymphome non-Hodgkinien et du cancer de l'œsophage, une tendance associée à une plus longue durée d'emploi semblait se dessiner, mais elle n'était pas statistiquement significative en raison du petit nombre de cas. Encore une fois, le nombre absolu de ces types de cancers était minime : 8 cas de lymphome non-Hodgkinien et 6 cas de

cancer de l'œsophage. Aucune augmentation du risque de cancer du rein n'a été constatée, mais le nombre de cas (4) était très faible (Hansen *et al.*, 2001 cité dans IRSST, 2010).

L'ensemble des cohortes rétrospectives réalisées sur le TCE ont des limites méthodologiques liées d'une part à l'absence de quantification des expositions de TCE pour certaines d'entre elles, d'autre part aux co-expositions éventuelles non prises en compte dans les études en milieu professionnel ou au faible nombre de sujets étudiés. En outre, l'interprétation des études peut parfois être rendue difficile par l'existence, dans l'environnement, d'autres substances générant dans l'organisme les mêmes métabolites que le TCE (par exemple, le TCA et l'acide dichloroacétique sont des produits générés par la chloration des eaux potables, le tétrachloroéthylène se transforme dans l'organisme en TCA, etc.) ; or on sait que la toxicité du TCE est due à ses métabolites. Ce phénomène peut expliquer que les résultats des études sur le TCE soient équivoques (Afsset, 2009).

### ▪ Étude cas-témoins

Charbotel *et al.* ont réalisé une étude cas-témoins dans la vallée de l'Arve (France) où des niveaux élevés d'exposition ont été observés afin de tester l'association entre l'exposition au TCE et le cancer du rein (Charbotel *et al.*, 2006). 86 cas de carcinomes de cellules rénales identifiés par des urologistes et des praticiens hospitaliers et 316 témoins appariés sur l'âge et le sexe ont été inclus dans cette étude. Une association significative entre le cancer du rein et une forte exposition au TCE a été mise en évidence. Pour les doses cumulées les plus élevées chez les travailleurs exposés plus d'un an, ce risque après ajustement (tabac, indice de masse corporelle) a augmenté significativement (OR = 2,16 ; IC<sub>95%</sub> = 1,02–34,60). Une relation dose dépendante est constatée entre l'exposition cumulée et l'apparition de cancer rénal (Tableau III). Cependant, l'exposition au TCE est fortement associée à l'exposition aux fluides de coupe et au pétrole. Lorsque les co-expositions sont prises en compte, les auteurs ne mettent plus en évidence d'association entre le cancer du rein et une forte exposition au TCE (OR = 1,96 ; IC<sub>95%</sub> = 0,71-5,37).

**Tableau III : Relation dose-réponse entre l'exposition cumulée au trichloroéthylène et l'apparition de cancer rénal (Charbotel *et al.*, 2009)**

Catégories d'exposition cumulée <sup>1</sup>	OR ajusté (IC <sub>95%</sub> ) <sup>2</sup>
Non exposés	1
Faible	1,62 (0,75-3,47)
Moyen	1,15 (0,47-2,77)
Fort	<b>2,16 (1,02-4,60)</b>

<sup>1</sup> Faible = 1-150 ppm x années ; Moyen = 155-335 ppm x années ; Fort : >335 ppm x années. Les expositions médianes étaient chez les témoins de 60, 252 et 630 ppm respectivement pour les 3 catégories et chez les cas de 30, 300 et 885 ppm.

<sup>2</sup> Ajustement : tabac, indice de masse corporelle

Une association entre l'apparition du cancer du rein et l'exposition au TCE (exposition cumulée + pic) a été également mise en évidence pour la plus forte exposition associée à des pics d'exposition (OR = 2,73 ; IC<sub>95%</sub> = 1,06-7,07) après ajustement (tabac, indice de masse corporelle) (Tableau IV). Cependant, l'OR pour le groupe le plus exposé est réduit à 2,63 (IC<sub>95%</sub> = 0,79-8,83) après ajustement (tabac, indice de masse corporelle (IMC), exposition aux fluides de coupe et pétrole).

**Tableau IV : Relation entre l'exposition au trichloroéthylène et les cancers du rein (Charbotel *et al.*, 2009)**

Catégorie d'exposition	Cas	Témoins	OR ajusté (IC <sub>95%</sub> ) <sup>1</sup>
Non exposés	49	206	1
Faible/moyen, pas de pic	18	65	1,35 (0,69-2,63)
Faible/moyen + pic	3	8	1,61 (0,36-7,30)
Haut, pas de pic	8	23	1,76 (0,65-4,73)
Haut + pic	8	14	<b>2,73 (1,06-7,07)</b>

<sup>1</sup> Ajustement : tabac, indice de masse corporel

Ainsi, après ajustement sur l'exposition aux fluides de coupe et pétrole, l'augmentation du risque de cancer rénal lié à une forte dose cumulée est toujours importante mais n'est plus statistiquement significative. En effet, un certain nombre de patients ont été exposés au TCE dans des entreprises de décolletage où les fluides de coupe sont beaucoup utilisés rendant difficile de distinguer les effets du TCE de ceux de co-expositions à d'autres substances.

Les cas les plus exposés au TCE dans l'étude de Charbotel *et al.* (2006) ont été exposés au TCE à des concentrations supérieures aux valeurs limites d'exposition professionnelle existantes (26 des 37 cas, soit 70%). En 2009, Charbotel *et al.* ont réalisé une analyse pour déterminer si les valeurs limites d'exposition professionnelle actuellement en vigueur étaient adaptées par rapport au risque de cancer du rein (Charbotel *et al.*, 2009). Ils ont pris en compte 3 niveaux d'exposition moyenne sur une journée de 8 heures : 75 ppm (VLEP française), 50 ppm (TWA de l'ACGIH) et 35 ppm (VLEP française/2). Après prise en compte du tabagisme et de l'IMC, les odds ratios étaient respectivement de 1,62 (IC<sub>95%</sub> = 0,77-3,42) au dessus de 35 ppm, 2,80 (IC<sub>95%</sub> = 1,12-7,03) au dessus de 50 ppm et de 2,92 (IC<sub>95%</sub> = 0,85-10,09) au dessus de 75 ppm. Les auteurs concluent que les VLEP actuellement en vigueur sont trop élevées par rapport au risque potentiel de cancer du rein.

En 2007, Charbotel *et al.* ont étudié l'association entre l'exposition au TCE et les mutations du gène VHL (*Von Hippel-Lindau*) et par conséquent avec les cancers du rein. Les cas étaient issus de l'étude de 2006 (n= 69 cas, dont 48 cas de cancer rénal à cellules claires). Les auteurs n'ont pas mis en évidence de lien entre les cancers du rein et les mutations du gène VHL : Seules 4 mutations du gène VHL ont été détectées chez 4 patients sur 48 (2 chez les exposés au TCE et 2 chez les non exposés).

## ▪ Méta-analyses

En 2000, Wartenberg *et al.* ont réalisé une revue de 80 articles et lettres sur l'épidémiologie du cancer chez des personnes exposées au TCE. Un excès d'incidence des cancers dans les cohortes en milieu professionnel dans lesquelles l'exposition est la mieux évaluée, a été mis en évidence pour le cancer du rein (RR = 1,7 ; IC<sub>95%</sub> = 1,1-2,7), du foie (RR = 1,9 ; IC<sub>95%</sub> = 1,0-3,4) et pour les lymphomes non-Hodgkiniens (RR = 1,5 ; IC<sub>95%</sub> = 0,9-2,3). Cependant, la plupart des études n'ont pas évalué l'exposition au TCE de manière isolée ce qui entraîne une confusion avec l'exposition aux autres solvants connus pour induire des cancers chez l'homme (Wartenberg *et al.*, 2000).

Plusieurs méta-analyses récentes ne confirment pas les résultats précédents. Ainsi, une méta-analyse sur 14 cohortes professionnelles et 4 études cas-témoins chez des travailleurs exposés au TCE a étudié la relation entre exposition au TCE et le risque de lymphomes non-Hodgkiniens (LNH) et a montré une relation faible mais significative entre exposition au TCE et LNH. Cependant, les auteurs n'ont pas mis en évidence d'associations dose-réponse, suggérant une insuffisance de preuves pour établir un lien causal entre exposition au TCE et survenue de LNH (Mandel *et al.*, 2006). Cette conclusion a été clairement mise en cause dans une lettre rédigée par Wartenberg qui considère les données présentées en faveur d'une implication causale du TCE dans les lymphomes non Hodgkiniens (Wartenberg 2007). Dans leur méta-analyse (7 études de cohortes et 1 étude cas-témoin), Alexander *et al.* (2007) n'ont pas mis en évidence de risque significatif entre exposition au TCE et les myélomes multiples et leucémies. Ils ont conclu que les données analysées ne permettent pas d'établir un lien causal entre exposition professionnelle au TCE et risque de myélome multiple (SRRE = 1,05 ; IC<sub>95%</sub> = 0,80-1,38 ; p = 0,94) et de leucémie (SRRE = 1,11 ; IC<sub>95%</sub> = 0,93-1,32 ; p = 0,50). De même, Alexander *et al.* (2007) ont analysé des études en population professionnelle sur l'association entre exposition au TCE et cancer hépatique et des voies biliaires (14 études de cohorte et 1 étude cas témoins) et ont conclu que les données épidémiologiques disponibles ne permettaient pas de soutenir une association entre exposition professionnelle au TCE et cancer du foie et des voies biliaires (Alexander *et al.* 2007). Wong ont réalisé une revue des études épidémiologiques en population professionnelle et concluent en l'absence d'association entre l'exposition au TCE et l'augmentation de risque de cancer, quelle que soit la localisation (dont les cancers hépatiques et les LNH) (Wong *et al.* 2004).

Ainsi, en prenant en compte les biais et confusions des études épidémiologiques, il est difficile de mettre en évidence, de manière claire, un lien causal entre l'exposition au TCE et la survenue de cancers chez l'Homme.

Des méta-analyses portant sur le cancer du rein, le lymphome non hodgkinien et le cancer du foie ont été incluses dans le rapport provisoire de l'US EPA (2009). Concernant le cancer du rein, les conclusions indiquaient que la plupart des études de cohortes, incluant plusieurs études négatives, n'avaient pas la puissance statistique nécessaire pour détecter le doublement du risque de cancer du rein. Une méta-analyse de 14 études a permis d'obtenir une estimation du risque relatif combiné de 1,25 (IC<sub>95%</sub> = 1,11-1,41).

La méta-analyse sur le cancer du foie concernant les groupes soumis à l'exposition la plus élevée pour six études a proposé une estimation du RR de 1,32 (IC<sub>95%</sub> = 0,93-1,86), comparable à l'estimation du RR combiné pour le cancer du foie, des voies biliaires et de la vésicule biliaire attribuable à toute exposition au TCE, qui se situait à 1,33 (IC<sub>95%</sub> = 1,09-1,64).

La méta-analyse des groupes soumis à l'exposition la plus élevée pour déterminer le risque de lymphome non hodgkinien en fonction de la durée, de l'intensité, du résultat de ces deux éléments ou de l'exposition cumulative a permis de calculer un RR de 1,57 (IC<sub>95%</sub> = 1,27-1,94), ce qui dépasse le RR proposé par l'analyse de l'exposition globale, et confirme davantage l'existence d'un lien entre le lymphome non hodgkinien et le TCE (US EPA, 2009).

### 5.1.7 Toxicité sur la reproduction et le développement

#### - Effets sur la fertilité

Les études en milieu professionnel n'ont pas rapporté d'effets significatifs sur la reproduction masculine (UE, 2004 ; DECOS, 2003). Quelques effets ont été observés chez des femmes exposées au TCE ou à des mélanges de solvants dont le TCE, tels qu'une augmentation des avortements spontanés ou une diminution de la fertilité (DECOS, 2003).

#### - Effets sur le développement

Des études épidémiologiques ont été réalisées en **milieu professionnel** afin de mettre en évidence un lien entre l'exposition aux solvants et les issues de grossesse. Si certaines issues de grossesse ont été associées à l'exposition professionnelle de la mère aux solvants (fentes orales, retards de croissance, malformations), il n'est pas possible de conclure quant au rôle précis du TCE. Cependant, 3 études finlandaises en population professionnelle (Taskinen *et al.*, 1989 ; Lindbohm *et al.*, 1990 ; Tola *et al.*, 1980 cités dans UE, 2004 et NRC, 2006) n'ont pas mis en évidence un risque accru de fausse couche et malformation congénitale suite à une exposition au TCE.

Les données issues de grossesses ont été étudiées dans plusieurs cohortes en **population générale** aux États-Unis. Des anomalies du développement (yeux, oreilles) et des morts périnatales ont été mises en évidence (OR = 14,9 et 10 respectivement) entre 1970 et 1982 au Massachusetts (USA). La population étudiée (5 000 personnes) avait été approvisionnée par un puits contaminé (267 ppb de TCE, 21 ppb de tétrachloroéthylène) entre 1964 et 1979 (Lagakos *et al.*, 1986 cités dans NRC, 2006). En outre, le département de Santé Publique du Massachusetts indiquait la possibilité d'une augmentation du risque de faible poids gestationnel au troisième trimestre de grossesse dans la même population (OR = 6,37 ; IC<sub>95%</sub> = 2,39–16,99). Les expositions au TCE via l'eau de boisson contaminée à Camp Lejeune, en Caroline du Nord, ont été associées à une diminution significative du poids de naissance des garçons, mais pas des filles. Les concentrations en TCE dans l'eau étaient de 8 à 1 400 ppb, et l'eau était également contaminée avec du dichloroéthylène (12 à 407 ppb), du tétrachloroéthylène (76 à 215 ppb) et du plomb (ATSDR, 1998 ; Sonnenfeld *et al.*, 2001 cités dans NRC, 2006). Dans le New Jersey, une étude a été réalisée sur plus de 80 000 naissances et environ 600 morts fœtales dans 75 villes, en utilisant des échantillons d'eau du robinet et les certificats de décès de 1985 à 1988 (Bove *et al.*, 1995 cités dans NRC, 2006). L'analyse de l'eau a détecté du TCE, du tétrachloroéthylène, du 1,1,1-trichloroéthane, du 1,1 et 1,2-dichloroéthylène et plusieurs autres solvants à des concentrations inférieures au ppb. Une association a été observée entre l'exposition au TCE et un faible poids de naissance à terme (OR = 1,23). Aucune association pour l'âge gestationnel ou la prématurité n'a été retrouvée avec le TCE. Concernant les malformations du tube neural, une légère association a été retrouvée lorsque le TCE était présent en concentration supérieure à 10 ppb dans l'eau (OR = 2,53 ; IC<sub>90%</sub> = 0,91–6,37). De même une association a été retrouvée entre les fentes orales et les concentrations en TCE supérieures à 5 ppb (OR = 2,24 ; IC<sub>90%</sub> = 1,16–4,20). Aucune association n'a cependant été mise en évidence avec les malformations cardiaques.

A Tucson, en Arizona, une association positive a été mise en évidence entre l'exposition au TCE par l'eau de boisson et les très faibles poids de naissance (OR = 3,3 ; IC<sub>95%</sub> = 0,5–20,6), mais les expositions au TCE n'ont pas été caractérisées (données qualitatives exposés/ non exposés par rapport à la mise en évidence d'eau contaminée par 5 à 107 µg/L de TCE entre 1978 et 1981 sur une population de 1 099 individus). Enfin, une étude réalisée dans une population de Endicott, New York, résidant sur un site pollué aux vapeurs de composés organiques volatils, et notamment au TCE (concentration dans l'air intérieur de 0,18 à 140 µg/m<sup>3</sup>), a montré une augmentation de l'incidence des petits poids de naissance chez les résidents exposés au TCE (SIR = 2,38 ; IC<sub>95%</sub> = 1,10–4,27). Le risque d'anomalies cardiaques était par ailleurs plus élevé au niveau du site pollué (RR = 1,99 ; IC<sub>95%</sub> = 1,27–3,12).

Le National research council suggère que les observations épidémiologiques sur les malformations (notamment cardiaques) et les retards de croissance intra-utérins réalisés chez

l'Homme exposé au TCE principalement via l'eau de boisson soient confortés par des études mécanistes et les études animales et une relative concordance dans le type de malformations. Toutefois, à ce jour, aucune conclusion définitive n'est avancée chez l'Homme et il n'est pas possible d'extraire de ces études une relation dose-réponse ni de dose critique bien identifiées pour l'évaluation du risque du TCE, d'autant que les populations sont souvent exposées à plusieurs substances toxiques (solvants halogénés, métaux, etc.) (NRC, 2006).

## 5.2 Chez l'animal

### 5.2.1 Toxicité aiguë

Les CL<sub>50</sub> pour 4 heures sont de 65 g.m<sup>-3</sup> (12 000 ppm) chez le rat et de 46 g.m<sup>-3</sup> (8 000 ppm) chez la souris. Les principaux signes de toxicité étaient une dépression du SNC, une insuffisance respiratoire, une irritation des yeux et du tractus respiratoire (UE, 2004). Les effets neurologiques aigus du TCE seraient associés aux concentrations sanguines maximales. Chez le rat, le pic de concentration de TCE entraînant une toxicité semble plus élevé que chez l'homme, suggérant que l'homme est plus sensible que l'animal pour ces effets neurologiques.

Des effets spécifiques sur les cellules de Clara (au niveau du poumon) ont été mis en évidence, indiquant une toxicité pulmonaire spécifique de la souris (UE, 2004). La toxicité pulmonaire a été observée suite à des expositions par inhalation au TCE d'au moins 20 ppm pendant 6 heures et 500 ppm pendant 30 minutes.

Chez le rat, une néphrotoxicité spécifique transitoire est mise en évidence quand le métabolisme est saturé. Une toxicité hépatique transitoire, caractérisée par une élévation des niveaux sériques d'enzymes indicatrice d'altérations hépatiques (alanine aminotransférase ALAT et aspartate aminotransférase ASAT), a également été notée chez des rats exposés à plus de 1000 ppm durant 2 à 6 heures (UE, 2004 ; INRS, 2008 ; INERIS, 2005).

La DL<sub>50</sub> par voie orale est comprise entre 5 400 et 7 200 mg/kg pc chez le rat et 2 900 mg/kg pc chez la souris (UE, 2004). Une dépression du SNC et des effets hépatiques (infiltration graisseuse, augmentation transitoire des enzymes sériques signant une atteinte hépatique) sont les seuls effets observés.

Une DL<sub>50</sub> cutanée de 2 900 mg/kg pc a été rapportée chez le lapin (UE, 2004).

### 5.2.2 Irritation

#### - Irritation oculaire

Chez le lapin, l'application oculaire de 0,1 mL de TCE (pureté 99,5%) entraîne des conjunctivites de sévérité légère à modérée avec une abrasion de l'épithélium et une kératose limitée avec guérison complète au bout de 2 semaines post-exposition (Duprat, 1976 cité dans UE, 2004). La réversibilité du phénomène est cependant mise en doute par une expérience similaire montrant une nécrose (80-100% de la cornée) suite à l'application de la même quantité de TCE (Smyth, 1969 cité dans UE, 2004).

#### - Irritation cutanée

L'application pendant 24h de TCE non dilué entraîne de sévères irritations cutanées chez le lapin (Duprat, 1976 ; Smyth, 1969 cités dans UE, 2004). Une application quotidienne répétée de TCE non dilué (0,1 mL) sur la peau de lapin ou de cochon d'Inde sans occlusion pendant 10 jours, a entraîné dès le premier jour d'application un érythème, un œdème et une augmentation des plis cutanés (Wahlberg, 1984 cité dans UE, 2004). Ces résultats sont confirmés par l'étude d'Anderson *et al.* chez le cochon d'Inde qui a montré un pouvoir irritant du TCE considéré, par les auteurs, comme équivalent à celui d'une solution de laurylsulfate de sodium à 2% (irritant connu) (Anderson, 1986 cité dans UE, 2004).

L'application locale de TCE (unique ou répétée) chez la souris BALB/c entraîne non seulement des irritations cutanées (érythèmes et œdèmes cutanés) accompagnés de modifications

histopathologiques (hyperkératose, spongioses<sup>6</sup>, infiltrations de cellules inflammatoires) mais aussi une élévation du stress oxydant cutané lors d'expositions aiguës (Shen *et al.*, 2008).

### 5.2.3 Sensibilisation

Aucune donnée n'est actuellement disponible sur la sensibilisation respiratoire chez les animaux de laboratoire.

Concernant la sensibilisation cutanée, les données sont récentes et penchent pour un mécanisme de sensibilisation cutanée associée à des pathologies auto-immunes, notamment hépatiques.

Dans une étude *in vitro*, Dai *et al.* ont montré que le taux de survie des lymphocytes mis en culture avec du TCE en présence d'activation (S9) était plus élevé chez les cochons d'inde sensibilisés par le TCE (dermatite) que chez les animaux non sensibilisés (83,0% +/- 3,4% vs 63,4% +/- 8,4%,  $p < 0,05$ ). Cette différence n'était pas significative sans activation (Dai *et al.*, 2005, abstract). L'activation métabolique a ainsi augmenté la prolifération de lymphocytes sensibilisés et la cytotoxicité du TCE sur les lymphocytes normaux. En 2004, la même équipe a mis en évidence, grâce à un test de maximisation chez le cochon d'inde présentant des dermatites allergiques, un taux de sensibilisation de 66,7% (Dai *et al.*, 2005 ; abstract). De plus, le niveau sérique d'IgG était significativement plus élevé chez les animaux sensibilisés que chez les témoins ( $p < 0,05$ ) suggérant un rôle de l'immunité dans le développement de dermatite induite par le TCE.

Tang *et al.* ont observé, chez le cochon d'inde, la survenue d'hépatites auto-immunes (cytolyse hépatique) accompagnées d'irritations cutanées suite à des injections intradermiques de TCE (0, 167, 500, 1 500 et 4 500 mg.kg<sup>-1</sup>) ou à l'application de patch cutanés de TCE (0 et 900 mg.kg<sup>-1</sup>) (Tang *et al.*, 2008). Le test de maximisation chez le cochon d'inde était positif pour 66% des cas. Dans une étude précédente chez le cochon d'inde, Tang *et al.* ont trouvé un taux allergène de 71,4% pour le TCE, de 58,3% pour le TCA et 0% pour le trichloroéthanol et l'hydrate de chloral (Tang *et al.*, 2002). Les analyses histopathologiques ont montré une induction de la transformation allergénique sur la peau de cochon d'inde par le TCE et le TCA. Ainsi, le TCE semble être un puissant allergène et le TCA un allergène modéré.

### 5.2.4 Toxicité à doses répétées

#### 5.2.4.1 Effets neurologiques

Le potentiel neurotoxique du TCE pour des expositions répétées a fait l'objet de nombreuses publications. Les résultats des études animales corroborent les études réalisées chez l'Homme pour les effets neurologiques.

Parmi les études subchroniques, le NRC (2006) a identifié la plus faible concentration de trichloroéthylène associée à des effets du système nerveux à partir d'une étude d'Arito *et al.* (Arito *et al.*, 1994 cité dans NRC, 2006). Les rats ont été exposés 8 heures par jour, 5 jours par semaine et pendant 6 semaines. Les effets recensés incluent une diminution de l'attention et une augmentation du sommeil lent. Après une exposition de 22 heures, les rats présentent une diminution du rythme cardiaque pendant le sommeil. Les effets ont été observés à des expositions de 50 ppm, 100 ppm et 300 ppm sans relation dose-effet. De plus, les effets ont persisté pendant les 6 semaines d'exposition (pas d'adaptation).

D'autres études expérimentales indiquent des altérations neurologiques ou l'expression accrue de marqueurs protéiques témoins d'une atteinte neurologique pour des concentrations

---

<sup>6</sup> Mécanisme entraînant la dissociation des cellules de l'épiderme et s'accompagnant d'une production de liquide qui forme des vésicules et qui s'écoule en dehors après rupture de celles-ci (source : Vulgaris-médical).

supérieures à 60 ppm (Isaacson et Taylor, 1989 ; Haglid *et al.*, 1981 ; Kyrklund *et al.*, 1984 cités dans NRC, 2006).

Parmi les publications les plus récentes, Waseem *et al.* observent une augmentation de l'activité motrice spontanée ainsi qu'une diminution des durées de sommeil chez des rats exposés à des vapeurs de TCE (376 ppm, 4 h/j, 5j/semaine durant 180 jours) (Waseem, 2001 cité dans NRC, 2006). Ces effets ne sont pas observés suite à l'ingestion de TCE via l'eau de boisson (jusqu'à 700 ppm durant 90 jours). Les expositions répétées au trichloroéthylène peuvent affecter l'attention soutenue mais ne semblent pas produire une détérioration résiduelle du comportement. Bushnell et Oshiro (Bushnell et Oshiro 2000 d'après NRC, 2006) ont rapporté que des expositions au trichloroéthylène à 2 000 ou 2 400 ppm par inhalation pendant 9 jours diminuent les capacités d'attention soutenue, la probabilité de réponse correcte à un signal et augmentent notamment le temps de réaction.

Oshiro *et al.* (Oshiro *et al.*, 2004 cité dans NRC, 2006) ont examiné les effets neurologiques résiduels d'une exposition au trichloroéthylène à 0, 1 600 ou 2 400 ppm via l'inhalation 6 heures par jours pendant 20 jours chez le rat male adulte. Les auteurs ont noté une diminution de l'apprentissage de l'attention soutenue évaluée 3 semaines après la fin de l'exposition. Aucune relation dose-effet n'a été identifiée.

Il existe peu d'études caractérisant les effets neurologiques associés à une exposition chronique au trichloroéthylène (> 365 jours) (NRC, 2006). Les études par gavage indiquent des effets similaires à ceux rapportés pour l'Homme (léthargie, ataxie et convulsions). L'inhalation chronique provoque une altération des neurotransmetteurs. Dans une étude sur les gerbilles exposées pendant 12 mois à 50 et 150 ppm par inhalation, une augmentation dose dépendante a été observée pour l'absorption du glutamate et du GABA par le vermis cérébelleux postérieur et non par l'hippocampe (Briving *et al.*, 1986 cité dans NRC, 2006). Les effets ont été signalés sans modification du poids de l'animal ou de son cerveau et ne semblent pas refléter une toxicité systémique. Le LOAEC retenu pour cette étude est de 50 ppm. Le NRC (2006) souligne les difficultés liées à une transposition à l'Homme étant donné les différences notamment entre les paramètres toxicocinétiques chez la gerbille et le rat ou la souris.

Une perte auditive est constatée chez des rats F344, mâles et femelles, exposés à 2 500 ppm, 6 heures par jours, 5 jours par semaine durant 13 semaines (doses testées : 250, 800, 2500 ppm). Le NOAEL proposé par les auteurs est de 800 ppm (Albee, 2006 cité dans US EPA, 2009). Vyskocil *et al.* (Vyskocil *et al.*, 2008 cité dans US EPA, 2009) ont revu les effets d'une exposition au trichloroéthylène à de faibles niveaux sur l'audition. Chez le rat, les auteurs notent que la substance affecte la fonction auditive principalement dans la cochlée pour les fréquences moyennes à fortes avec un LOAEC de 2000 ppm.

#### 5.2.4.2 Maladies neuro dégénératives

Gash *et al.* (2008) ont conduit une étude récente afin de déterminer si l'exposition au TCE est neurotoxique pour le système dopaminergique nigro-striatal, conduisant à la maladie de Parkinson. Les résultats indiquent qu'une administration orale de 1000 mg.j<sup>-1</sup> pendant 6 semaines chez des rats mâles F344 âgés de 5 mois (n=17) conduit notamment à une perte de neurones dopaminergiques et une dégénérescence des fibres nigro-striatales.

#### 5.2.4.3 Effets rénaux

D'après le NRC (2006), le TCE induit une toxicité sur les tubules rénaux. Plusieurs mécanismes d'actions ont notamment été discutés par Lash *et al.* (Lash *et al.*, 2000 cité NRC, 2006). Le trichloroéthylène et la S-(1,2-dichlorovinyl)-l-cystéine induisent une toxicité sur les cultures primaires de cellules tubulaires proximales et distales (Cummings *et al.*, 2000 cité dans NRC, 2006).

Mensing *et al.* (Mensing *et al.*, 2002 cité dans NRC, 2006) ont rapporté une néphrotoxicité de la substance chez le rat male Long Evans après 6 mois d'exposition à 500 ppm. Les résultats ont indiqué une augmentation de l'excrétion de protéines à haut poids moléculaire et de N-acétylglucosaminidase. L'histopathologie n'a pas révélé de dommages tubulaires, alors que le

groupe traité a présenté plus d'infections interstitielles et de glomérulonéphrites. L'augmentation des différents paramètres peut être considérée comme des signes précurseurs d'une atteinte rénale. A titre d'exemple, la N-acétylglucosaminidase est une protéine lysosomale émise par les tubules lors de la filtration des protéines. L'augmentation de la quantité de cette substance apparaît lorsque les tubules présentent des quantités élevées de protéines, signe d'une charge protéique importante. Ainsi, l'augmentation de cette protéine est le signe d'une protéinurie, indicateur d'une atteinte rénale.

Certains auteurs (Green *et al.*, 1998, 2003 ; Dow et Green, 2000 cité dans NRC, 2006) avancent, pour la néphrotoxicité, un mécanisme d'action impliquant l'acide formique. Ils ont indiqué qu'une exposition au trichloroéthanol ou au TCA conduit à la formation et à l'excrétion urinaire d'acide formique susceptible d'induire une toxicité rénale (à travers une déplétion en vitamine B12, puis en folate induisant une accumulation d'acide formique). Le NRC (2006) estime, qu'au vu des différences entre les effets rénaux du trichloroéthylène et de l'acide formique, la formation d'acide formique comme mécanisme ou mode d'action pour le trichloroéthylène paraît peu probable.

De même, le NRC (2006) écarte l'hypothèse d'une prolifération peroxysomale et d'une accumulation de  $\alpha$ 2u-globuline induite par le trichloroéthylène, d'autant plus que les effets histopathologiques ne supportent pas cette hypothèse.

Récemment, Khan *et al.* (2009) indiquent que la substance altère le système antioxydant chez le rat. Les résultats soutiennent l'hypothèse que la substance induit un stress oxydant dans le rein et d'autres tissus (Khan *et al.*, 2009).

#### 5.2.4.4 Effets hépatiques

L'exposition au trichloroéthylène induit une hépatotoxicité chez l'animal et l'Homme (ATSDR, 1997 ; EPA, 2001 ; NRC, 2006). Les rongeurs exposés à de fortes concentrations de trichloroéthylène ou à certains de ses métabolites développent des nécroses hépatocellulaires. Différentes études ont localisé les atteintes au niveau de la zone moyenne, périportale ou des hépatocytes centrilobulaires (Buben et O'Flaherty, 1985 ; Soni *et al.*, 1998 ; 1999 ; Lee *et al.*, 2000 cités NRC, 2006). La variabilité dans la localisation des atteintes peut s'expliquer par les différences de voies d'administration, de doses, de souches ou d'espèces de rongeurs utilisés dans les études. La plupart des études ont été réalisées par gavage, par ingestion d'eau ou voie intrapéritonéale ou intraveineuse. Peu d'études sont disponibles par inhalation.

Kumar *et al.* (Kumar *et al.*, 2001 cités dans NRC, 2006) ont évalué l'hépatotoxicité induite par le trichloroéthylène chez le rat exposé à 376 ppm pendant 8, 12 et 24 semaines. Une hépatomégalie avec des cellules nécrotiques et une infiltration graisseuse ont été plus identifiées chez les rats exposés pendant 12 et 24 semaines. Les auteurs ont alors détecté une élévation des marqueurs d'altération lysosomale. Ils n'ont enregistré aucune mortalité dans les groupes traités.

Les symptômes histologiques d'atteintes rénales et hépatiques apparaissent chez des rats Fischer exposés durant 12 semaines en continu au TCE de concentration non régulière en raison de problèmes expérimentaux (400 à 1 5000 ppm) (Arai, 1988 cité dans NRC, 2006). Dans ces conditions, les auteurs ont mis en évidence une multiplicité d'effets, notamment hépatiques (augmentation du poids du foie, hypertrophie des cellules centrolobulaires, nécroses de cellules hépatiques, diminution des concentrations plasmatiques de cholestérol et diminutions de celles des albumines) et rénaux (augmentation du poids des reins et augmentation des taux de glucose urinaires).

Dans une série de travaux, Kjellstrand *et al.* ont étudié les propriétés toxicologiques du trichloroéthylène sur diverses espèces de rongeurs (rat, souris, gerbille) et différentes souches (Kjellstrand *et al.*, 1981, 1983a et 1983b cités dans NRC, 2006). Dans leur première publication, les auteurs décrivent leurs observations suite à l'exposition de rats Sprague-Dawley, de souris NMRI et de gerbilles à des concentrations de TCE de 0 et 150 ppm durant 30 jours. Ils constatent une augmentation significative du poids du foie en fin d'exposition, notamment chez les souris (augmentations de 10 et 20% respectivement pour le rat et la gerbille contre 60-80%

chez la souris) mais aucune modification pour les reins et la rate en termes de poids pour les 3 espèces.

Au cours des travaux suivants, la réitération de l'expérience sur différentes souches de souris (C57BL, DBA, B6CBA, A/sn, NZB et NMRI) a montré que les fortes modifications précédemment constatées pour la souris ne sont pas dues à une sensibilité particulière de la souche NMRI mais à l'espèce. L'exposition de groupes de 20 souris NMRI en continu durant 30 jours à plusieurs concentrations de TCE (37 à 300 ppm) a ensuite mis en évidence une relation dose-dépendante de l'augmentation du poids du foie. L'examen histologique révèle que cet effet, adverse ou simplement adaptatif, s'accompagne pour les 2 sexes d'une hypertrophie et d'une vacuolisation des hépatocytes. Toujours pour cet effet, un NOAEL est établie à 37 ppm pour 30 jours d'exposition.

Le mécanisme d'altération hépatique semble associé au métabolisme du TCE par le cytochrome P450 2E1 et aux proliférations peroxysomiales. Rhamdan *et al.* (Rhamdan *et al.*, 2008 cité dans US EPA, 2009) ont ainsi montré le rôle de ce cytochrome par l'exposition de groupes de souris le possédant ou pas (CYP2E1+/+ et CYP2E1-/-) à des vapeurs de TCE (0, 1 000 et 2 000 ppm, 8h/j, 7 jours). Pour la plus forte dose, l'augmentation des activités des marqueurs plasmiqes d'hépatotoxicité SAT et LAT indiquent une inflammation du foie confirmé par un examen histologique uniquement pour les souris CYP2E1+/+. Une augmentation significative de l'activité des récepteurs alpha au facteur activé de prolifération des peroxysomes (PPAR  $\alpha$ ) est simultanément constatée. Les auteurs concluent au double rôle du cytochrome P450 : l'induction de l'hépatotoxicité, associée aux produits intermédiaires de métabolisation du TCE en hydrate de chloral, et une activité inflammatoire, attribuée au métabolite TCA. Cette dernière affirmation est cependant contestée, notamment par Nakajima *et al.* (Nakajima *et al.*, 2000 cité dans US EPA, 2009) ayant démontré que le gavage de TCE entraîne spécifiquement chez les souris mâles un accroissement du stress oxydant, se manifestant par une prolifération des peroxysomes, associé à la présence des PPAR $\alpha$ .

#### 5.2.4.5 Autres effets

Certaines publications récentes évoquent les effets du trichloroéthylène sur le système immunitaire, notamment une diminution des lymphocytes T CD4+ après administration intradermique de la substance ou une inflammation du foie, du pancréas, du poumon ou du rein (Chen *et al.*, 2006 ; Seo *et al.*, 2008 ; Cai *et al.*, 2007 ; 2008 ; Gilbert *et al.*, 2009 ; Wang *et al.*, 2009 cités dans US EPA, 2009).

Le tableau V synthétise les résultats des études de toxicité à doses répétées chez l'animal.

Tableau V : Synthèse des études de toxicité à doses répétées chez l'animal (d'après US EPA, 2009 ; NRC, 2006)

Espèce	Protocole	Doses	Effets observés	NOAEC	LOAEC	Référence
Souris CYP2E1+/+	Inhalation : 8h/j, 7 jours	0, 1000 et 2000 ppm	Inflammation hépatique et augmentation de l'activité des ASAT et ALAT	1 000 ppm	2 000 ppm	Rhamdan <i>et al.</i> , 2008
Rats F344	Inhalation : 7 h/j, 5 j/s, 13 semaines	0, 250, 800 et 2500 ppm	augmentation du potentiel évoqué visuel	250 ppm	800 ppm	The Dow Chemical Company, 1993
Rats	Inhalation : 8h/j, 3 jours	0, 300, 1 000, 3 000 ppm	Atteinte SNC (perte de motricité)	1 000 ppm	3 000 ppm	Arito <i>et al.</i> , 1993
Rats	Inhalation : 8 h/j, 6 semaines	0, 50, 100, 600 ppm	Modifications de l'électroencéphalogramme (Trouble du sommeil et rythme cardiaque)		50 ppm	Arito <i>et al.</i> , 1994
Rats F344	Inhalation : 6 h/j, 5j/s, 13 semaines	250, 800 et 2 500 ppm	Perte auditive	800 ppm	2 500 ppm	Albee, 2006
Gerbilles	Inhalation : 24 h/j, 3 mois	60, 320 ppm	Altération du système nerveux central	-	60 ppm	Haglid <i>et al.</i> , 1981
Rats Fischer	Inhalation : 24h/j, 12 semaines	1500 ppm les 2 premières semaines puis 550 ppm	Augmentation du poids du foie, élargissement des cellules centrolobulaires, nécroses cellulaires, augmentation du poids des reins et augmentation des taux de glucose urinaires	-	550 ppm	Arai, 1988
Souris NMRI mâles	Inhalation : 24 h/j, 30 j	0, 37, 75, 150, 300 ppm	Modification du poids du rein et du foie	75 ppm	150 ppm	Kjellstrand <i>et al.</i> , 1983
Souris mâles	Inhalation : 5 j/semaines, 4 semaines	0, 500, 1000, 2000 mg.kg <sup>-1</sup>	Modification de paramètres hématologiques	-	500 ppm	Goel, 1992
Rats Sprague Dawley	Inhalation : 7h/j 5j/7j, 104 semaines	0, 100, 300, 600 ppm	Méganucléocytose des tubules rénaux chez les mâles (47 % à 300 ppm ; 78 % à 300 ppm)	100 ppm	300 ppm	Maltoni <i>et al.</i> , 1986
Souris	Inhalation : 1 à 6 semaines	0, 1000 ppm	Diminution significative du taux d'oocytes fertilisés après 2 ou 4 semaines		1000 ppm	Xu <i>et al.</i> , 2004
Souris	Inhalation : 1 à 4 semaines	0, 1000 ppm	Atteinte épithéliale de l'épididyme		1000 ppm	Kan <i>et al.</i> , 2007

Rats	Inhalation : 18 semaines	0, 500, 1000, 1500 ppm	Augmentation du temps de latence de la discrimination visuelle	500 ppm	1000 ppm	Kulig, 1987
Lapins	Inhalation : 12 semaines	0, 350, 700 ppm	Modifications neuro-ophtalmologiques		350 ppm	Blair <i>et al.</i> , 1994
Rats	Inhalation : 12 et 24 semaines	0, 376 ppm	Modifications de : testostérone, cholestérol testiculaire, 17 $\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase, glucose 6-P-déshydrogénase, sperme (nombre et motilité)		376 ppm	Kumar <i>et al.</i> , 2000
Rats	Inhalation : Gestation GD6-20	0, 50, 150, 600 ppm	Toxicité maternelle : diminution du poids corporel (gestation day : GD6-9) Pas de toxicité fœtale	150 ppm	600 ppm	Carney <i>et al.</i> , 2006

### 5.2.5 Génotoxicité

Le CIRC (1995), l'ECETOC (1994), l'ATSDR (1997), le NTP (2000) et l'UE (2004) ont réalisé une analyse critique de la littérature sur les effets génotoxiques *in vitro* et *in vivo*. En 1995, le CIRC a conclu à la non-génotoxicité du TCE. Le NTP, en 2000, a conclu de la même façon. Cependant, en 2001, le TCE a été classé mutagène de catégorie 3 (phrase de risque R 68<sup>7</sup>) par la Commission Européenne sur la base des données des études *in vitro* et *in vivo*.

#### 5.2.5.1 In vitro

De nombreux tests d'Ames ont été réalisés pour le TCE pure ou avec stabilisants, principalement l'épichlorhydrine ou le 1,2-époxybutane, connus pour être mutagènes. Des vapeurs de TCE, en présence ou non de ces stabilisants ont été testées sur différentes souches de ***Salmonella typhimurium***. La majorité des études présentent des résultats équivalents : le TCE stabilisé produit des réponses positives avec ou sans activation métabolique (S9) alors que les tests en présence de TCE purifié semblent donner des réponses négatives avec ou sans activation métabolique. Cependant, plusieurs études ont montré une réponse faiblement positive chez la souche TA 100 avec activation métabolique et sans stabilisant (UE, 2004). Les tests réalisés en présence de TCE liquide sont en majorité négatifs en absence ou présence de stabilisants. En raison du rôle mutagène probable des métabolites du TCE, leur potentiel mutagène a été testé. Des réponses positives ont été obtenues avec les souches *S. typhimurium* TA 100, avec et sans activation métabolique S9, pour la S-(1,2-dichlorovinyl)-L-cystéine (UE, 2004). La 2,2-dichlorocystéine et son acide mercapturique apparaissent mutagènes avec la souche TA 2638 (UE, 2004).

Les tests de mutagénicité pratiqués sur des **eucaryotes** (*S cerevisiae*, *S pombe*, *A nidulans*) présentent des résultats contradictoires. Tous les tests présentant des résultats positifs ont été pratiqués avec du TCE dont la pureté n'est pas connue suggérant que la mutagénicité peut être liée à la présence de stabilisateurs époxydes considérés comme génotoxique (UE, 2004). Ainsi, le TCE ne semble pas entraîner de mutations, conversions et recombinaisons de gènes chez les eucaryotes.

Plusieurs études ont été réalisées sur **cellules de mammifères**. Des mutations géniques ont été observées sur des cellules de lymphomes de souris avec activation métabolique pour des solutions de TCE sans stabilisant (Caspary, 1988 ; Myhr, 1991 ; NTP, 1988 cités dans UE, 2004). Le TCE purifié ne semble pas induire d'aberrations chromosomiques pour les cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) (Galloway *et al.*, 1987 ; NTP, 1988 cités dans UE, 2004, Mastuoka *et al.* 1996 et 2006 cités dans NRC, 2006). Les résultats des études se rapportant aux échanges de chromatides sœurs pour les cellules CHO ne sont pas exploitables en raison de l'utilisation de concentrations non pertinentes (résultats négatifs pour les faibles concentrations) (White *et al.*, 1979 cité dans UE, 2004) ou de résultats équivoques (Galloway *et al.*, 1987 cité dans UE, 2004). Le TCE, sous sa forme commerciale ou purifiée, ne semble pas induire de synthèse d'ADN non-programmée évaluée par autoradiographie dans des hépatocytes de rats (Shimada *et al.* 1985 cité dans UE, 2004) mais l'utilisation de la scintillation a permis l'observation de résultats inverses (Costa, 1984 ; NIOSH, 1980 ; Perocco, 1981 cités dans UE, 2004).

Quelques études *in vitro* ont été effectuées sur lignées **cellulaires humaines**. Ainsi, Robbiano *et al.* (Robbiano *et al.*, 2004 cité dans US EPA, 2009) ont mis en évidence une augmentation significative dose-dépendante des cassures simple brin de l'ADN (test des comètes) et de la fréquence des micronoyaux dans des cellules rénales humaines exposées à 1 et 4 mM de TCE. L'exposition de cellules hépatiques HepG2 au TCE entraîne une réponse positive dans un test des comètes et un test du micronoyau, à toutes les concentrations (0,5 – 4 mM) suggérant que le TCE

---

<sup>7</sup> Mutagène de catégorie 3 : substance préoccupante pour l'homme en raison d'effets mutagènes possibles. Phrase de risque R68 : « possibilité d'effets irréversibles ».

cause des cassures de l'ADN et des dommages chromosomiques au niveau des hépatocytes (Hu *et al.*, 2008 cité dans US EPA, 2009).

**L'ensemble de ces résultats laisse penser que le TCE possède un faible pouvoir mutagène *in vitro*.**

#### 5.2.5.2 In vivo

Les résultats des tests de génotoxicité *in vivo* sont résumés dans le Tableau VI. Chez l'Homme, les études disponibles, qui pour la majorité présentait des limites méthodologiques (protocole d'étude, faible nombre de cas, biais, etc.), ont cherché des preuves de génotoxicité chez des travailleurs et ont mis en évidence des résultats contradictoires. Chez la drosophile, comme chez la souris et le rat, la majorité des tests de génotoxicité réalisés présentent des résultats négatifs.

Plusieurs études montrent que l'exposition *in vivo* au TCE peut entraîner une liaison aux acides nucléiques ainsi qu'aux protéines. Certains auteurs suggèrent que ces liaisons sont probablement dues à la conversion du TCE en un ou plusieurs métabolites.

Ainsi, l'ensemble des données disponibles permettent de conclure qu'*in vivo*, **le TCE semble être faiblement génotoxique pour les cellules somatiques.**

Le tableau VI synthétise l'ensemble des résultats de génotoxicité *in vivo*.

Tableau VI : Synthèse des résultats de génotoxicité *in vivo* (CIRC, 1995 ; ATSDR, 2007 ; NTP, 2000 et US EPA, 2001 et 2009)

Population / Espèce	Type d'essai	Résultats	Références
Travailleur	Aberrations chromosomiques	(+)	Konietzko <i>et al.</i> , 1978
Travailleur	Aberrations chromosomiques	+	Rasmussen <i>et al.</i> 1988
Travailleur	Non disjonction du chromosome Y dans le sperme	-	Rasmussen <i>et al.</i> 1988
Travailleur (lymphocytes)	Échange de chromatides sœurs	(+)	Gu <i>et al.</i> 1981*
Travailleur mâle (lymphocytes périphériques)	Échange de chromatides sœurs	+	Seiji <i>et al.</i> 1990
Travailleur (femmes et hommes non fumeurs – lymphocytes périphériques)	Échange de chromatides sœurs	-	Seiji <i>et al.</i> 1990
Patient (cancer rénal, exposition professionnelle)	Mutations du gène suppresseur de tumeurs VHL	+	Brüning <i>et al.</i> , 1997 ; Vamvakas <i>et al.</i> , 1998
Patient (cancer rénal, exposition professionnelle)	Mutations du gène suppresseur de tumeurs VHL	+	Brauch <i>et al.</i> , 1999
Patient (cancer rénal, exposition professionnelle)	Mutations du gène suppresseur de tumeurs VHL	-	Schraml <i>et al.</i> , 1999
Patient (cancer rénal, exposition professionnelle)	Mutations du gène suppresseur de tumeurs VHL	+	Brauch <i>et al.</i> , 2004
Patient (cancer rénal)	Mutations du gène suppresseur de tumeurs VHL	+	Wells <i>et al.</i> , 2009
Drosophila melanogaster	Aberrations chromosomiques	-	Beliles <i>et al.</i> , 1980
Drosophila melanogaster	Recombinaison mitotique	-	Vogel et Nivard 1993
Souris	Mutations géniques	(+)	Fahrig 1977
Souris transgénique	Mutations géniques	- (+/-S9)	Douglas <i>et al.</i> , 1995 et 1999
Souris	Mutations géniques	(+)	Schiestl <i>et al.</i> , 1997
Souris	Dominance létale (cellules germinales)	-	Slacik-Erben <i>et al.</i> 1980
Souris (érythrocytes)	Micronoyau	+/-	Duprat et Gradiski 1980
Souris (érythrocytes)	Micronoyau	-	Shelby <i>et al.</i> , 1993
Souris (spermatocytes)	Micronoyau (spermatides)	-	Allen <i>et al.</i> 1994
Souris (splénocytes)	Micronoyau	- (S9)	Kligerman <i>et al.</i> 1994
Souris	Micronoyau	+ (S9)	Hrelin <i>et al.</i> , 1994
Souris	Micronoyau	(+)	Sujatha et Hedge 1998
Souris (splénocytes)	Aberrations chromosomiques	- (S9)	Kligerman <i>et al.</i> 1994
Souris	Aberrations chromosomiques	-	Sujatha et Hedge 1998
Souris (splénocytes)	Échange de chromatides sœurs	- (S9)	Kligerman <i>et al.</i> 1994
Souris	Ponts ADN-protéines	-	Keller et Heck 1988
Souris	Modulation de la méthylation ADN	+	Tao <i>et al.</i> , 1999
Souris	Expression précoce de protooncogènes	+	Tao <i>et al.</i> , 1999
Souris (foie)	Dommages à l'ADN (cassure simple brin)	-	Parchman et Magee, 1982
Souris (foie, reins)	Dommages à l'ADN (cassure simple brin)	+	Walles 1986
Souris (foie)	Dommages à l'ADN (cassure simple brin)	+	Nelson et Bull 1988
Souris (hépatocytes)	Synthèse non programmée de l'ADN	-	Mirsalis <i>et al.</i> 1989*
Souris (hépatocytes)	Synthèse non programmée de l'ADN	-	Doolittle <i>et al.</i> , 1987
Souris (hépatocytes)	Synthèse non programmée de l'ADN	-	Miyagawa <i>et al.</i> , 1995
Rat (érythrocytes)	Micronoyau	+ (S9)	Kligerman <i>et al.</i> 1994
Rat	Micronoyau	+ /-	Robbiano <i>et al.</i> , 1998
Rat	Micronoyau	+ (S9) /-	Robbiano <i>et al.</i> , 2004
Rat (lymphocytes)	Aberrations chromosomiques	- (S9)	Kligerman <i>et al.</i> 1994
Rat	Aberrations chromosomiques	-	NIOSH 1980
Rat (lymphocytes)	Échange de chromatides sœurs	- (S9)	Kligerman <i>et al.</i> 1994
Rat	Dommages de l'ADN (cassure simple brin)	(+)	Nelson et Bull 1988*
Rat	Dommages de l'ADN (cassure simple brin)	-	Parchman et Magee 1982
Rat	Dommages de l'ADN (cassure simple brin)	+	McLaren <i>et al.</i> 1994
Rat	Dommage de l'ADN	+ (S9)	Robbiano <i>et al.</i> , 2004
Rat	Dommages de l'ADN (test des comètes)	- (S9)	Clay 2008
Rat (hépatocytes)	Synthèse non programmée de l'ADN	-	Mirsalis <i>et al.</i> 1989*

- : résultat négatif ; + : résultat positif ; (+) : faiblement positif ; +/- : résultat non concluant ; VHL : von-Hippel-Landau ; S9 : avec activation métabolique ; \* : avec stabilisant

### 5.2.5.3 Génotoxicité des métabolites

Plusieurs des métabolites du TCE sont des composés génotoxiques (NTP, 2000, Moore et Harrington-Brock, 2000 ; US EPA, 2001 ; CIRC, 2004 ; Tabrez et Ahmad 2009 cité dans IRSST, 2010) :

- De nombreuses études de génotoxicité ont été réalisées et concluent que l'**hydrate de chloral** présente un potentiel mutagène *in vitro* (mutations ponctuelles, cassures de l'ADN, échanges de chromatides sœurs, aberrations chromosomiques, aneuploïdies, formation de micronoyaux). *In vivo*, les résultats des tests de génotoxicité sont plus contradictoires même si l'hydrate de chloral induit des aneuploïdies et la présence de micronoyaux dans les cellules de mammifères. En 2004, le CIRC a conclu que l'hydrate de chloral est génotoxique *in vitro* et *in vivo* (CIRC, 2004a).
- Le potentiel génotoxique du trichloroéthanol n'a pas été assez étudié pour conclure. Cependant, il n'entraîne pas de mutation chez *S. typhimurium* (US EPA, 2009).
- L'**acide dichloroacétique** (DCA) entraîne des mutations chez *S. typhimurium*. *In vitro*, les tests de génotoxicité réalisés avec le DCA présentent des résultats contradictoires (test sur lignées cellulaires de lymphome de souris, aberrations chromosomiques). *In vivo*, le DCA entraîne des mutations chez des souris transgéniques et la présence de micronoyaux dans des érythrocytes de souris mais pas dans des cellules de moelle osseuse chez le rat. Les tests d'induction de cassure de l'ADN et de liaison à l'ADN chez la souris (foie) ne permettent pas de conclure. Le DCA entraîne aussi une diminution de la 5-méthylcytosine dans l'ADN de cellules hépatiques de souris entraînant une hypométhylation de l'ADN ce qui affecte la prolifération cellulaire et la mort de ces cellules (CIRC, 2004b ; US EPA, 2009).
- L'**acide trichloroacétique** n'entraîne pas de mutations chez les bactéries. Le TCA n'induit pas de cassure des brins d'ADN, de dommage à l'ADN et d'aberrations chromosomiques *in vitro* mais est faiblement mutagène dans un test sur lignées cellulaires de *lymphome de souris*. Les études *in vivo* sur les adduits à l'ADN montrent des résultats contradictoires. L'ensemble des données disponibles laissent penser que le TCA est un faible mutagène (CIRC, 2004c ; US EPA, 2009).
- Le **S-1, 2-dichlorovinylcystéine (DCVC)** et le **S-(1,2-dichlorovinyl)-glutathion (DCVG)** entraînent des mutations ponctuelles chez les bactéries. Les résultats des essais sur *Salmonella* laissent penser que le DCVC a une forte activité mutagène par rapport aux autres métabolites dont le DCVG. Le DCVC induirait des dommages de l'ADN dans des cellules de mammifères *in vitro* et *in vivo*. En revanche, il n'induit pas de micronoyau dans des fibroblastes d'embryon d'hamster syrien et une faible réponse pour la synthèse programmée d'ADN (US EPA, 2009). Il induit l'expression de proto-oncogènes (*c-fos* et *c-myc*) (Moore et Harrington-Brock, 2000).

### 5.2.5.4 Conclusion

Il a été envisagé de déterminer un seuil d'effet pour la génotoxicité du TCE. En effet, la substance apparaît peu génotoxique et certains auteurs tels que Lock et Reed (2006) privilégient, pour le cancer du rein, le mécanisme impliquant la conjugaison avec le glutathion suivie de la formation de multiples métabolites électrophiles et estiment qu'il existe un seuil en dessous duquel aucune atteinte rénale n'est attendue, incluant également le cancer. Cependant, le chapitre 5.3 rappelle à juste titre que la complexité du métabolisme de la substance rend difficile l'identification de métabolites auxquels la toxicité du TCE pourrait être attribuable. Actuellement, seules des hypothèses sur le mécanisme d'action du TCE conduisant au cancer, principalement pour les cancers rénaux, hépatiques et pulmonaires, sont disponibles dans la littérature. Les avis divergent au sein de la communauté scientifique concernant l'action génotoxique ou non génotoxique et la complexité des mécanismes d'action impliqués. Caldwell et Keshava (2006) soulignent qu'il est difficile à l'heure actuelle de déterminer les métabolites du TCE susceptibles d'induire les effets, les éventuels modes d'action et leur pertinence chez l'Homme.

Enfin, les études de mutagénicité *in vivo* ne permettent pas de définir le mécanisme d'action génotoxique ni d'identifier les métabolites responsables de l'effet. Les résultats ne sont donc pas exploitables afin de déterminer un éventuel seuil d'effet génotoxique.

### 5.2.6 Cancérogénicité

Seules les études de Henschler *et al.* (1980), de Fukuda *et al.* (1983) et de Maltoni *et al.* (1986,1988), disponibles dans la littérature, ont étudié la cancérogénicité pour la voie inhalée (Tableau VII).

La cancérogénicité du TCE a été investiguée chez des rats Wistar, des souris NMRI et des hamsters Syrian (Henschler *et al.*, 1980). 30 animaux par espèce et par sexe ont été exposés à des vapeurs de TCE (sans époxyde, stabilisé avec une amine) à des concentrations de 0 – 100 ou 500 ppm 6 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 18 mois. Chez les rats et les hamsters, aucune augmentation de l'incidence des tumeurs n'a été observée. En revanche, chez les souris femelles, une augmentation significative de l'incidence des lymphomes malins a été observée aux deux plus fortes doses (17/30 (57%) et 18/28 (64%)). Cependant, une forte incidence de ce type de tumeur est observée chez les témoins souris femelles (9/29, 30%). Les auteurs indiquent que les lymphomes apparaissent spontanément avec une incidence élevée chez les souris NMRI suggérant que ces tumeurs ne peuvent pas être attribuées à l'exposition au TCE. Toutefois, les données relatives aux contrôles historiques du laboratoire ou de la souche ne sont pas décrites dans la publication.

Une autre étude conduite par Fukuda *et al.* a étudié des souris femelles ICR et des rates Sprague-Dawley (Fukuda *et al.*, 1983). Des groupes d'une cinquantaine de femelles ont été exposés à des concentrations de TCE (pureté : 99,82%, impuretés incluent de l'épichlorhydrine à 0,019%) à 0, 50, 150 et 450 ppm 7 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 2 ans, suivi par 3 semaines d'observation. Chez les rates, les auteurs n'ont pas observé d'augmentation de l'incidence de cancer. L'incidence des adénocarcinomes pulmonaires était significativement augmentée à 150 et 450 ppm par rapport aux témoins chez les souris.

Maltoni *et al.* (1988) ont réalisé plusieurs études de cancérogénèse par inhalation chez des rats Sprague-Dawley (n=130) et des souris Swiss (n=90) et B6C3F1 (n=90). Ces animaux ont été exposés par inhalation à 0, 100, 300 et 600 ppm de TCE d'une pureté de 99,9% (sans époxyde), 7 heures par jour et 5 jours par semaine pendant 8 ou 104 semaines pour les rats et 8 ou 78 semaines pour les souris. Les observations ont été conduites jusqu'à la mort des animaux (vie entière) (Maltoni *et al.*, 1988).

Aucune différence significative d'incidence des tumeurs n'a été mise en évidence chez les souris et les rats exposés 8 semaines.

Chez les rats Sprague Dawley, l'incidence de cancer total n'est pas affectée par le TCE. Une augmentation dose-réponse statistiquement significative des tumeurs de cellules de Leydig a été mise en évidence à toutes les doses : 6/135 (4%) chez les témoins, 16/130 (12%) à 100 ppm, 30/130 (23%) à 300 ppm et 31/130 (24%) à 600 ppm. Ces tumeurs des cellules de Leydig étaient significativement augmentées aux trois doses testées ( $p < 0,05$ ). Des adénocarcinomes des tubules rénaux ont été mis en évidence uniquement à la dose la plus forte : l'incidence était de 4/130 chez les mâles pour 1/130 chez les femelles. Ces tumeurs semblent associées préalablement à des lésions nucléaires des cellules épithéliales des tubules (caryomégalies) observées à 300 et 600 ppm.

Chez les souris Swiss, il n'a pas été observé d'augmentation de l'incidence totale des tumeurs. En revanche, une augmentation significative de l'incidence des tumeurs malignes a été mise en évidence chez les souris B6C3F1 femelles à toutes les doses. Des tumeurs pulmonaires (principalement des adénomes) ont été mis en évidence uniquement chez les femelles B6C3F1 et chez les mâles Swiss, avec une relation dose-réponse (4/90 chez les témoins, versus 6/90, 10/90 et 15/90 pour les femelles ; 10/90 chez les témoins, versus 11/90, 23/90 et 27/90 pour les mâles). Des hépatomes ont également été mis en évidence chez les mâles et les femelles B6C3F1 et chez les mâles Swiss (Maltoni *et al.*, 1988).

Tableau VII : Résultats des études de cancérogenèse animales par inhalation pour le TCE

Espèce et souche	Protocole (expositions en mg.m <sup>-3</sup> )	Incidences tumorales	Références
Souris B6C3F1 (2 sexes)	0 – 540 – 1620 – 3240 (0 – 100 – 300 – 600 ppm) 7h/j, 5j/sem. – 78 semaines Observations vie entière Pureté du TCE 99,9% sans époxyde	<u>Tumeurs malignes - femelles</u> : 49/90, 63/90 (p<0,05), 60/90 (p<0,05), 70/90 (p<0,01) <u>Tumeurs pulmonaires femelles</u> : 4/90, 6/90, 10/90, 15/90 (p<0,05) <u>Hépatomes mâles + femelles</u> : 4/180, 5/180 ; 7/180, 15/180 (p<0,01)	Maltoni <i>et al.</i> 1988
Souris Swiss (2 sexes)	0 – 540 – 1620 – 3240 (0 – 100 – 300 – 600 ppm) 7h/j, 5j/sem. – 78 semaines Observations vie entière Pureté du TCE 99,9% sans époxyde	<u>Tumeurs pulmonaires - mâles</u> : 10/90, 11/90, 23/90 (p<0,01), 27/90 (p<0,05) <u>Hépatomes - mâles</u> : 4/90, 2/90, 8/90, 13/90 (p<0,05)	Maltoni <i>et al.</i> 1988
Souris NMRI (2 sexes)	0 – 540 – 2700 6h/j, 5j/sem – 78 semaines Observations jusqu'à la semaine 130 TCE purifié sans époxyde	<u>Lymphomes - femelles</u> : 9/29, 17/30, 18/28	Henschler <i>et al.</i> 1980
Souris ICR (femelles)	0 – 270 – 810 – 2430 (0 – 50 – 150 – 450 ppm) 7h/j, 5j/sem – 104 semaines Observations jusqu'à semaine 107 TCE pureté 99,8% (présence de benzène et d'épichlorhydrine)	<u>Adénocarcinomes pulmonaires</u> : 1/49, 3/50, 8/50 (p<0,05), 7/46 (p<0,05)	Fukuda <i>et al.</i> 1983
Hamster Syrian (2 sexes)	0 – 540 – 2700 6h/j, 5j/sem. – 78 semaines Observations jusqu'à la semaine 130 TCE purifié sans époxyde	Pas d'augmentation de l'incidence de tumeurs	Henschler <i>et al.</i> 1980
	0 – 540 – 2700 6h/j, 5j/sem. – 78 semaines Observations jusqu'à semaine 130 TCE purifié sans époxyde		
Rats Wistar (2 sexes)	0 – 540 – 2700 6h/j, 5j/sem. – 78 semaines Observations jusqu'à semaine 156 TCE purifié sans époxyde	Pas d'augmentation de l'incidence de tumeurs	Henschler <i>et al.</i> 1980
Rats Sprague-Dawley (femelles)	0 – 270 – 810 – 2430 (0 – 50 – 150 – 450 ppm) 7h/j, 5j/sem – 104 semaines Observations jusqu'à semaine 107 TCE pureté 99,8% (présence de benzène et d'épichlorhydrine)	Pas d'augmentation d'incidence de tumeurs	Fukuda <i>et al.</i> 1983
Rats Sprague-Dawley (2 sexes)	0 – 540 – 1640 – 3280 (0 – 100 – 300 – 600 ppm) 7h/j, 5j/sem – 104 semaines Observations vie entière TCE pureté 99,9% sans époxyde	<u>Adénocarcinomes rénaux mâles</u> (observé seulement à 600 ppm) : 4/130 <u>Tumeurs des cellules de Leydig</u> : 6/135, 16/130 (p<0,05), 30/130 (p<0,01), 31/130 (p<0,01)	Maltoni <i>et al.</i> 1988

Le CIRC a conclu en 1995 que les preuves de cancérogénicité chez l'animal étaient suffisantes. Il existe cependant de nombreuses limites à l'interprétation de ces données : la réponse des animaux est différente selon le sexe (sans qu'un sexe soit toujours identifié comme plus sensible dans l'ensemble des études), et selon les espèces pour les tumeurs hépatiques et pulmonaires (chez la souris mais pas chez le rat). La question de la transposition des mécanismes d'action de l'animal à l'Homme est discutée dans le chapitre 5.3

Par voie orale, les études chez la souris B6C3F1 ont mis en évidence une augmentation significative des tumeurs hépatiques (carcinomes hépatocellulaires). Chez le rat (Sprague-Dawley, Fisher 3444 et Osborn-Mendel), l'incidence des tumeurs rénales (adénomes tubulaires rénaux) était significativement augmentée. Chez des rats ayant développé une tumeur, une néphrotoxicité

était également observée. Enfin, une étude a montré une augmentation des tumeurs testiculaires chez le rat (CIRC, 1995 ; UE, 2004).

## 5.2.7 Reprotoxicité

### 5.2.7.1 Effets sur la fertilité

Plusieurs études récentes (2000–2004) réalisées chez le rongeur (NRC, 2006) indiquent que l'exposition au TCE :

- perturbe la spermatogenèse (qualité du sperme) ;
- diminue la fertilité des mâles (tests d'accouplement) ;
- diminue la capacité de fertilisation des spermatozoïdes (tests de fertilisation *in vitro* avec spermatozoïdes de mâles exposés) ;
- diminue la capacité des ovocytes à être fécondés chez la femelle (tests de fertilisation *in vitro* avec ovocytes de femelles exposées).

Les études relativement complètes de Kumar *et al.* (Kumar *et al.*, 2000 et 2001 cités dans NRC, 2006) ont montré, chez des rats mâles Wistar exposés par inhalation à 376 ppm (2 055 mg.m<sup>-3</sup>) de TCE 4 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 12 ou 24 semaines, une diminution significative du nombre et de la motilité des spermatozoïdes, ainsi que de l'activité spécifique de certaines enzymes stéroïdes (déshydrogénases), accompagnée d'une diminution de la testostérone du sperme. La fertilité de ces mâles a été diminuée lorsque des essais d'accouplement ont été réalisés avec des femelles non traitées. Des investigations complémentaires ont montré que la concentration en cholestérol était plus élevée dans les testicules de rats traités au TCE que chez les témoins. Ceci a conduit les auteurs à poser l'hypothèse que le TCE agit sur la biosynthèse de la testostérone au niveau testiculaire. D'un point de vue histologique, des investigations complémentaires ont permis de mettre en évidence une altération des spermatogonies et des spermatides, des tubules séminifères et des cellules de Leydig. La réversibilité des effets n'a pas été étudiée. Des rats et des souris ont été exposés 7 heures par jour et 5 jours consécutifs à des concentrations de 50 et 100 ppm. A la concentration de 100 ppm (546 mg.m<sup>-3</sup>), les rats ne présentaient pas d'effet sur la fertilité masculine (NIOSH, 1980).

Chez la souris, le NIOSH rapporte une augmentation de sperme anormale à 100 ppm tandis que Land *et al.* (Land *et al.*, 1981 cité dans NRC, 2006) ne montrent pas de changement des paramètres spermatiques après une exposition par inhalation de 200 ppm (1090 mg.m<sup>-3</sup>). Des dégénérescences des cellules épithéliales de l'épididyme ont été constatées chez des souris dès 1 semaine d'exposition au TCE (1000 ppm ; 6h/j, 5j/semaine) ainsi que de nombreuses malformations au niveau du sperme de l'épididyme (Khan, 2007 cité dans US EPA, 2009). Une étude chez la souris exposée à 1 000 ppm pendant 1 à 6 semaines n'a pas mis en évidence d'effets sur les testicules ni sur le sperme (Xu *et al.*, 2004 cité dans NRC, 2006). Mais la fertilisation *in vivo* de ces mâles exposés au TCE avec des femelles non exposées a conduit à une diminution significative du pourcentage d'ovocytes fertilisés après 2 et 4 semaines. Par ailleurs, un essai *in vitro* de liaison spermatozoïde-ovule a mis en évidence une diminution du nombre de spermatozoïdes par ovocytes après un traitement de 0,1 à 10 µg.L<sup>-1</sup> d'hydrate de chloral ou de trichloroéthanol. Les auteurs concluaient que les métabolites (et notamment l'hydrate de chloral) étaient responsables de la reprotoxicité du TCE.

Par voie orale, aucun effet sur la motilité ou la concentration spermatique n'a été observé chez des rats mâles Sprague-Dawley ou Simonson exposés à 0,2% ou 0,4% de TCE dans l'eau de boisson. Les travaux de Berger et Horner ont montré que le TCE pouvait présenter une toxicité pour le rat femelle, avec mise en évidence d'une diminution de la pénétration des spermatozoïdes, une diminution de la fertilisation des ovocytes et une diminution de la protéine membranaire de liaison des spermatozoïdes sur l'ovocyte chez des rats Simonson albinos femelles traitées au TCE (administration pendant 2 semaines d'eau de boisson contenant 0,45% de TCE) (Berger et Horner, 2003, cité dans NRC, 2006). Une diminution significative du taux de survie au sevrage a également été mise en évidence chez des rates Long-Evans exposées par gavage à

1 000 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> 2 semaines avant et pendant l'accouplement et pendant la gestation (Manson, 1984 cité dans NRC, 2006). Chez la souris (étude sur 2 générations), des effets sur la fertilité ont été observés tels qu'une diminution du poids à la naissance et une perte de motilité du sperme (43% vs 78% chez les témoins) chez les F0 exposés à 750 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> (NTP, 1986 cité dans UE, 2004).

Ces effets semblent également sous la dépendance d'une activation métabolique par le cytochrome P450 2E1, mais les détails concernant le ou les métabolites responsables demeurent mal connus. L'impact réel des effets biologiques observés (anomalies morphologiques des spermatozoïdes par exemple) sur la fonction reproductrice des animaux n'est pas avéré, de même que la transposabilité de ces effets sur la fonction reproductrice humaine. Les NOAEC associés à ces effets se situent entre 200 et 500 ppm (1 093 à 2 732,5 mg.m<sup>-3</sup>) pour la voie respiratoire (NRC 2006, INERIS 2005).

#### 5.2.7.2 Effets sur le développement

Concernant les effets sur le développement, certaines études animales évoquent la possibilité d'une augmentation de l'incidence des malformations cardiaques avec des différences entre espèces et entre études chez la même espèce. Le mécanisme d'action de ces malformations, sujettes à de nombreuses discussions, passerait également par une métabolisation par le cytochrome P450 2E1 et les métabolites comme le DCA et le TCA pourraient être impliqués. Ces effets ont été mis en évidence pour des expositions orales de TCE par l'eau de boisson aussi faibles que 0,18 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> et jusqu'à 132 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> chez le rat exposé avant et pendant la gestation, ou seulement à 132 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> chez le rat exposé uniquement pendant la gestation (le pourcentage de malformations cardiaques dans les groupes exposés est de 8 à 9%, contre 3% dans le groupe témoin, ce qui suggère que la pente de la relation dose-réponse est faible) (Santé Canada 2005). Toutefois, un certain nombre d'autres études animales n'a pas montré de résultats concluants (NRC 2006, UE, 2004). De plus, les études par inhalation n'ont pas rapporté de malformation (Santé Canada, 2005 ; NRC, 2006).

Des effets neurotoxiques ont été observés chez les rats exposés au TCE par voie orale (expositions pré- et postnatales via l'eau de boisson principalement).

### 5.3 Cohérence homme – animal et mécanisme d'action

Le métabolisme du TCE joue sans doute un rôle très important dans son mécanisme d'action toxique. La complexité de ce métabolisme rend difficile l'identification de métabolites auxquels la toxicité du TCE pourrait être attribuée (Santé Canada, 2005). Actuellement, seules des hypothèses sur le mécanisme d'action du TCE conduisant au cancer, principalement pour les cancers rénaux, hépatiques et pulmonaires, sont disponibles dans la littérature et sont précisées ci-dessous (NRC, 2006). Les informations sur le mode d'action pour les autres localisations sont limitées.

#### Mode d'action pour les cancers hépatiques (Afsset, 2009)

Il semble que l'induction des carcinomes et des adénomes hépatocellulaires chez la souris soit liée à la métabolisation du TCE. La mutagénicité de l'hydrate de chloral, du TCA et du DCA n'est pas impliquée dans le développement de tumeurs hépatiques chez l'animal (NRC, 2006).

Le TCA induirait une prolifération des peroxysomes hépatiques, en l'occurrence les PPAR $\alpha$  (les hépatocytes de souris, *in vitro*, métabolisent le TCE en TCA de 40 à 120 fois plus que le rat ou l'Homme). Les PPAR $\alpha$  régulent la transcription des gènes impliqués dans la prolifération des peroxysomes, le cycle cellulaire, l'apoptose et le métabolisme lipidique. L'altération des gènes impliqués dans la régulation conduit à une perturbation de la prolifération cellulaire et de l'apoptose. La suppression de l'apoptose associée à une stimulation de la prolifération cellulaire conduit à une altération de l'ADN puis *in fine* au développement de tumeurs via une expansion clonale (NRC, 2006).

De ce point de vue, le métabolisme humain serait plus proche de celui du rat, chez qui le TCE n'est pas associé à une augmentation de tumeurs hépatiques (ATSDR, 1997).

En outre, la transposabilité du mécanisme de prolifération des peroxysomes à l'Homme est sujette à discussion. Actuellement, ce mécanisme est plutôt jugé comme non transposable. Toutefois, les recherches récentes indiqueraient que les tumeurs hépatiques chez l'animal sont produites par différents mécanismes d'action (Moore et Harrington Brock, 2000). L'une des hypothèses actuelles, en plus de la prolifération des peroxysomes, est que le TCE et le DCA modifieraient les systèmes de communication cellulaire qui contrôlent le taux de division cellulaire (Bull, 2000 cité dans US EPA, 2001).

- **Mode d'action pour les tumeurs pulmonaires** (Afsset, 2009)

L'induction des tumeurs pulmonaires chez la souris serait liée à la présence des cellules de Clara<sup>8</sup> qui métabolisent rapidement, *via* les CYP450 2E1, le TCE en hydrate de chloral. Ceci conduit à une accumulation pulmonaire de l'hydrate de chloral produisant à terme des altérations cellulaires et une prolifération compensatrice. D'autres mécanismes d'action pourraient intervenir, d'autant que l'hydrate de chloral est un composé mutagène et clastogène à fortes doses. Chez le rat, les cellules de Clara sont capables de métaboliser l'hydrate de chloral en trichloroéthanol. Chez l'Homme, la capacité du poumon à transformer le TCE en hydrate de chloral serait négligeable. Ainsi, le mécanisme d'action cancérigène pulmonaire mis en évidence chez la souris serait donc spécifique de la souris.

- **Mode d'action pour les cancers du rein**

Le rapport du NRC (2006) décrit certaines hypothèses relatives au mode d'action cancérigène du trichloroéthylène pour le cancer du rein.

Certaines études discutent le rôle du métabolisme dans l'induction de tumeurs rénales (revue de Bruning & Bolt, 2000 cité dans NRC, 2006). Ces études sur le métabolisme du trichloroéthylène chez les rongeurs et l'homme soutiennent le rôle d'une bioactivation dans le développement d'une néphrotoxicité et d'une cancérogénicité rénale (Lash *et al.*, 1995 ; 2001 ; 2002 ; 2003 ; Lash, 2004 cités dans NRC, 2006 ; Caldwell et Keshava, 2006). Comme décrit précédemment, le trichloroéthylène est métabolisé par deux voies (oxydation par les CYP450 et la conjugaison au glutathion). Les effets rénaux pourraient être liés à la formation des dérivés de la S-(1,2-dichlorovinyl)-l-cystéine. La S-(1,2-dichlorovinyl)-l-cystéine et son métabolite d'acide mercapturique, la N-acétyl-S-(1,2-dichlorovinyl)-l-cystéine, ont été identifiées dans les urines d'humains exposés à la substance, soulignant ainsi l'activation de la voie glutathion par le trichloroéthylène chez l'homme.

Certaines études (Moore et Harrington-Brock, 2000 ; Brüning et Bolt, 2000 d'après NRC, 2006) ont réalisé une revue relative à la génotoxicité du trichloroéthylène et des métabolites issus de la voie impliquant le glutathion. Les auteurs ont conclu que la substance est, au plus, un génotoxique faible mais notent que la S-(1,2-dichlorovinyl)-l-cystéine et le S-(1,2-dichlorovinyl)-glutathion présentent des propriétés génotoxiques, notamment une mutagénicité lors du test d'Ames, de la synthèse non programmée de l'ADN, et la formation d'adduits *in vitro* avec l'adénine, la cytosine et la guanine. L'étude de Robbiano *et al.* (Robbiano *et al.*, 2004 cité dans NRC, 2006) indique que le trichloroéthylène induit des effets génotoxiques sur des cultures primaires de cellules rénales humaines (issues de donneurs). Les auteurs soulignent néanmoins les limites de l'expérimentation et nuancent par conséquent l'interprétation des résultats (observation sur 3 donneurs seulement, variation considérable pour la fréquence des lésions d'ADN induites dans les cellules,...). Les auteurs concluent que la substance pourrait être génotoxique sur les cellules rénales. Caldwell et Keshava (2006) soulignent que la S-(1,2-dichlorovinyl)-l-cystéine et ses métabolites de bioactivation ont révélé d'éventuelles voies d'activation cellulaire qui peuvent être liées au mécanisme de cancer du rein à des concentrations inférieures à celles produisant une cytotoxicité rénale.

---

<sup>8</sup> Cellules de l'épithélium bronchiolaire intervenant dans les processus de détoxification au niveau du poumon, la régénération de l'épithélium bronchiolaire et le transport des ions.

D'après le NRC (2006), la plupart des études publiées sur la cancérrogénicité rénale du trichloroéthylène concernent des approches épidémiologiques ou la relation entre le métabolisme de la substance et sa toxicité. La découverte des gènes suppresseurs de tumeurs ouvre d'autres perspectives de recherche. L'inactivation du gène suppresseur de tumeur Von Hippel Lindau (VHL) chez l'homme est responsable du syndrome héréditaire de cancer VHL, prédisposant les personnes affectées à une variété de tumeurs sur des organes cibles spécifiques. Plus de 80% des carcinomes cellulaires rénaux sporadiques sont associés à l'inactivation du gène VHL. La protéine produite par le gène VHL semble réguler l'arrêt du cycle cellulaire (transition de G1 à G0). D'après le NRC (2006), les données soutiennent l'hypothèse d'un effet génotoxique du trichloroéthylène conduisant à des dommages sur le gène VHL et le développement ultérieur de carcinomes cellulaires rénaux chez les sujets fortement exposés. Ces données constituent un mécanisme plausible pour indiquer que le trichloroéthylène est un cancérogène chez l'homme après une exposition chronique à de fortes doses (comme dans les études chez les travailleurs réalisées en Allemagne (Henscher *et al.*, 1995 ; Vamvakas *et al.*, 1998 cités dans NRC, 2006). Le trichloroéthylène induirait ainsi des mutations sur le gène VHL en générant une signature génétique unique de l'exposition au trichloroéthylène. Le NRC souligne la nécessité de confirmer les observations initiales par des études sur la mutagénicité et la cancérrogénicité à un niveau moléculaire d'autant plus qu'il est discuté que seule l'altération du gène VHL soit suffisante pour induire un processus tumorigène au niveau rénal.

Dans les études animales, les cancers rénaux apparaissent à de fortes doses consécutivement à une toxicité rénale affectant les tubules proximaux (NTP, 1988 et 1990 cités dans NRC, 2006). Ces résultats ont conduit à l'hypothèse d'une néphrotoxicité qui serait un pré-requis pour le développement de tumeurs rénales et que les niveaux d'exposition inférieurs aux concentrations néphrotoxiques n'induisent pas de risque de cancer. Certains auteurs avancent l'idée d'un seuil en dessous duquel aucune toxicité rénale, et par conséquent aucun risque de cancer rénal, n'apparaît (Brüning et Bolt, 2000 ; Hart ; 2005 cité dans NRC, 2006). Pour cette hypothèse, la néphrotoxicité, et les divisions cellulaires ultérieures réparant les dommages, jouent le rôle de promoteur permettant l'expression de mutations au sein du cortex rénal (spontanée ou induite par l'exposition à d'autres agents). Une autre hypothèse sous-tend que le trichloroéthylène est un cancérogène complet, avec la néphrotoxicité comme promoteur pour des cellules initiées par des métabolites de la substance. En effet, certains résultats indiquent que la substance est génotoxique pour les cellules humaines (Robbiano *et al.*, 2004 cité dans NRC, 2006). La toxicité rénale est vraisemblablement secondaire à la formation de métabolite toxique, les différences inter-espèces concernant la formation de ce métabolite seraient à l'origine de la sensibilité moindre de l'homme quant au développement d'une toxicité rénale (cancérogène et non cancérogène). Les isoformes du CYP2E1 et 3A5 qui métabolisent le trichloroéthylène présentent de nombreux polymorphismes dans la population. Ainsi, la diversité interindividuelle relative à la capacité d'activation ou de détoxification pourrait écarter la notion de seuil d'effet.

Les conclusions semblent concordantes entre les études animales et humaines sur le site de tumeurs. Dans les études expérimentales, les rats développaient une toxicité tubulaire rénale avant l'apparition de tumeurs. La néphrotoxicité précédant le cancer, apparaît également probable chez l'homme, bien que les études humaines évaluant la néphrotoxicité n'ont été réalisées qu'après le développement de tumeurs rénales et ne sont basées que sur un paramètre. Le NRC (2006) considère que les deux mécanismes d'action impliquant l'accumulation de  $\alpha_2$ -globuline et l'activation de proliférateurs de peroxyosomes n'interviennent pas dans les cancers rénaux induits par le trichloroéthylène. D'autres hypothèses plus complexes ont été avancées impliquant l'induction par le DCA et le TCA de modifications du système de signalisation cellulaire contrôlant la division et la mort cellulaire (Bull, 2000 ; Bull *et al.*, 2002 ; Clewel *et al.*, 2004 cités dans NRC, 2006).

Les auteurs du NRC (2006) privilégient l'inactivation du gène suppresseur de tumeurs VHL. Cependant, Charbotel *et al.* (2006) réfutent l'association entre le nombre et le type de mutations sur le gène VHL et l'exposition au tétrachloroéthylène.

Les études expérimentales sur les tissus animaux ou humains indiquent que la substance, via un ou plusieurs métabolites, est faiblement génotoxique. Dans les études animales, la substance

semble être un génotoxique faible et les études humaines semblent difficilement interprétables en raison d'un nombre limité d'échantillons. Le NRC (2006) conclut que le trichloroéthylène peut s'apparenter à un cancérigène complet (aux étapes de l'initiation et de la promotion / progression) de manière dose-dépendante.

Lock et Reed<sup>9</sup> (2006) ont examiné les données publiées sur le trichloroéthylène et ses métabolites. Les auteurs indiquent que le trichloroéthylène n'a ni action directe génotoxique (adduit stable sur l'ADN), ni action indirecte via un stress oxydatif. Ils excluent également l'action de la substance via l'accumulation d' $\alpha_2\mu$ -globuline ou l'induction d'une néphropathie progressive chronique pour le mode d'action cancérigène, les deux mécanismes n'étant pas jugés transposables chez l'Homme. Les preuves sont également insuffisantes pour soutenir le mécanisme impliquant une cytotoxicité directe de la substance suivie d'une régénération prolongée. Les auteurs privilégient le mécanisme impliquant la conjugaison avec le glutathion suivie de la formation de multiples métabolites électrophiles. Lock et Reed (2006) estiment qu'il existe un seuil en dessous duquel aucune atteinte rénale n'est attendue, incluant également le cancer.

Les avis divergent au sein de la communauté scientifique concernant l'action génotoxique ou non génotoxique et la complexité des mécanismes d'action impliqués. Certaines institutions, telles que l'OMS en 2000 pour l'élaboration d'une valeur guide ou l'Union Européenne en 2004, recommandent une approche sans seuil de dose pour le cancer contrairement au SCOEL qui juge que les effets néphrotoxiques apparaissent avant le cancer rénal, estimant ainsi qu'il existe un seuil de dose protégeant des effets rénaux et par conséquent des tumeurs rénales.

Caldwell et Keshava (2006) soulignent qu'il est difficile à l'heure actuelle de déterminer les métabolites du trichloroéthylène susceptibles d'induire les effets, les éventuels modes d'action et leur pertinence chez l'Homme. Les auteurs ainsi que Chiu *et al.* (2006) indiquent que la toxicité résulterait ainsi de multiples métabolites impliquant différents modes d'action.

---

<sup>9</sup> Soutien financier de l'Halogenated Solvent Industry Alliance

## 6 Construction des valeurs limites d'exposition professionnelle

### 6.1 Valeur Limite d'Exposition Professionnelle – 8 heures

#### 6.1.1 Choix de l'effet critique

Le CES VLEP considère le trichloroéthylène **comme un cancérigène sans seuil pour les raisons suivantes :**

- un caractère génotoxique et mutagène identifié *in vivo* et *in vitro* sur plusieurs types de cellules (bactéries, cellules mammifères, cellules humaines) ;
- une cancérogénicité avérée sur plusieurs espèces de rongeurs conduisant à des lymphomes, des tumeurs pulmonaires et adénocarcinomes rénaux ;
- le classement du CIRC en cancérigène du groupe 2A (cancérigène probable) sur la base de trois études épidémiologiques de cohorte réalisées en Europe du Nord et aux États-Unis (Anttila *et al.*, 1995 ; Axelson *et al.*, 1994 ; Spirtas *et al.*, 1991 cités dans CIRC, 1995) montrant des excès de risque de cancers du foie et des voies biliaires et de lymphomes non-Hodgkiniens (CIRC, 1995) ;
- le classement de la Commission Européenne dans le groupe 2 pour les cancers du rein et les lymphomes non-Hodgkiniens en se basant sur des études mettant en évidence des cancers du rein chez le rat, soutenues par des études épidémiologiques montrant une association entre exposition au TCE et cancer du rein (Henschler *et al.*, 1995 ; Vamvakas *et al.*, 1998 ; Blair *et al.*, 1998 cités dans UE, 2004) et les lymphomes non-Hodgkiniens (Axelson *et al.*, 1994 ; Anttila *et al.*, 1995 ; Blair *et al.*, 1998 ; Boice *et al.*, 1999 cités dans UE, 2004).

En accord avec la méthodologie du CES VLEP, il n'est pas proposé de VLEP-8h pour des cancérigènes sans seuil en revanche des concentrations associées à différents excès de risque individuels sont calculées. Une analyse de la littérature, et en particulier des différents travaux proposant des excès de risque, a été réalisée.

Pour le trichloroéthylène, l'US EPA et le BAuA ont réalisé des calculs d'excès de risque à partir d'études épidémiologiques et l'OEHA, l'OMS et Santé Canada à partir d'études animales.

#### 6.1.2 Les calculs d'excès de risque

##### 6.1.2.1 A partir d'études épidémiologiques

###### 6.1.2.1.1 *Excès de risque calculés par l'US EPA*

Dans son draft de **2001**, l'US EPA a proposé plusieurs excès de risque unitaire (ERU) ne pouvant être utilisés à l'heure actuelle selon les recommandations de l'organisme qui n'a pas validé le document. L'US EPA a conclu que le TCE est très probablement cancérigène chez l'Homme, mais qu'il existe actuellement une grande incertitude dans la caractérisation quantitative du risque lié à une exposition chronique au TCE. Étant donné que plusieurs études épidémiologiques concluent à la possibilité d'un risque de cancer pour des localisations variées (rein, foie,...), l'US EPA a proposé l'estimation de plusieurs excès de risque pour la population générale, basés sur différentes études, pour différentes localisations de cancers, chez l'animal et chez l'Homme. Compte tenu des incertitudes, l'US EPA indique que ces différents ERU ne peuvent permettre une quantification précise du risque et qu'il n'est pas possible d'utiliser une moyenne des valeurs proposées. Enfin, elle précise que l'estimation quantitative du risque devra faire l'objet de nouvelles analyses à l'issue d'études épidémiologiques futures et d'études complémentaires sur la

variabilité humaine. L'US EPA propose d'utiliser la limite supérieure du risque pour l'évaluation des risques sanitaires pour assurer la protection des populations sensibles.

Les excès de risque unitaire ont été calculés sur la base de différentes études dont :

- **la cohorte finlandaise** qui a mis en évidence une augmentation statistiquement significative des lymphomes non Hodgkiniens et pour les travailleurs exposés plus de 20 ans, une augmentation des cancers hépatiques (Anttila *et al.*, 1995). A partir d'une relation entre les concentrations de TCA urinaire et les concentrations atmosphériques de TCE proposée dans la littérature (TCA urinaire en  $\text{mg.L}^{-1} = 2,956 \times \text{TCE atmo en ppm}$ , pour une exposition de 8 heures par jour, 6 jours par semaine), et l'hypothèse d'une exposition moyenne de 15 ans, l'US EPA a estimé des excès de risque unitaire par inhalation pour la population générale ajustés sur la vie entière à :
  - $1.10^{-7} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$  pour les cancers du foie (limite supérieure  $9.10^{-7} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$ ) ;
  - $2.10^{-5} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$  pour les cancers du rein (limite supérieure  $3.10^{-5} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$ ) ;
  - $5.10^{-5} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$  pour les lymphomes non-Hodgkiniens (limite supérieure  $9.10^{-5} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$ ) ;
  - $7.10^{-5} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$  pour l'ensemble des cancers (limite supérieure  $9.10^{-5} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$ ).

L'US EPA précise que ces estimations sont basées sur un petit nombre de cas de cancers, que la durée d'exposition n'est pas connue et que les travailleurs ont été exposés à d'autres solvants (bien que les estimations aient été ajustées aux concentrations de TCA urinaire).

- **une étude de cohorte allemande réalisée** chez les travailleurs dans la fabrication de cartons exposés au TCE a mis en évidence un excès de cancers du rein (7/169, SIR 13,53 basé sur l'incidence de fond de l'Allemagne de l'est) (Henschler *et al.*, 1995, cité dans US EPA 2001). En l'absence de mesures d'exposition, la VME allemande de  $270 \text{ mg.m}^{-3}$  a été utilisée comme moyenne des concentrations atmosphériques de TCE auxquelles les travailleurs ont été exposés, et convertie en dose journalière vie entière de  $1,98 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$  selon le calcul suivant :

$$270 \text{ mg.m}^{-3} \times \frac{8 \text{ h}}{24 \text{ h}} \times \frac{5 \text{ j}}{7 \text{ j}} \times \frac{15,2 \text{ ans}}{70 \text{ ans}} \times 0,5 \text{ (absorption pulmonaire)} \times \frac{20 \text{ m}^3.\text{j}^{-1}}{70 \text{ kg}} = 1,98 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$$

L'US EPA a estimé à partir de ces résultats et sur la base d'un modèle linéaire de risque additif pour le cancer du rein un « slope factor » de  $1,9.10^{-2} (\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1})^{-1}$  :

$$\frac{(7/169) \times (1-1/13,53)}{1,98 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}}$$

L'ERU par inhalation en résultant pour la population générale est de  $5.10^{-6} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$  avec l'hypothèse d'un homme de 70 kg inhalant  $20 \text{ m}^3$  d'air par jour.

Ces résultats ont été confortés par l'analyse d'études expérimentales animales (cancers du foie chez la souris, tumeurs du poumon chez la souris, tumeurs du rein chez le rat, tumeurs testiculaires chez le rat) et l'estimation d'excès de risque unitaire basée sur des modélisations mécanistes ou empiriques (US EPA, 2001). A noter cependant que l'ensemble des excès de risque proposés par l'US EPA n'apparaît pas dans la base de données IRIS (Integrated Risk Information System), base de référence recensant les VTR utiles à l'évaluation quantitative des risques sanitaires. L'US EPA recommande de choisir l'ERU le plus adapté à la situation d'évaluation des risques sanitaires mais ne conseille aucune valeur en particulier. L'Office of Environmental Assessment a cependant proposé un tableau récapitulatif des ERU de l'US EPA qui n'englobe cependant pas l'ensemble des valeurs de risques proposées.

A partir des éléments présentés par l'US EPA, et étant donné qu'il n'est pas possible d'utiliser une moyenne des ERU identifiés par l'US EPA (US EPA, 2001), Lewandowski *et al.* (2005) ont proposé une méthode pour sélectionner l'ERU le plus approprié à l'évaluation des risques sanitaires du TCE par inhalation. La méthode est fondée sur l'analyse approfondie des études sources, animales et humaines, qui ont servi à construire les ERU (protocole approprié, rigueur,

puissance statistique, caractérisation de l'exposition, prise en compte des facteurs de confusion, effets critiques,...). Les auteurs ont d'abord évalué la validité interne et externe des études (adéquation du protocole et rigueur puis relations dose-réponse, évaluation quantitative). Ils ont ensuite évalué les études en fonction de l'ensemble des données disponibles pour savoir quels résultats étaient les plus plausibles (utilisation notamment des critères de Hill) (Lewandowski *et al.*, 2005). Cette analyse pertinente et transparente a conduit les auteurs à retenir l'ERU construit à partir de l'augmentation de l'incidence des tumeurs hépatiques provenant de la cohorte finlandaise (Anttila *et al.*, 1995). Ils ont donc choisi l'ERU de  $9.10^{-7} (\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3})^{-1}$ .

En 2009, dans un nouveau draft, l'US EPA a proposé un ERU de  $4.10^{-6} (\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3})^{-1}$ , soit  $2.10^{-2} (\text{ppm})^{-1}$  pour des cancers du rein rapportés dans l'étude cas-témoins de Charbotel *et al.* (2006) et ajustés pour un risque potentiel de tumeurs multi sites. Le rapport de l'US EPA étant actuellement à l'état de draft, cet ERU ne peut être utilisé le rapport n'étant pas validé.

L'étude cas-témoins de Charbotel *et al.* (2006) décrite précédemment dans ce rapport (5.1.6) fournit des données suffisantes chez l'Homme pour dériver un excès de risque unitaire pour le cancer du rein. Cette étude de bonne qualité est complétée par une évaluation détaillée des expositions (Fevotte *et al.*, 2006) et prend en compte un certain nombre de facteurs de confusion potentiels dont l'exposition à d'autres substances chimiques, l'âge, le tabagisme, l'indice de masse corporel, etc. Une relation dose-réponse a été rapportée pour une exposition cumulée au TCE et le cancer des cellules rénales (Tableau III).

Dans un premier temps, l'US EPA a calculé un excès de risque unitaire basé sur l'étude de Charbotel *et al.* (2006) qui a mis en évidence une relation dose-réponse entre l'exposition cumulée au TCE et le cancer du rein (Tableau VIII).

**Tableau VIII : Relation dose-réponse entre l'exposition moyenne au trichloroéthylène et l'apparition de cancer rénal (Charbotel *et al.*, 2006)**

Catégories d'exposition cumulée	Exposition cumulée moyenne (ppm x an) <sup>1</sup>	OR ajusté (IC <sub>95%</sub> )
Non exposés		1
Faible	62,4	1,62 (0,75-3,47)
Moyen	253,2	1,15 (0,47-2,77)
Fort	925,0	2,16 (1,02-4,60)

<sup>1</sup> Données transmises par Dr Charbotel à l'US EPA

L'US EPA a appliqué 2 méthodes pour calculer son excès de risque :

- Utilisation de tables de survie

Les données issues de la publication de Charbotel *et al.* (2006) ont été utilisées pour prédire un excès de risque (extra risk) d'incidence de cancer du rein pour une exposition environnementale continue au TCE.

L'extra risk est défini comme tel :

$$\text{Extra risk} = (\text{Rx} - \text{Ro}) / (1 - \text{Ro})$$

Avec Rx : Risque vie entière dans la population exposée

Ro : Risque vie entière dans la population non exposée

Le cancer du rein étant un évènement rare, les OR peuvent être utilisés comme des estimations des RR avec  $\text{RR} = \text{Rx}/\text{Ro}$ .

Un modèle de régression linéaire a été utilisé pour modéliser les données issues de l'étude de Charbotel *et al.* et a permis d'obtenir une estimation de la pente pour le RR du cancer du rein versus exposition cumulée au TCE.

$\text{RR} = 1 + bX$  avec X = exposition et b = pente ou coefficient de régression linéaire

$b = 0,001205 (\text{ppm}\cdot\text{an})^{-1}$

Cette fonction dose-réponse linéaire a ensuite été utilisée pour calculer les excès de risque vie entière (table de survie).

Excès de risque =  $(R_x - R_o) / (1 - R_o) = 9,96 \cdot 10^{-3}$  pour une concentration de 1,82 ppm de TCE avec  $R_x = 0,010736$  et  $R_o = 0,020586$

L'US EPA a alors calculé pour différentes concentrations d'exposition l'excès de risque et la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95% de l'extra risk (Tableau IX). Pour une exposition de 1 ppm, on obtient un excès de risque de  $5,496 \cdot 10^{-3}$  (ppm).

**Tableau IX : Estimation de l'excès de risque pour l'incidence de cancer du rein pour différents niveaux d'exposition vie entière (modèle linéaire d'exposition cumulée) (US EPA, 2009)**

Concentration (ppm)	Excès de risque	Limite supérieure à 95% de l'intervalle de confiance de l'extra risk
0,001	$2,603 \cdot 10^{-6}$	$5,514 \cdot 10^{-6}$
0,01	$2,603 \cdot 10^{-5}$	$5,514 \cdot 10^{-5}$
0,1	$2,602 \cdot 10^{-4}$	$5,512 \cdot 10^{-4}$
1	$2,598 \cdot 10^{-3}$	$5,496 \cdot 10^{-3}$
10,0	$2,562 \cdot 10^{-2}$	$5,333 \cdot 10^{-2}$

- Construction de benchmark dose

L'US EPA s'est basé sur les données issues de l'étude de Charbotel *et al.* (2006) présentées dans le Tableau VIII afin de calculer une benchmark dose (BMD).

L'objectif de la démarche est d'estimer la dose correspondant à un niveau de réponse défini ou à un pourcentage défini de réponse supplémentaire par rapport au témoin. Ce niveau ou ce pourcentage est appelé BMR pour Benchmark Response level. Lorsque l'étude clé est une étude épidémiologique, il est recommandé d'utiliser un BMR de 1%. L'US EPA a choisi la BMDL, la limite inférieure de l'intervalle de confiance de la BMD à 95%, comme dose repère. L'US EPA a ensuite réalisé une extrapolation linéaire à l'origine afin de calculer un risque unitaire (Tableau X). Selon l'US EPA, les preuves sont suffisantes pour conclure que le cancer du rein induit par le TCE est dû à un mode d'action mutagène ce qui appuie le choix de réaliser une extrapolation aux faibles doses.

**Tableau X : Calcul de BMD, BMDL et Risque unitaire par l'US EPA (US EPA, 2009)**

BMD <sub>1%</sub>	BMD <sub>1%</sub> L <sub>95%</sub>	Risque unitaire*
3,87 ppm	1,82 ppm	$5,49 \cdot 10^{-3}$ (ppm) <sup>-1</sup>

\* Risque unitaire = BMR/ BMD<sub>1%</sub>L

Dans un second temps, l'US EPA a effectué un ajustement de l'excès de risque calculé pour le cancer du rein sur le risque potentiel de tumeurs sur des sites multiples (foie et voies biliaires, lymphome non Hodgkinien). L'US EPA obtient alors un excès de risque unitaire pour tous types de cancer de  $2,2 \cdot 10^{-2}$  (ppm)<sup>-1</sup> ou  $4 \cdot 10^{-6}$  (µg.m<sup>-3</sup>)<sup>-1</sup>.

**6.1.2.1.2 Excès de risque calculés par Federal Institute for Occupational Safety and Health d'Allemagne (BAuA)**

En 2008, le comité des substances dangereuses du BAuA a proposé la construction d'une relation exposition-risque associée à l'exposition par inhalation des travailleurs au trichloroéthylène. Les auteurs indiquent explicitement que la légitimité d'utilisation de ce modèle n'est pas discutée dans le document, seule la démarche est présentée.

Les auteurs rappellent que le TCE est classé comme cancérigène humain, en raison notamment de cas de cancers rénaux observés après de fortes expositions professionnelles. L'effet cytotoxique sur les cellules rénales contribue de manière décisive à l'apparition de cancers. Les

auteurs notent également que la génotoxicité locale au niveau rénal ne peut être exclue ; aucun seuil ne peut donc être établi pour le trichloroéthylène.

Sur la base d'études allemandes sur le cancer du rein après exposition professionnelle, Roller (non publié, 2005) a dérivé un excès de risque d'environ 5% après une exposition à 100 ppm (avec pics d'exposition à 500 ppm) (18 années d'exposition, 2 h/j et 3 j/sem pour les pics d'exposition). Une exposition cumulée de 3000 ppm-années a été utilisée pour la suite des calculs. Les auteurs assument donc les scénarios d'exposition suivants :

- 500 ppm, 2h/j, 3j/sem, 18 ans ;
- 100 ppm, 6h/j, 3j/sem, 18 ans ;
- 100 ppm, 8h/j, 2j/sem, 18 ans.

Les OR issus des études cas témoins sont souvent statistiquement significatifs dans un intervalle de 2 ou 3, mais des valeurs d'OR plus élevées ont été observées (Bruning *et al.*, 2003 : 5,57 ; Vamvakas *et al.*, 1998 : 10,8). Les auteurs ont converti les résultats de risque relatif (OR) en valeurs de risque absolu. Des informations relatives à la mortalité par cancer en population générale ont été recueillies à partir de la base de données de l'OMS : les auteurs assument un risque de mortalité vie entière d'environ 0,7% pour les cancers rénaux chez l'homme en Allemagne. Par ailleurs, sur la base de données allemandes sur le cancer du rein, les auteurs estiment un taux d'incidence et de mortalité respectivement de 22,0 et 9,7 / 100000 par an pour les hommes et de 15,0 et 6,2 / 100000 par an pour les femmes. Les auteurs calculent un ratio de 2,3 entre l'incidence et la mortalité. Si ce facteur est appliqué au risque de mortalité de 0,7%, la valeur de 1,6% correspond au risque absolu d'incidence de cancers rénaux chez l'Homme en Allemagne dans les années 1990. Cette valeur de risque absolu correspond selon les auteurs à un risque relatif de 2 justifiant ainsi un excès de risque de cancer du rein de 5% associé à une exposition cumulée de 3000 ppm – années.

Les auteurs ont ensuite construit deux modèles d'extrapolation, l'un linéaire l'autre non linéaire avec la valeur de 5% associée à une exposition cumulée de 3000 ppm - années comme point de départ.

#### **Extrapolation linéaire**

La valeur de l'exposition cumulée a été convertie en exposition moyenne de 75 ppm sur une période de 40 ans. L'excès de risque (%) correspondant à une extrapolation linéaire se définit par la formule :  $0,067 \times \text{concentration (ppm)}$  avec les résultats suivants :

- ER de  $10^{-4}$  → 0,15 ppm
- ER de  $10^{-5}$  → 0,015 ppm
- ER de  $10^{-6}$  → 0,0015 ppm

#### **Extrapolation non linéaire**

Les auteurs estiment que la valeur de 6 ppm établie par Seldén *et al.* (1993) peut être utilisée comme NOAEL pour définir un seuil de toxicité rénale même pour des cohortes importantes de travailleurs sans application de facteurs de sécurité. Les auteurs font l'hypothèse qu'à cette valeur, le risque est inférieur d'un ordre de grandeur à l'estimation issue de l'extrapolation linéaire avec la formule suivante : Excès de risque (%) =  $0,0067 \times \text{concentration (ppm)}$  ( $X < 6$  ppm). Les résultats sont :

- ER de  $10^{-4}$  → 1,5 ppm
- ER de  $10^{-5}$  → 0,15 ppm
- ER de  $10^{-6}$  → 0,015 ppm

L'objectif des auteurs était clairement de proposer une démarche d'évaluation quantitative de risque sans pour autant valider le modèle d'excès de risque développé pour le TCE. Le document

n'est pas toujours détaillé ou documenté par des données publiées et de nombreuses hypothèses non étayées par des données de littérature ont été émises par les auteurs.

### 6.1.2.2 A partir d'études expérimentales

#### 6.1.2.2.1 Calcul d'excès de risque effectué par l'OMS

En 2000, l'OMS a proposé un ERU de  $4,3 \cdot 10^{-7} (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$  pour une durée d'exposition vie entière et en vue de protéger la population générale des effets cancérogènes du TCE (OMS, 2000) (

Tableau XI). L'ERU est fondé sur deux études expérimentales animales conduites par Maltoni *et al.* (1986, 1988), jugées comme étant les plus solides à l'OMS (cf. 5.2.6).

L'OMS a estimé plusieurs ERU à partir d'une modélisation « LMS » (utilisation du modèle « Linearized Multistage ») des données de cancérogenèse du rat et de la souris, en utilisant le type de tumeurs le plus sensible et pour lequel une augmentation de l'incidence a été observée chez les individus exposés par rapport aux témoins :

- pour l'augmentation de l'incidence des adénomes et carcinomes pulmonaires chez les souris Swiss, l'ERU obtenu était de  $9,3 \cdot 10^{-8}$  ;
- pour l'augmentation de l'incidence des tumeurs des cellules de Leydig chez les rats Sprague-Dawley, l'ERU obtenu était de  $4,3 \cdot 10^{-7}$ .

L'OMS a choisi de retenir l'ERU de  $4,3 \cdot 10^{-7}$  calculé chez le rat, fondé sur l'augmentation de l'incidence des tumeurs de cellules de Leydig. Cette espèce a été considérée plus proche de l'homme que la souris lors d'une exposition au TCE. Ce choix est conforté par les données mécanistiques précisant que la capacité du poumon de l'homme à transformer le TCE en hydrate de chloral serait négligeable par rapport à celle de la souris.

**Tableau XI : Excès de risque unitaire du trichloroéthylène pour des expositions par inhalation construite par l'OMS (OMS, 2000)**

Méthode de construction	Effet critique	Modélisation	Références	Valeur VTR
Modélisation de plusieurs sets de données expérimentales	<u>Rat Sprague Dawley</u> : tumeurs des cellules de Leydig  Incidences : 1/135 (témoins), 16/130 ( $270 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-3}$ ), 30/130 ( $810 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-3}$ ), 31/130 ( $4\,300 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-3}$ )	LMS  ERU = $4,3 \cdot 10^{-7} (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$	Maltoni <i>et al.</i> , 1986, 1988	<b>ERU = <math>4,3 \cdot 10^{-7} (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}</math></b>  Concentrations associées à plusieurs niveaux de risque :
	<u>Souris Swiss mâles</u> : adénomes et carcinomes pulmonaires  Incidences : 10/90 (témoins), 11/90 ( $540 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-3}$ ), 23/90 ( $1\,620 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-3}$ ) et 27/90 ( $3\,240 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-3}$ )	LMS  ERU = $9,3 \cdot 10^{-8} (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$	Maltoni <i>et al.</i> , 1986, 1988	<b><math>10^{-4}</math> : <math>230 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}</math></b> <b><math>10^{-5}</math> : <math>23 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}</math></b> <b><math>10^{-6}</math> : <math>2,3 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}</math></b>

#### 6.1.2.2.2 Calcul d'excès de risque effectué par l'OEHHA

L'OEHHA a construit un *Inhalation Unit Risk* de  $2 \cdot 10^{-6} (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$  (Tableau XIII).

En 1990, le *California Department of Health Services (CDHS)* a conclu que le TCE était cancérogène sans seuil. L'excès de risque est basé sur 4 études toxicologiques chez la souris :

Bell *et al.*, 1978 (non publiée) ; Henschler *et al.*, 1980 ; Fukada *et al.*, 1983 et Maltoni *et al.*, 1986. Ces études ont mis en évidence des adénomes et carcinomes hépatocellulaires chez la souris mâle et des adénocarcinomes pulmonaires et des lymphomes malins chez la souris femelles (incidence).

**Tableau XII : Données sur les relations dose-réponse utilisées pour l'évaluation quantitative du risque par le CDHS**

Étude Espèce (sexe) Souche	Type de tumeur	Concentration expérimentale administrée tous les jours	Dose métabolisée <sup>1</sup> (mg.kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup> )	Incidence des tumeurs <sup>2</sup>
<b>Bell <i>et al.</i>, 1978<sup>3</sup></b> Souris (mâle) B6C3F1	Adénome et carcinome hépatocellulaire	0 ppm – 6h	0	20/99
		100 ppm – 6h	42,3	35/95
		300 ppm – 6h	127	38/100
		600 ppm – 6h	254	53/97
<b>Henschler <i>et al.</i>, 1980</b>	Lymphome malin	0 ppm – 6h	0	9/29
		100 ppm – 6h	33,2	17/30
		500 ppm – 6h	166	18/28
<b>Fukuda <i>et al.</i>, 1983</b>	Adénocarcinome pulmonaire	0 ppm – 7h	0	1/49
		50 ppm – 7h	25,8	3/50
		150 ppm – 7h	77,4	8/50
		450 ppm – 7h	232	7/46
<b>Maltoni <i>et al.</i>, 1986</b>	Hépatome malin	0 ppm – 7h	0	4/90
		100 ppm – 7h	35,3	2/90
		300 ppm – 7h	106	8/90
		600 ppm – 7h	212	13/90

<sup>1</sup> Dose métabolisée moyennée sur le temps et vie entière (LTWA = LifeTime-Weighted Average)

<sup>2</sup> Le dénominateur des incidences de tumeurs exclu les animaux décédés avant le temps estimé nécessaire pour l'apparition du type de tumeurs en question tel observé dans les études du National Cancer Institute (1976) et du NTP (1983).

<sup>3</sup> Étude non publiée.

La dose de TCE métabolisée a été prise en compte dans l'évaluation car elle inclut des facteurs d'absorption et de distribution et de ce fait reflète la dose administrée (TCE absorbé complètement métabolisé) ; elle a été estimée par un modèle pharmacocinétique. Le risque unitaire a été modélisé (modèle linéaire multi-étapes) à partir de la dose métabolisée. Un ajustement au temps pour passer d'une exposition chez l'animal à une dose moyenne vie entière a été réalisé et une dose équivalente humaine a été calculée (personne de 70 kg respirant 20 m<sup>3</sup>.j<sup>-1</sup>) pour la population générale. Pour améliorer l'estimation du risque unitaire, la moyenne géométrique des risques unitaires issus des 4 études toxicologiques a été calculée. Un risque unitaire de 2.10<sup>-6</sup> (µg.m<sup>-3</sup>)<sup>-1</sup> a été calculé à partir de l'approche utilisant les doses métabolisées et de 3.10<sup>-6</sup> (µg.m<sup>-3</sup>)<sup>-1</sup> en se basant sur les doses administrées. Le *California Department of Health Services* a choisi l'*inhalation Unit risk* calculé à partir des doses métabolisées.

**Tableau XIII : Construction de l'inhalation unit risk pour la population générale par l'OEHHA (OEHHA, 2009)**

Méthode de construction	Effets critiques	Modélisation	Références	Valeur
Modélisation de plusieurs sets de données expérimentales	Souris mâle : Adénomes et carcinomes hépatocellulaires  Souris femelle : adénocarcinomes pulmonaires et lymphomes malins	PBPK LMS	Bell <i>et al.</i> , 1978 ; Henschler <i>et al.</i> , 1980 ; Fukada <i>et al.</i> , 1983 et Maltoni <i>et al.</i> , 1986	ERU = 2.10 <sup>-6</sup> (µg.m <sup>-3</sup> ) <sup>-1</sup>

### 6.1.2.2.3 Calcul d'excès de risque effectué par Santé Canada

En 1992, Santé Canada a construit une concentration tumorigène  $CT_{0,05}$  de  $82 \text{ mg.m}^{-3}$  pour une exposition chronique au TCE par inhalation de la population générale. Cette  $CT_{0,05}$  a été établie à partir d'études de cancérogénèse expérimentales chez le rat Sprague-Dawley qui ont mis en évidence une augmentation dose-dépendante de l'incidence des tumeurs de cellules de Leydig après exposition au TCE pur pendant 18 mois (Maltoni *et al.*, 1986 et 1988). Un modèle multi-étape a été utilisé afin de calculer la concentration de TCE entraînant une augmentation de 5% de l'incidence des tumeurs et était de :

- 112,6 ppm sans ajustement,
- 101,9 ppm ( $556,4 \text{ mg.m}^{-3}$ ) après ajustement au nombre d'animaux encore vivants à l'apparition de la première tumeur des testicules.

Ces concentrations ont été ajustées au temps pour une exposition chronique ( $x 7/24h \times 5/7j$ ) et ont tenu compte du ratio du volume inhalé sur le poids corporel pour la population la plus sensible, c'est-à-dire un enfant de 5 à 11 ans.

**Tableau XIV : Construction de  $CT_{0,05}$  par Santé Canada (Santé Canada, 1992)**

Méthode de construction	Effets critiques	Modélisation	Références	Valeur
Modélisation de plusieurs sets de données expérimentales	Tumeurs des testicules chez des rats Sprague-Dawley	LMS (données non corrigées) $CT_{0,05} = 82 \text{ mg.m}^{-3}$	Maltoni <i>et al.</i> , 1986, 1988	<b><math>CT_{0,05} = 82 \text{ mg.m}^{-3}</math></b> Enfants de 5-11 ans
		LMS (nombre d'animaux en vie au moment de l'apparition de la 1 <sup>ère</sup> tumeur des testicules) $CT_{0,05} = 91 \text{ mg.m}^{-3}$		

### 6.1.2.3 Discussion et conclusion sur les calculs d'excès de risque

Dans un premier temps, le CES VLEP a revu les modèles de calcul d'excès de risque pour le cancer à partir d'études épidémiologiques. Il a noté que :

- à ce jour, le modèle proposé par l'US EPA reste à l'état de draft et ne peut être exploité comme le stipule explicitement cet organisme, par ailleurs, l'étude de Charbotel et al (2006) qui a servi comme étude clé n'a pas été jugée adéquate pour effectuer un tel calcul. En effet, l'incidence du cancer du rein en ajustant sur les co-expositions aux fluides de coupe et aux hydrocarbures devient non significative comme l'indique clairement les auteurs ;
- le modèle proposé par le BAuA présente de nombreuses limites évoquées dans le chapitre 6.1.2.1.2. Le BAuA indique explicitement dans son document qu'il utilise un modèle dont il ne peut affirmer la légitimité et que son objectif est plus de présenter une démarche que de construire une valeur. L'étude de base qui a servi comme étude clé ; Roller (2005) est non publiée, le risque de mortalité vie entière a été estimé à environ 0,7% pour les cancers rénaux chez l'homme en Allemagne, il est assumé par les auteurs sans justification supplémentaire et les auteurs utilisent pour une extrapolation non linéaire le NOAEL de l'étude de Seldén et al. (1993) sans application de facteurs de sécurité, alors que cette étude a été réalisée sur 29 personnes sans groupe témoin.

Ainsi, l'examen attentif des études épidémiologiques a conduit le CES VLEP à juger qu'aucune étude n'est adéquate pour la construction d'un excès de risque unitaire de cancer du rein associé à une exposition professionnelle par inhalation au TCE. Les limites inhérentes à ces études incluent notamment l'absence de relation dose-réponse (ex : études épidémiologiques mettant en évidence des leucémies, et plus particulièrement des LNH, etc.), les lacunes dans l'évaluation de l'exposition, la présence de nombreux facteurs confondants dont l'exposition à d'autres cancérogènes, l'absence de risques significatifs après ajustement sur certains facteurs de co-exposition,...

Dans un second temps, une revue des modèles de calcul d'excès de risque pour le cancer à partir d'études animales a été réalisée. Les modèles proposés par l'OMS et l'OEHHA n'ont pas été retenus. En effet, 3 études animales par inhalation mettant en évidence des cancers sont disponibles dans la littérature (Maltoni *et al.*, 1988 ; Henschler *et al.*, 1980 et Fukuda *et al.*, 1983). Aucune étude animale n'a été jugée adéquate par le CES VLEP (Tableau XV) en vue d'élaborer un excès de risque de cancer pour les travailleurs exposés au TCE, en effet :

- Pour les tumeurs malignes et les adénocarcinomes rénaux, aucune relation dose-réponse n'a été observée dans l'étude de Maltoni *et al.* (1988) ;
- Pour les tumeurs hépatiques et pulmonaires observées dans les études de Maltoni *et al.* (1988) et de Fukuda *et al.* (1983), le mécanisme d'action n'est pas transposable chez l'homme ;
- Pour les lymphomes observés dans l'étude d'Henschler *et al.* (1980), des limites méthodologiques (2 doses testées, nombre d'animaux insuffisants) rendent difficiles l'interprétation des résultats ;
- Les tumeurs des cellules de Leydig apparues chez l'animal dans l'étude de Maltoni *et al.* (1988) ne sont pas des effets pertinents à retenir pour la construction d'une VLEP chez l'homme. En effet, il n'a pas été mis en évidence de cancer des testicules chez l'homme (US EPA, 2009). En revanche, des études épidémiologiques ont mis en évidence des cancers de la prostate chez l'homme et des seins et de l'utérus chez la femme. Chez l'animal, Les études expérimentales ont mis en évidence des cancers de la prostate et des testicules chez les mâles et des cancers de l'utérus, des ovaires, des glandes mammaires, de l'appareil génital chez les femelles. Seule l'étude de Maltoni *et al.* (1988) a mis en évidence une augmentation des tumeurs de cellules de Leydig suite à une exposition par voie inhalée pendant 104 semaines. Des hypothèses sur le mécanisme d'action des tumeurs testiculaires existent et sont décrites dans l'annexe 4.

**Tableau XV : Limites des études de cancérogenèse animales par inhalation pour le TCE**

Espèce et souche	Incidences tumorales	Références	Limites de l'étude
Souris B6C3F1 (2 sexes)	<u>Tumeurs malignes - femelles</u> : 49/90, 63/90 ( $p<0,05$ ), 60/90 ( $p<0,05$ ), 70/90 ( $p<0,01$ )	Maltoni <i>et al.</i> 1988	Absence de relation dose-réponse
	<u>Tumeurs pulmonaires femelles</u> : 4/90, 6/90, 10/90, 15/90 ( $p<0,05$ )		Mécanisme d'action non transposable à l'Homme
	<u>Hépatomes mâles + femelles</u> : 4/180, 5/180 ; 7/180, 15/180 ( $p<0,01$ )		
Souris Swiss (2 sexes)	<u>Tumeurs pulmonaires - mâles</u> : 10/90, 11/90, 23/90 ( $p<0,01$ ), 27/90 ( $p<0,05$ )	Maltoni <i>et al.</i> 1988	Mécanisme d'action non transposable à l'Homme
	<u>Hépatomes - mâles</u> : 4/90, 2/90, 8/90, 13/90 ( $p<0,05$ )		
Souris ICR (♀)	<u>Adénocarcinomes pulmonaires</u> : 1/49, 3/50, 8/50 ( $p<0,05$ ), 7/46 ( $p<0,05$ )	Fukuda <i>et al.</i> 1983	
Souris NMRI (2 sexes)	<u>Lymphomes - femelles</u> : 9/29, 17/30, 18/28	Henschler <i>et al.</i> 1980	Limites méthodologiques (2 doses testées, nombre d'animaux/dose/sexe insuffisant)
Rats Sprague-Dawley (2 sexes)	<u>Adénocarcinomes rénaux mâles</u> (observé seulement à 600 ppm) : 4/130	Maltoni <i>et al.</i> 1988	Absence de relation dose-réponse
	<u>Tumeurs des cellules de Leydig</u> : 6/135, 16/130 ( $p<0,05$ ), 30/130 ( $p<0,01$ ), 31/130 ( $p<0,01$ )		Effet jugé non extrapolable au travailleur pour construire une VLEP

En l'absence de données adéquates, le CES VLEP propose la **construction d'une VLEP pragmatique**.

### 6.1.3 Calcul d'une VLEP 8h pragmatique

#### 6.1.3.1 Choix de l'effet critique

Dans le cas où il n'est pas possible de choisir ou de construire un excès de risque, une VLEP pragmatique est élaborée en se basant sur l'effet le plus sensible. L'objectif de cette VLEP ne sera pas de prévenir des effets cancérogènes du TCE en milieu professionnel mais de mettre en place un outil de gestion capable de limiter les expositions.

Le CES VLEP a retenu l'effet rénal comme effet critique pour la construction d'une VLEP pragmatique.

#### 6.1.3.2 Choix de l'étude source et de la dose critique

Les études réalisées chez l'Homme concernant la toxicité rénale ont été jugées de qualité insuffisante par le CES VLEP en vue de dériver une valeur pragmatique. En effet, les études chez l'Homme souffrent de nombreuses limites incluant notamment la mauvaise évaluation de l'exposition (peu de mesures et protocoles peu détaillés, ignorance des facteurs de co exposition), intervalle d'exposition très large, faible nombre de sujets, absence éventuelle de groupe témoins, difficulté d'interprétation des résultats,...

Les études de Bruning *et al.* (1999, 2003), de Radican *et al.* (2006) et de Bolt *et al.* (2004) ne disposent pas de données quantitatives caractérisant les niveaux d'exposition.

L'étude de Selden *et al.* (1993) retenue par le SCOEL a été écartée par le CES VLEP. En effet, l'étude a été réalisée sur 29 personnes sans groupe témoin. Seul un prélèvement par personne a été conduit en fin de semaine de travail, soit 29 prélèvements par milieu (pour un travailleur, un prélèvement atmosphérique en zone respiratoire et un prélèvement urinaire le lendemain matin). Les niveaux d'exposition sont peu décrits dans la publication et aucune évaluation n'a été réalisée. Les auteurs indiquent que le nombre d'heures d'exposition au TCE durant la semaine de travail avant le prélèvement varie de 0 à 32 heures par personne (moyenne = 11,3 heures ; médiane = 6 heures) indiquant un profil d'exposition individuel très irrégulier. L'objectif de cette publication était clairement de démontrer une relation entre l'exposition au TCE et la présence d'un marqueur urinaire. L'étude de Green *et al.* (2004), également retenue par le SCOEL, a été écartée par le CES VLEP pour des raisons similaires. Les auteurs calculent indirectement l'exposition par inhalation en indiquant une corrélation entre l'exposition à la substance et les concentrations urinaires de TCA et supposent qu'une concentration de 100 mg.L<sup>-1</sup> est équivalente à une exposition au TCE de 50 ppm. Les profils d'exposition concernent une population de 70 travailleurs et présentent un intervalle large avec une durée moyenne d'exposition de 4,1 années (1 – 20 années) pour une concentration moyenne évaluée à 32 ppm (0,5 – 252 ppm). A noter que la publication de Green *et al.* (2004) a été soutenue financièrement notamment par l'association européenne des solvants chlorés (European Chlorinated Solvents Association).

Après l'analyse des études animales, le CES VLEP a retenu l'étude de **Maltoni *et al.* (1988)** en considérant un effet rénal après inhalation de TCE. Les auteurs ont observé une **caryocytomégalie des cellules tubulaires rénales** à 300 et 600 ppm chez des rats mâles (résultats significatifs pour les deux doses,  $p < 0,01$ ). Cet effet n'a pas été observé chez les témoins historiques et les rats exposés pendant 8 semaines. Les auteurs indiquent que cette atteinte rénale peut être considérée comme un effet précurseur du cancer du rein et a été observée chez les rats présentant un adénocarcinome rénal.

**Ainsi, le CES retient un NOAEC de 100 ppm.**

#### 6.1.3.3 Ajustement

Les rats sont exposés durant 5 jours par semaine et 7 heures par jour. Après ajustement temporel en retenant une durée quotidienne de travail de 8 heures :

$NOAEC_{ADJ} = 87,5 \text{ ppm}$

#### 6.1.3.4 Choix des facteurs de sécurité

Les facteurs de sécurité concernent les incertitudes liées à la variabilité inter et intra-espèces.

- Variabilité intra-espèce :

Un facteur de 5 a été fixé pour la variabilité interhumaine.

- Variabilité inter-espèces :

Le TCE est un gaz de catégorie 3 : Les coefficients de partition sang/air (Hb/g) pour le trichloroéthylène sont pour l'Homme et le rat respectivement de 18,5 et 9,2, soit un rapport >1. D'après les recommandations de l'US EPA, concernant l'utilisation de la dosimétrie par défaut, il est indiqué d'utiliser un ratio de 1. La fraction correspondant à la variabilité toxicocinétique est donc fixée à 1 et à 2,5 pour la variabilité toxicodynamique. Soit un facteur total de 2,5 pour la variabilité inter-espèces.

Ainsi, soit au total, un facteur de **sécurité** est fixé à **12,5**.

#### 6.1.3.5 VLEP 8h pragmatique

Ainsi, la VLEP 8h par inhalation est calculée de la façon suivante :

VLEP 8h = NOAEC<sub>ADJ</sub> / UF, soit environ 40 mg.m<sup>-3</sup> (7 ppm)

$$\mathbf{VLEP\ 8h = 40\ mg.m^{-3}\ (7\ ppm)}$$

## 6.2 Valeur Limite Court Terme

Une exposition court-terme par inhalation au TCE entraîne chez l'Homme comme chez l'animal des effets sur le système nerveux central.

Les études humaines concernant des effets neurotoxiques consécutifs à une exposition à court-terme sont des rapports d'accidents et des études contrôlées. Il n'est pas possible d'utiliser les rapports d'accidents qui concernent souvent un seul individu exposé à des niveaux de concentrations très élevées. Il existe quelques études contrôlées chez l'Homme explorant principalement les effets sur le système nerveux à cause des propriétés anesthésiques reconnues du TCE. Ces études sont anciennes et souffrent de limites méthodologiques qui rendent difficiles leur exploitation pour la construction d'une VLCT. Ces limites sont décrites dans l'annexe 3 et concernent le faible nombre de sujets, l'absence de groupe témoins, le faible nombre de doses testées,...

Le LOAEC le plus bas issu de ces études est de 27 ppm et correspond à l'apparition d'une irritation oculaire (Nomiya et Nomiya, 1977). Cet effet n'a pas été observé dans d'autres études exposant les sujets à des niveaux largement supérieurs (UE, 2004). Les études indiquent plutôt l'absence d'effets aigus chez l'homme à des niveaux de concentrations inférieures à 100 ppm et pour des expositions de même durée : exposition de 1 à 6 heures.

Chez l'animal, des effets sur le SNC ont été observés. Cependant, les études disponibles ne sont pas exploitables pour construire une VLCT (gamme de doses testées inadéquates, difficulté d'interprétation des résultats, mauvaise description des protocoles expérimentaux, etc.).

Il n'a donc pas été retrouvé dans la littérature de données quantitatives de qualité suffisante sur des expositions court-terme par inhalation pour construire une VLCT.

De ce fait et conformément à la méthodologie du CES VLEP, il est recommandé de **ne pas dépasser la valeur de 5 fois la VLEP 8h pendant 15 min**. Ainsi, les travailleurs ne doivent pas être exposés sur une journée de travail à plus de 6 pics d'intensité au plus égale à 5 fois la valeur de la VLEP-8h sur une durée de 15 minutes, soit une concentration en TCE de **200 mg.m<sup>-3</sup>**. **Soit 35 ppm**

**Le CES VLEP souligne la nécessité de respecter cette VLCT en raison des nombreux cas d'atteintes neurologiques observés chez des travailleurs exposés à des pics de concentrations de trichloroéthylène.**

### 6.3 Mention peau

La mention peau est attribuée aux substances pour lesquelles «l'absorption cutanée est significative par rapport à la voie pulmonaire» (ECETOC, 1994) : la quantité de composé absorbé après exposition des mains et des avant-bras (2000 cm<sup>2</sup>) pendant 1h doit contribuer à plus de 10% de la dose systémique absorbée par inhalation sur 1 journée de travail de 8h à la VLEP-8h, en considérant une absorption inhalatoire de 50% et un volume d'air inspiré de 10 m<sup>3</sup>.

L'absorption cutanée a été testée chez des volontaires et a montré une absorption percutanée mise en évidence par la présence de TCE dans l'air exhalé ou le sang après une exposition cutanée au TCE (Sato et Nakajima, 1978 ; Tsuruta, 1978, Kezic *et al.*, 2000).

Plusieurs coefficient de perméabilité (Kp) ont été trouvés dans la littérature : Nakai *et al.*, 1999 ; Bogen *et al.*, 1992 ; McCormick *et al.*, 1991 ; Tsurura, 1978 ; Kezic *et al.*, 2000 ; Poet *et al.*, 2000 (annexe 5).

Sur la base du rapport « Basis for skin notation. Part 1. Dermal penetration data for substances on the Swedish OEL list » du Gunnar Johanson et Matias Rauma, le coefficient de perméabilité (Kp) issu de l'étude de Tsuruta (1978) a été retenu :  $Kp = 3.10^{-4}$  cm/h. L'absorption percutanée du TCE a été étudiée *in vivo* chez la souris mâle ICR : 0,5 mL TCE pur ont été appliqué sur l'abdomen de la souris pendant 5, 10 et 15 min. Les quantités de TCE dans l'air expiré et de TCE et de trichloroéthanol dans le corps entier ont été mesurées (Tableau XVI).

**Tableau XVI : Absorption percutanée chez la souris (moyenne ± écart-type)**

Temps d'application (min)	Nbre d'essai	Quantité dans le corps entier (µmoles/2,92 cm <sup>2</sup> )		Quantité de TCE dans l'air expiré (µmoles/2,92 cm <sup>2</sup> )	Quantité totale de TCE absorbée (µmoles/2,92 cm <sup>2</sup> )
		TCE	Trichloroéthanol		
5	7	0,620 ± 0,251	0,072 ± 0,034	Non détectable	0,692 ± 0,285
10	7	1,216 ± 0,304	0,452 ± 0,345	0,053 ± 0,041	1,721 ± 0,690
15	7	1,845 ± 0,576	0,674 ± 0,215	0,091 ± 0,011	2,607 ± 0,820

Le taux d'absorption percutanée de TCE calculé à partir de la quantité de TCE absorbée suite à une application de 15 min est de 470 µg.cm<sup>2</sup>.h<sup>-1</sup>. Si on considère un flux de 470 µg.cm<sup>2</sup>.h<sup>-1</sup>, on peut estimer la quantité absorbée en 1h pour une surface de 2000 cm<sup>2</sup> à :

$$0,470 \text{ mg/cm}^2/\text{h} \times 2000 \text{ cm}^2 \times 1 \text{ h} = 940 \text{ mg}$$

En considérant que le volume d'air absorbé en 8 h est de 10 m<sup>3</sup>, que la VLEP 8h est de 7 ppm (38,3 mg/m<sup>3</sup>) et que la fraction de TCE dans l'atmosphère absorbée par le poumon est de 0,5 par défaut, la quantité de TCE absorbée par inhalation est :

$$38,3 \text{ mg.m}^{-3} \times 10 \text{ m}^3 \times 0,5 = 191,5 \text{ mg}$$

La part d'absorption cutanée est alors calculée de la manière suivante :

$$\frac{\text{Quantité absorbée au niveau cutanée} \times 100}{\text{Quantité inhalée sur 8h}} = \frac{940}{191,5} \times 100 = 491\% \text{ de l'inhalation}$$

**La mention peau doit être attribuée.**

## 7 Conclusion

Les conclusions du CES VLEP sur le trichloroéthylène sont les suivantes :

**VLEP-8h = 40 mg.m<sup>-3</sup> (7 ppm)**

**VLCT-15 min = /**

Dans la mesure où les données disponibles ne permettent pas la fixation d'une VLCT, il est préconisé<sup>10</sup> de ne pas dépasser la valeur de 5 fois la VLEP-8h pendant 15 min, c'est-à-dire **200 mg.m<sup>-3</sup> (35 ppm)**. Le CES VLEP souligne la nécessité de respecter cette VLCT en raison des nombreux cas d'atteintes neurologiques observés chez des travailleurs exposés à des pics de concentrations de trichloroéthylène.

**Mention peau : Oui**

---

<sup>10</sup> Pour plus de détails, se reporter au rapport d'expertise collective en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel » de décembre 2008, portant sur les recommandations relatives aux valeurs limites d'exposition professionnelle en vue de limiter l'importance et le nombre de pics d'exposition dans une journée de travail (partie1)

## 8 Références bibliographiques

- Afsset (2009) Proposition de valeurs guides de qualité d'air intérieur Trichloroéthylène (TCE), Juin 2009 75p.
- Alexander DD, Kelsh MA, Mink PJ, *et al.* (2007) A meta-analysis of occupational trichloroethylene exposure and liver cancer. *Int Arch Occup Environ Health*. 2007 Nov;81(2):127-43. Epub 2007 May 10.
- Anttila A, Pukkala E, Sallmen M, *et al.* (1995) Cancer incidence among Finnish workers exposed to halogenated hydrocarbons. *J Occup Environ Med* 37:797–806.
- ATSDR (1997) Toxicological Profile for Trichloroethylene. Atlanta, Agency for Toxic Substances and Disease Registry.
- Axelsson O, Selden A, Andersson K, *et al.* (1994) Updated and expanded Swedish cohort study on trichloroethylene and cancer risk. *J Occup Environ* 36:556–562
- BAuA (2008). Committee on hazardous substances (Ausschuss für Gefahrstoffe). Guide for the quantification of cancer risk figures after exposure to carcinogenic hazardous substances for establishing limit values at the workplace. 90 p.
- Blossom S.J., Doss J.C., Gilbert K.M. (2007) Chronic exposure to a trichloroethylene metabolite in autoimmune-prone MRL+/+ mice promotes immune modulation and alopecia. *Toxicol Sci* 2007 Feb;95(2):401-11. Epub 2006 Oct 31
- Bogen, KT; Colston, BW, Jr; MaChicao, LK. (1992) Dermal absorption of dilute aqueous chloroform, trichloroethylene, and tetrachloroethylene in hairless guinea pigs. *Fund Appl Toxicol* 18(1):30–39.
- Bois, FY. (2000a) Statistical analysis of Fisher *et al.* PBPK model of trichloroethylene kinetics. *Environ Health Perspect* 108(Suppl 2):275–282.
- Bois, FY. (2000b) Statistical analysis of Clewell *et al.* PBPK model of trichloroethylene kinetics. *Environ Health Perspect* 108(Suppl 2):307–316.
- Brüning, T; Pesch, B; Wiesenhütter, B; *et al.* (2003) Renal cell cancer risk and occupational exposure to trichloroethylene: results of a consecutive case-control study in Arnsberg, Germany. *Am J Ind Med* 43:274–285.
- Brüning, T; Sundberg, AGM; Birner, G; *et al.* (1999) Glutathione transferase alpha as a marker for tubular damage after trichloroethylene exposure. *Arch Toxicol* 73:246–254.
- Caldwell, JC; Keshava, N. (2006) Key issues in the modes of action and effects of trichloroethylene metabolites for liver and kidney tumorigenesis. *Environ Health Perspect* 114:1457–1463.
- Charbotel B, Fevotte J, Hours M, *et al.* (2006) Case-control study on renal cell cancer and occupational exposure to trichloroethylene. Part II: Epidemiological aspects. *Ann Occup Hyg* 50(8):777–787.
- Charbotel B, Fevotte J, Martin JL, *et al.* (2009) Cancer du rein et expositions au trichloroéthylène: les valeurs limites d'exposition professionnelle françaises en vigueur sont-elles adaptées. *Rev Epidemiol Sante Publique* 57:41–47.
- Chiu WA, Okino MS, Lipscomb JC, *et al.* (2006) Issues in the Pharmacokinetics of Trichloroethylene and its Metabolites. *Environmental Health Perspectives*;114(9):1450-1456.
- CIRC (1995) Monographie du CIRC, Volume 63, p. 75 (trichloroethylene). Lyon, Centre International de Recherche sur le Cancer.
- CIRC (2004a) Monographie du CIRC, Volume 84, p. 317 (chloral and chloral hydrate). Lyon, Centre International de Recherche sur le Cancer.

- CIRC (2004b) Monographie du CIRC, Volume 84, p. 359 (dichloroacetic acid). Lyon, Centre International de Recherche sur le Cancer.
- CIRC (2004c) Monographie du CIRC, Volume 84, p. 403 (trichloroacetic acid). Lyon, Centre International de Recherche sur le Cancer.
- Dai YF, Niu Y, Cheng J, *et al.* (2005) Immunological mechanism in development of allergic dermatitis in guinea pig induced by trichloroethylene in vitro (abstract) Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi. 2005 Apr;23(2):129-31.
- DECOS. Health Council of the Netherlands (2003) Trichloroethylene. Evaluation of the effects on reproduction, recommendation for classification. publication no.2003/09OSH. Committee for Compounds toxic to reproduction, a committee of the Health Council of the Netherlands. The Hague.
- ECETOC - European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (1994). Technical Report No 60. Trichloroethylene: Assessment of Human Carcinogenic Hazard. ISSN-0773-8072-60.
- European Union (2004) Risk Assessment Report for trichloroethylene, CAS No: 79-01-6, EINECS No: 201-167-4, European Union, European Chemicals Bureau, Existing Chemicals. Joint Research Center. EUR 21057EN. 1st Priority List. Volume 31. Final Report. United Kingdom. Consultable sur le site : <http://ecb.jrc.it/existing-chemicals>
- Fevotte J, Charbotel B, Muller-Beauté P, *et al.* (2006) Case-control study on renal cell cancer and occupational exposure to trichloroethylene. Part I: Exposure assessment. Ann Occup Hyg. 2006 Nov;50(8):765-75. Epub 2006 Jul 13.
- Fukuda K, Takemoto K, Tsuruta H (1983) Inhalation carcinogenicity of trichloroethylene in mice and rats. Industrial health, 1983;21(4):243-54.
- Gash, DM; Rutland, K; Hudson, NL; *et al.* (2008) Trichloroethylene: Parkinsonism and complex 1 mitochondrial neurotoxicity. Ann Neurol 63(2):184–192.
- Green, T; Dow, J; Ong, CN; *et al.* (2004) Biological monitoring of kidney function among workers occupationally exposed to trichloroethylene. Occup Environ Med 61:312–317.
- Henschler D, Romen W, Elsässer HM, *et al.* (1980) Carcinogenicity study of trichloroethylene by longterm inhalation in three animal species. Arch Toxicol. 1980 Feb;43(4):237-48.
- INERIS (2005) Fiche de données toxicologiques et environnementales – Trichloroéthylène (INERIS–DRC-01-25590-00DR039.doc Version 3.2). Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques.
- INRS (2008) Fiche toxicologique Trichloroéthylène FT22. Disponible en ligne : [http://www.inrs.fr/inrs-pub/inrs01.nsf/IntranetObject-accesParReference/FT%2022/\\$File/ft22.pdf](http://www.inrs.fr/inrs-pub/inrs01.nsf/IntranetObject-accesParReference/FT%2022/$File/ft22.pdf)
- IRSST (2010) revue sélective de la littérature (1995 à 2009) sur la cancérogénicité du trichloroéthylène. Rapport R 654. 81 p.
- Kezic SC, Monster AC, Krüse J, *et al.* (2000) Skin absorption of some vaporous solvents in volunteers. Int Arch Occup Environ Health. 2000;73:415-22
- Khan S, Priyamvada S, Khan SA, *et al.* (2009). Effect of trichloroethylene (TCE) toxicity on the enzymes of carbohydrate metabolism, brush border membrane and oxidative stress in kidney and other rat tissues. Food Chem Toxicol. 47(7):1562-8.
- Lewandowski TA, Rhomberg LR (2005) A proposed methodology for selecting a trichloroethylene inhalation unit risk value for use in risk assessment. Regulatory Toxicology and Pharmacology 41(1), 39-54.
- Lock, EA; Reed, CJ. (2006) Trichloroethylene: Mechanisms of Renal Toxicity and Renal Cancer and Relevance to Risk Assessment. Toxicol Sci 91:313–331.

- Maltoni C, Lefemine G, Cotti G, *et al.* (1988). Long-term carcinogenicity bioassays on trichloroethylene administered by inhalation to Sprague-Dawley rats and Swiss mice and B3C6F1 mice. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 534: 316–342.
- Maltoni C, Lefemine G, Cotti G (1986). Experimental research on trichloroethylene carcinogenesis. In: Maltoni, C. & Mehlman, M.A., ed. *Archives of research on industrial carcinogenesis*. Princeton, NJ, Princeton Scientific Publishing Co.
- Mandel JH, Kelsh MA, Mink PJ, *et al.* (2006) Occupational trichloroethylene exposure and non-Hodgkin's lymphoma: a meta-analysis and review. *Occup Environ Med*. 2006 Sep;63(9):597-607. Epub 2006 Apr 27.
- McCormick K, Abdel-Rahman MS. (1991) The role of testosterone in trichloroethylene penetration in vitro. *Environ Res*. 54(1):82-92.
- Mhiri, C; Choyakh, F; Ben, HM; *et al.* (2004) Trigeminal somatosensory evoked potentials in trichloroethylene-exposed workers. *Neurosciences* 9(2):102–107.
- Moore MM, Harrington-Brock K. (2000) Mutagenicity of trichloroethylene and its metabolites: implications for the risk assessment of trichloroethylene. *Environ Health Perspect*. 2000 May;108 Suppl 2:215-23.
- Nakai, JS; Stathopoulos, PB; Campbell, GL; *et al.* (1999) Penetration of chloroform, trichloroethylene, and tetrachloroethylene through human skin. *J Toxicol Environ Health A*. 58(3):157–170.
- NIOSH (1980) Teratogenic - Mutagenic Risk of Workplace Contaminants: Trichloroethylene, Perchloroethylene, and Carbon Disulphide. National Institute for Occupational Safety and Health. Contract No. 210-77-0047.
- NRC (2006) Assessing the Human Health Risks of Trichloroethylene: Key Scientific Issues, National Research Council of the National Academies Press (Washington, D.C.): 426 pp.
- NTP (2000) Report on Carcinogens Background Document for Trichloroethylene, Meeting of the NTP Board of Scientific Counselors Report on Carcinogens Subcommittee, december 13-14 2000, 232 p.
- OEHHA (2009) Trichloroethylene. Air Toxics Hot Spots Risk Assessment Guidelines Part II: Technical Support Document for Cancer Potency Factors”. Appendix B: Chemical-specific summaries of the information used to derive unit risk and cancer potency values. p582. May 2009.
- OMS (2000) Chapter 5.15 Trichloroethylene – Air Quality Guidelines, Second Edition. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe.
- Poet, TS; Corley, RA; Thrall, KD; *et al.* (2000) Assessment of the percutaneous absorption of trichloroethylene in rats and humans using MS/MS real-time breath analysis and physiologically based pharmacokinetic modeling. *Toxicol Sci* 56:61–72.
- Radican, L; Wartenberg, D; Rhoads, GG; *et al.* (2006) A retrospective occupational cohort study of end-stage renal disease in aircraft workers exposed to trichloroethylene and other hydrocarbons. *J Occup Environ Med* 48:1–12.
- Santé Canada (1992) Trichloroéthylène. Rapport d'évaluation. Liste des substances d'intérêt prioritaire. Ottawa.
- Santé Canada (2005) Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada : documentation à l'appui. Le Trichloroéthylène. Préparé par le comité fédéral provincial territorial sur l'eau potable. Santé Canada. Ottawa. Mai 2005. 55 p.

- Sato et Nakajima (1978) Differences following skin or inhalation exposure in the absorption and excretion kinetics of trichloroethylene and toluene. *Br J Ind Med* 35; 43-49
- Sato, A; Nakajima, T. (1978) Differences following skin or inhalation exposure in the absorption and excretion kinetics of trichloroethylene and toluene. *Brit J Ind Med* 35:43–49.
- Seldén, A; Hultberg, B; Ulander, A; *et al.* (1993) Trichloroethylene exposure in vapour degreasing and the urinary excretion of N-acetyl- $\beta$ -glucosaminidase. *Arch Toxicol* 67:224–226.
- Shen T., Zhu Q.X., Yang S., Wu C.H., Zhang H.F., Zhou C.F., Zhang X.J. (2008) Trichloroethylene induced cutaneous irritation in BALB/c hairless mice: histopathological changes and oxidative damage. *Toxicology*. 2008 Jun 27;248(2-3):113-20. Epub 2008 Mar 27.
- Stewart RD and Dodd HC (1964). Absorption of carbon tetrachloride, trichloroethylene, tetrachloroethylene, methylene chloride, and 1,1,1-trichloroethane through the human skin. *Ind Hyg J* 25; 439-446.
- Tang, X; Que, B; Song, X; *et al.* (2008) Characterization of liver injury associated with hypersensitive skin reactions induced by trichloroethylene in the guinea pig maximization test. *J Occup Health* 50:114–121.
- Tang, XJ; Li, LY; Huang, *et al.* (2002) Guinea pig maximization test for trichloroethylene and its metabolites. *Biomed Environ Sci* 15:113–118.
- TERA (2004) (Toxicology Excellence for Risk Assessment). Report of the peer consultation of harmonized PBPK model for trichloroethylene. Cincinnati, Ohio. September 2004. 55 p.
- Tsuruta (1978) Percutaneous absorption of trichloroethylene in mice. *Ind Health* 16; 145-148
- US EPA (2001) Trichloroethylene Health Risk Assessment: Synthesis and Characterization (Draft) - EPA/600/P-01/002A. Washington, DC, National Center for Environmental Assessment–Washington Office Office of Research and Development U.S. Environmental Protection Agency.
- US EPA (2009) Toxicological review of Trichloroethylene (CAS No. 79-01-6) in support of summary information on the Integrated Risk Information System (IRIS) (Draft) - EPA/635/R-09/011A. Washington, DC, U.S. Environmental Protection Agency.
- Vyskocil A, Leroux T, Truchon G, *et al.* (2008). Ototoxicity of trichloroethylene in concentrations relevant for the working environment. *Hum Exp Toxicol.*;27(3):195-200.
- Wartenberg (2007) Causal relationship between trichloroethylene exposure and non-Hodgkin's lymphoma. *Occup Environ Med.* 2007 May;64(5):352.
- Wartenberg D, Reyner D, Scott CS (2000) Trichloroethylene and cancer: epidemiologic evidence. *Environ Health Perspect.* 2000 May;108 Suppl 2:161-76.
- Wong (2004) Carcinogenicity of trichloroethylene: an epidemiologic assessment. *Clin Occup Environ Med.* 2004 Aug;4(3):557-89, vii.

## **Partie B – Rapport d'évaluation des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur les lieux de travail**

# 1 Informations générales

## 1.1 Introduction

Le trichloroéthylène est un liquide incolore, d'odeur douce rappelant celle du chloroforme.

Il est pratiquement insoluble dans l'eau (1100 mg.L<sup>-1</sup> à 20 °C) mais miscible dans la plupart des solvants organiques.

C'est un produit stable dans les conditions normales d'utilisation. Toutefois, il se décompose lentement, lorsqu'il n'est pas chimiquement stabilisé à l'air, la lumière ou la chaleur en donnant naissance à des produits acides et corrosifs (acide chlorhydrique par exemple. La stabilisation est assurée par des amines associées ou non à des phénols substitués.

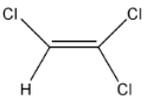
En France, la valeur moyenne sur 8 heures recommandée est actuellement de 405 mg.m<sup>-3</sup> (75 ppm) et il existe une valeur limite court terme de 1080 mg.m<sup>-3</sup> (200 ppm).

Les VLEP recommandées aux Etats-Unis (ACGIH) sont respectivement de 10 ppm pour la VLEP-8H et de 25 ppm pour la VLCT.

(Source : fiche toxicologique de l'INRS FT22, édition 2011)

Le CES « VLEP » recommande la fixation d'une VLEP-8h de 37.255 mg.m<sup>-3</sup> (7 ppm) et d'une VLCT sur 15 minutes de 5 fois la valeur de la VLEP-8h soit 186.275 mg.m<sup>-3</sup> (35 ppm).

## 1.2 Identification de la substance

<b>Nom</b>	Trichloroéthylène
<b>Synonymes</b>	Fr : Trichloroéthène ; Trichlorure d'acétylène ; 1,1,2-trichloroethylene ; Trichlorure d'éthylène En : Trichloroethylene ; 1,1,2-trichloroethylene ; acetylene trichloride ; ethinyl trichloride ; ethylene trichloride
<b>N° CAS</b>	79-01-6
<b>N° EINECS</b>	201-167-4
<b>Formule brute</b>	C <sub>2</sub> HCl <sub>3</sub>
<b>Formule développée</b>	
<b>Forme physique, aspect</b>	Liquide incolore, d'odeur douce rappelant celle du chloroforme

### 1.3 Propriétés physico-chimiques

<b>Poids moléculaire</b>	131,5 g.mol <sup>-1</sup>
<b>Point d'ébullition (°C)</b>	85,9 à 88°C (conditions standards)
<b>Point de fusion (°C)</b>	-84,7 à -87°C
<b>Pression de vapeur à t °C</b>	7704 à 8600 Pa à 20 °C
<b>Densité à t °C</b>	1,465 à 20 °C
<b>Facteurs de conversion</b>	1 ppm = 5,465 mg.m <sup>-3</sup> à 20 °C
<b>Solubilité</b>	Dans l'eau : 1100 mg.L <sup>-1</sup> à 20 °C

*INERIS 2005 : Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimique*

*INRS 2011 : Fiche toxicologique FT 22 Trichloroéthylène*

*European Union, 2004Risk Assessment Report for trichloroethylene, CAS No: 79-01-6,*

*EINECS No: 201-167-4, European Union, European Chemicals Bureau, Existing Chemicals. Joint Research Center. EUR 21057EN. 1st Priority List. Volume 31. Final Report. United Kingdom.)*

## 2 VLEP existantes

### 2.1 Valeurs françaises

Circulaire du 1er décembre 1983 relative aux valeurs admises pour les concentrations de certaines substances dangereuses dans l'air des lieux de travail :

- VLEP-8h = 75 ppm soit  $405 \text{ mg.m}^{-3}$
- VLCT - 15min = 200 ppm soit  $1080 \text{ mg.m}^{-3}$
- Notation peau : non retenue

### 2.2 Valeurs proposées par le CES VLEP

Le CES VLEP recommande les valeurs limites suivantes :

- VLEP-8h =  $38,3 \text{ mg.m}^{-3}$  (7 ppm)
- VLCT-15 min = /
- Dans la mesure où les données disponibles ne permettent pas la fixation d'une VLCT, il est préconisé<sup>11</sup> de ne pas dépasser la valeur de 5 fois la VLEP-8h pendant 15 min, c'est-à-dire  $191,4 \text{ mg.m}^{-3}$  (35 ppm). Le CES VLEP souligne la nécessité de respecter cette VLCT en raison des nombreux cas d'atteintes neurologiques observés chez des travailleurs exposés à des pics de concentrations de trichloroéthylène.
- Mention peau : Oui

---

<sup>11</sup> Pour plus de détails, se reporter au rapport d'expertise collective en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel » de décembre 2008, portant sur les recommandations relatives aux valeurs limites d'exposition professionnelle en vue de limiter l'importance et le nombre de pics d'exposition dans une journée de travail (partie1)

### 3 Utilisations professionnelles

Le trichloroéthylène est majoritairement employé comme solvant et comme intermédiaire réactionnel.

Les principaux usages du trichloroéthylène sont les suivants :

- produit intermédiaire
- dégraissage des métaux
- adhésifs

Les autres usages renseignés concernent l'utilisation comme solvant pour le nettoyage des textiles, le nettoyage à sec, dans le tannage, dans l'industrie pharmaceutique.

## 4 Présentation et discussion des méthodes de mesure du trichloroéthylène dans l'air des lieux de travail

### 4.1 Recensement et classement des méthodes de mesure

Cinq méthodes de mesure de l'exposition professionnelle au trichloroéthylène ont été recensées :

- Prélèvement actif par pompage sur un tube de charbon actif, désorption au sulfure de carbone et analyse par CPG/FID ;
- Prélèvement par diffusion passive sur badge, tube ou cartouche rempli d'un adsorbant solide généralement de type charbon actif, désorption au sulfure de carbone, analyse par CPG/FID ;
- Prélèvement actif sur un tube rempli d'un adsorbant solide; désorption thermique, analyse par CPG/FID ;
- Prélèvement par diffusion passive sur badge ou tube contenant un adsorbant (Chromosorb), désorption thermique, analyse par GC/FID ;
- Prélèvement actif sur sac Tedlar®, analyse par GC/FID

Ces méthodes sont classées en deux catégories en fonction de leur conformité aux exigences de performance de l'EN 482, et de leur niveau de validation :

- Catégorie 1 : méthodes reconnues et validées (l'ensemble et/ou la majorité des critères sont satisfaits)
- Catégorie 2 : méthodes indicatives (des critères de validation ne sont pas précisés dans la méthode, ou pas suffisamment explicités)

Le tableau suivant présente le classement de ces méthodes en deux catégories ainsi que les protocoles de mesures similaires mettant en œuvre ces méthodes.

**Tableau 17 : Classement des méthodes recensées pour la mesure du trichloroéthylène**

N°	Méthode	Protocoles similaires	Catégorie
1	Prélèvement par pompage sur tube de charbon actif – désorption CS <sub>2</sub> – analyse par GC/FID	INRS MétroPol 029 : 2009 NIOSH 1022: 1994 OSHA 1001: 1999 MTA/MA-013/R87 : 1987 MTA/MA-045/A00 : 2000 BGI 505-65 : 2005 BGIA 6600 : 2000 MDHS 96(*) :2000 AFNOR NF ISO 16200 -1 : 2001 (*) AFNOR NF X 43-267 : 2004 (*)	1

2	Prélèvement par diffusion passive sur badge ou tube – désorption solvant – analyse par GC/FID	INRS Metropol 029 : 2009 associée à INRS Metropol C : 2001 MDHS 88 : 1997 (*) OSHA 1001 : 1999	2
3	Prélèvement actif sur un tube rempli d'un adsorbant solide. Désorption thermique. Analyse par GC/FID	MDHS 72 : 1993 (*)	2
4	Prélèvement par diffusion passive sur tube – désorption thermique – analyse par GC/FID	MDHS 80 : 1995 (*)	2
5	Prélèvement actif sur sac Tedlar® – analyse par GC/FID	NIOSH 3701: 1994	2

(\*) Ces protocoles sont destinés au prélèvement et dosage de la plupart des composés organiques volatils, et définissent des exigences générales à satisfaire pour valider la méthode de prélèvement et d'analyse. Les protocoles MDHS 96 : 2000, MDHS 88 : 1997, MDHS 72 : 1993, MDHS 80 : 1995 et NF ISO 16200-1 renvoient au protocole NIOSH 1022 pour le prélèvement et l'analyse du trichloroéthylène.

L'ensemble des méthodes est décrit en détail en annexe 1.

Dans les paragraphes suivants, les méthodes classées en catégorie 1 font l'objet d'une évaluation détaillée de leur qualité et leur applicabilité à la mesure pour une comparaison à une VLEP (VLEP-8h ou VLCT). Cette évaluation est fondée notamment sur les critères mentionnés en annexe 2.

Le classement en catégorie 2 des autres méthodes est explicité.

## 4.2 Discussion des méthodes de mesure

### 4.2.1- Méthode classée en catégorie 1 : Méthode 1 - Prélèvement actif par pompage sur un tube rempli d'un adsorbant (généralement du charbon actif), désorption par le sulfure de carbone et analyse par CPG/FID

Plusieurs protocoles proposent cette méthode déclinée spécifiquement pour la mesure du trichloroéthylène (OSHA 1001, NIOSH 1022, INRS Metropol 029, MTA/MA 013/R87, MTA/MA 045/A00, BGIA 6600 et BGI 505-65). Deux autres protocoles se fondent sur la même méthode de mesurage mais sont des protocoles généraux, non spécifiques au trichloroéthylène (AFNOR NF X 47-267 et NF ISO 16200-1).

#### Étendue de mesure :

Plusieurs étendues de mesure ont été validées expérimentalement. Celles-ci vont de 5 à 2025 mg.m<sup>-3</sup> (NIOSH 1022 : de 477 à 2025 mg.m<sup>-3</sup> ; OSHA 1001 : de 573 à 1612 mg.m<sup>-3</sup> ; MTA/MA 013/R87 : de 25 à 900 mg.m<sup>-3</sup>, MTA/MA 045/A00 : de 3 à 3600 mg.m<sup>-3</sup> ; Metropol 029 : de 40,5 à 810 mg.m<sup>-3</sup> ; BGIA 6600 : de 5 à 1080 mg.m<sup>-3</sup>).

Le domaine 0,1 à 2 fois la VLEP-8h proposée n'est pas validé par un des protocoles. Néanmoins, compte tenu de la limite de quantification de 68 µg.m<sup>-3</sup> établie par le protocole OSHA 1001 (1,11 µg par échantillon), il semble que la méthode puisse être validée pour ce domaine sous réserve d'une validation plus complète.

#### Incertitudes:

Le protocole NIOSH 1022 présente les données d'incertitudes suivantes : justesse : 19,78 % ; erreur : 7,19% sur la plage de concentration de 477 à 2025 mg.m<sup>-3</sup>

Le protocole OSHA 1001 les suivantes : justesse : 9,9% ; erreur : 5,1% (à un niveau de concentration de 537 mg.m<sup>-3</sup>)

Le protocole BGIA 6600 fournit l'incertitude de mesure selon la norme EN 482 et l'incertitude élargie pour 3 niveaux de concentration (10 à 1047 mg.m<sup>-3</sup>) variant de 12,4 à 18,7%.

Les protocoles MTA/MA-013/R87 et MTA/MA-045/A00 mentionnent un écart-type de répétabilité variant de 7 à 13% sur l'intervalle de concentration de 28 à 523 mg.m<sup>-3</sup> et un écart-type de reproductibilité variant de 21 à 13% sur ce même intervalle de concentrations.

#### Limite de détection :

Plusieurs limites de détection ont été établies :

- Metropol 029 : 0,19 mg.m<sup>-3</sup> pour 30 L d'air prélevés
- NIOSH 1022 : 2,9 mg.m<sup>-3</sup>
- OSHA 1001 : 0,24 µg de trichloroéthylène soit 20 µg.m<sup>-3</sup> pour 12 L d'air prélevés
- BGIA 6600 : 0,5 mg.m<sup>-3</sup>

#### Limite de quantification :

Deux limites de quantification ont été établies :

- OSHA 1001 : 0,81 µg de trichloroéthylène soit 68 µg.m<sup>-3</sup> pour 12 L d'air prélevés
- BGIA 6600 : 0,5 mg.m<sup>-3</sup> pour 40 L d'air prélevés

#### Efficacité de désorption :

L'efficacité de désorption a été étudiée dans plusieurs protocoles. Les études ne sont pas détaillées dans le protocole NIOSH 1022, seuls en sont rapportés les résultats.

Les résultats sont supérieurs à 96% :

- Metropol 029 : 99,4%
- NIOSH 1022 : 96,4%
- OSHA 1001 : 99,1% (par dopage à des concentrations équivalentes à 0,08 à 1073 mg.m<sup>-3</sup> d'air pour 5L d'air prélevé)
- MTA/MA 013/R87 et MTS/MA-045/A00 : 98,7% (par dopage à des concentrations équivalentes à 40 à 948 mg.m<sup>-3</sup> d'air pour 5L d'air prélevé)

#### Capacité de piégeage et/ou volume de claquage

La capacité de piégeage a été étudiée dans 4 protocoles :

- NIOSH 1022 : 18,5 L (prélèvement sous atmosphère contrôlée à 0,187 L.min<sup>-1</sup> pendant 99 min, concentration de trichloroéthylène: 2266 mg.m<sup>-3</sup>), ce qui correspond à une capacité de 41,9 mg de trichloroéthylène
- OSHA 1001 : 23,3 L (prélèvement sous atmosphère contrôlée à 0,05 L.min<sup>-1</sup> pendant 468 minutes, concentration de trichloroéthylène: 1031 mg.m<sup>-3</sup>), ce qui correspond à une capacité de 24 mg de trichloroéthylène
- MTA/MA-013/R87 et MTA/MA-045/A00 : ces deux protocoles présentent les mêmes études du volume de claquage. Différentes études ont été réalisées en atmosphères contrôlées, notamment une étude du claquage en atmosphère contenant uniquement du trichloroéthylène :

- Concentration en trichloroéthylène : 531 mg.m<sup>-3</sup>, humidité relative 90%, prélèvement à 0,2 L.min<sup>-1</sup> : le volume de claquage est de 16L ce qui correspond à 8,5 mg de trichloroéthylène
- Concentration en trichloroéthylène : 545 mg.m<sup>-3</sup>, humidité relative 40%, prélèvement à 0,2 L.min<sup>-1</sup> : le volume de claquage est supérieur à 60L ce qui correspond à une quantité de trichloroéthylène supérieure à 32,7 mg.

#### Sélectivité de la méthode : nature et influence des interférents

La méthode est spécifique du trichloroéthylène au travers de la séparation et du dosage chromatographique.

#### Etude de conservation de l'échantillon

Les résultats d'études de conservation des échantillons sont rapportés dans 3 protocoles :

- INRS Metropol 029 : moyenne de 97,9% (dopage entre 1,215 et 24,30 mg) (essai sur 8 jours à température ambiante).
- NIOSH 1022 : de 92 à 94% (les conditions ne sont pas précisées).
- OSHA 1001 : 98,5% après 17 jours de conservation à température ambiante et 99,4% après 17 jours à 0°C (échantillons prélevés à 0,05L.min<sup>-1</sup> pendant 240 min en atmosphère contrôlée : concentration de trichloroéthylène de 540 mg.m<sup>-3</sup>, humidité relative de 80%, température de 22,2°C et pression atmosphérique de 655 atm).

#### Capacité de la méthode pour le suivi d'une VLCT

La méthode décrite par l'OSHA (OSHA 1001) a été validée pour des prélèvements de 5 minutes et donc des niveaux de concentrations plus élevés.

#### Adaptabilité des conditions de prélèvement et d'analyse en cas d'une baisse significative de la VLEP-8h.

Les conditions de prélèvement et d'analyse peuvent être adaptées en cas d'une baisse significative de la VLEP-8h (durée de prélèvement, débit..).

#### Facilité de mise en œuvre (coût, matériel nécessaire...)

Il s'agit d'une méthode classique de mesure de l'exposition aux agents chimiques qui nécessite un matériel habituel tant au niveau du prélèvement que de l'analyse.

### 4.2.2- Méthodes classées en catégorie 2

Quatre méthodes sont classées en catégorie 2.

Les méthodes 3 et 4 font appel à la désorption thermique pour le dosage. Bien que les méthodes faisant appel à la désorption thermique offrent une grande sensibilité, elles sont moins adaptées pour la mesure de polluants en milieu professionnel où les niveaux de concentrations peuvent être élevés (volume de claquage faible et donc risque de saturation du support).

#### 4.2.2-1. Méthode 2 : Prélèvement par diffusion passive sur badge rempli d'un adsorbant solide, désorption au sulfure de carbone, analyse par CPG/FID

Cette méthode est déclinée au travers de différents protocoles : MDHS 88, INRS Metropol 29 associé à INRS Metropol C et OSHA 1001. Le premier a été établi pour le prélèvement et l'analyse d'une large famille de composés (composés organiques volatils). De plus, il définit les exigences générales à satisfaire pour valider la méthode. Les protocoles INRS Metropol 29 associé à INRS

Metropol C et OSHA 1001 fournissent des données de validation détaillées pour la mesure du trichloroéthylène, néanmoins les données de validation présentées ont été déterminées pour des niveaux de concentration très élevés. L'adaptabilité de cette méthode à des niveaux de concentrations couvrant la gamme 0,1 à 2 fois la VLEP-8h recommandée par le CES VLEP n'est pas certaine.

#### 4.2.2-2. Méthode 3 : Prélèvement actif sur tube, désorption thermique, analyse par GC-FID.

Cette méthode de mesurage détaillée dans le protocole MDHS 72 est générale (destinée au prélèvement et l'analyse de composés organiques volatils) et ne traite pas spécifiquement du trichloroéthylène.

La seule donnée de validation propre au trichloroéthylène concerne la capacité de piégeage.

#### 4.2.2-3. Méthode 4 : Prélèvement passif sur tube, désorption thermique, analyse GC-FID.

Cette méthode de mesurage détaillée dans le protocole MDHS 80 est elle aussi générale (destinée au prélèvement et l'analyse de composés organiques volatils) et ne traite pas spécifiquement du trichloroéthylène.

Les seules données de validation propres au trichloroéthylène concernent les débits d'échantillonnage en fonction de l'adsorbant utilisé (tube Perkin-Elmer) :

- Sur Chromosorb 106 : débit = 0,47 cm<sup>3</sup>.min<sup>-1</sup> (ou 2,66 ng.ppm-1.min<sup>-1</sup>) (Niveau de validation B).
- Sur Chromosorb 102 : débit = 0,43 cm<sup>3</sup>.min<sup>-1</sup> (ou 2,30 ng.ppm-1.min<sup>-1</sup>) (Niveau de validation B).

#### 4.2.2-4. Méthode 5 : Prélèvement actif sur sac Tedlar®, analyse GC-PID.

Cette méthode de mesurage, détaillée dans le protocole NIOSH 3701 est spécifique au trichloroéthylène. Elle fait appel à une analyse en lecture directe qui permet de fournir un résultat rapide. Les limites liées à ce type d'analyse sont précisées dans le protocole, notamment sur la capacité de séparation optimale du trichloroéthylène et donc la difficulté de s'affranchir de la présence d'interférences. Cette méthode est donc conseillée pour des atmosphères peu complexes.

Le protocole NIOSH fournit peu de données de validation, tout comme le descriptif des études ayant permis d'établir ces données. Par ailleurs cette technique de prélèvement n'est pas adaptée à la mesure d'une exposition individuelle en milieu de travail.

## 5. Conclusions et recommandations

La méthode de mesure par pompage sur tube de charbon actif, suivi d'une désorption solvant et analyse par GC/FID, permet de contrôler les expositions professionnelles au trichloroéthylène en référence aux VLEP-8h et VLCT-15min recommandées par le CES VLEP. Cette méthode de mesure est classée en catégorie 1.

En cas d'abaissement futur de ces VLEP, cette méthode devrait convenir sous réserve de validation complémentaire.

Les protocoles décrits font appel à une détection FID. Il est possible d'utiliser une détection par spectrométrie de masse sous réserve que les conditions analytiques garantissent une qualité équivalente des performances.

La méthode de mesure par diffusion sur badge, suivi d'une désorption solvant et analyse par GC/FID a été validée sur des domaines de concentration nettement supérieurs à la VLEP-8h recommandée par le CES VLEP et de ce fait nécessite une validation complémentaire. Cette méthode est classée en catégorie 2. Le groupe attire également l'attention sur les contraintes de vitesse d'air liées aux prélèvements passifs.

La méthode de prélèvement actif sur sac Tedlar n'est pas recommandée du fait de son inapplicabilité en prélèvement individuel.

Le groupe recommande la méthode suivante :

N°	Méthode	Protocoles similaires	Catégorie
1	Prélèvement par pompage sur tube de charbon actif – désorption CS <sub>2</sub> – analyse par GC/FID	INRS MétroPol 029 : 2009 NIOSH 1022: 1994 OSHA 1001: 1999 MTA/MA-013/R87 : 1987 MTA/MA-045/A00 : 2000 BGI 505-65 : 2005 BGIA 6600 : 2000 MDHS 96(*) :2000 AFNOR NF ISO 16200 -1 : 2001 (*) AFNOR NF X 43-267 : 2004 (*)	1

(\*) Ces protocoles sont destinés au prélèvement et dosage de la plupart des composés organiques volatils, et définissent des exigences générales à satisfaire pour valider la méthode de prélèvement et d'analyse. Les protocoles MDHS 96 : 2000, MDHS 88 : 1997, MDHS 72 : 1993, MDHS 80 : 1995 et NF ISO 16200-1 renvoient au protocole NIOSH 1022 pour le prélèvement et l'analyse du trichloroéthylène.

---

## **ANNEXES**

---

## Annexe 1 : Partie A - Résultats des études épidémiologiques pour les cancers du foie

### Résultats des études de cohorte pour le cancer hépatique (tiré du NRC, 2006 ; US EPA, 2009)

Référence	Population	Cas exposés	Risque relatif estimé (IC <sub>95%</sub> )
<b>Études de cohorte – Incidence</b>			
Raaschou-Nielsen <i>et al.</i> , 2003	Travailleurs (Danemark) <i>Cancers hépatiques primaires</i>		
	<u>Hommes</u>		
	Tous les travailleurs exposés	27	1,1 (0,7-1,6)
	<1 an ancienneté	9	1,3 (0,6-2,5)
	1-4,9 ans ancienneté	9	1,0 (0,5-1,9)
	≥5 an ancienneté	9	1,1 (0,5-2,1)
	<u>Femmes</u>		
	Tous les travailleurs exposés	7	2,8 (1,1-5,8)
	<1 an ancienneté	2	2,8 (0,3-10,0)
	1-4,9 ans ancienneté	4	<b>4,1 (1,1-10,5)</b>
	≥5 ans ancienneté	1	1,3 (0,0-7,1)
	<i>Cancer hépatique et des voies biliaires</i>		
	Hommes + femmes	57	<b>1,4 (1,0-1,8)</b>
	<u>Hommes</u>		
Tous les travailleurs exposés	41	1,1 (0,8-1,5)	
<1 an ancienneté	13	1,2 (0,7-2,1)	
1-4,9 ans ancienneté	13	0,9 (0,5-1,6)	
≥5 an ancienneté	15	1,1 (0,6-1,7)	
<u>Femmes</u>			
Tous les travailleurs exposés	16	<b>2,8 (1,6-4,6)</b>	
<1 an ancienneté	4	2,5 (0,7-6,5)	
1-4,9 ans ancienneté	10	4,5 (2,2-8,3)	
≥5 ans ancienneté	2	1,1 (0,1-3,8)	
Hansen <i>et al.</i> , 2001	Travailleurs (Danemark) : biomonitoring <i>Cancer hépatique et des voies biliaires</i>		
	Hommes+Femmes	5	2,1 (0,7-5,0)
	<u>Hommes</u>	5	2,6 (0,8-6,0)
	<u>Femmes</u>	0	-
	<i>Cancers hépatiques primaires</i>		
	Hommes+Femmes	2	1,7 (0,2-6,0)
Blair <i>et al.</i> , 1998 Stewart <i>et al.</i> , 1991	Travailleurs (maintenance aéronautique) (Utah USA) <i>Cancers hépatiques primaires</i>		
	<u>Hommes</u>		
	Pas d'exposition	1	0,8 (0,1-12,0)
	< 5 ans	2	1,2 (0,1-13,8)
	5-25 ans	1	1,0 (0,1-16,0)
	≥ 25 ans	3	2,6 (0,3-25,0)
	<i>Cancer hépatique et des voies biliaires</i>		
	<u>Hommes</u>		
	Pas d'exposition	1	0,2 (0,1-2,4)
	< 5 ans	3	0,6 (0,1-3,1)
5-25 ans	2	0,6 (0,1-3,8)	
≥ 25 ans	4	1,1 (0,2-4,8)	
Anttila <i>et al.</i> , 1995	Travailleurs (Finlande) : biomonitoring <i>Cancers hépatiques primaires</i>		
	Période depuis la 1 <sup>ère</sup> mesure	5	2,27 (0,74-5,29)
	0-9 ans	0	- (0,0-6,59)
	10-19 ans	2	1,74 (0,21-6,29)
	≥ 20 ans	3	<b>6,07 (1,25-17,7)</b>
	<u>Niveau urinaire moyen de TCA</u>		
	< 100 µmol/L	2	1,64 (0,20-5,92)
	≥ 100 µmol/L	2	2,74 (0,33-9,88)
<i>Cancer hépatique et des voies biliaires</i>			

	Période depuis la 1 <sup>ère</sup> mesure	9	1,89 (0,86-3,59)
Axelson <i>et al.</i> , 1994	Travailleurs mâles (Suède) : biomonitoring <i>Cancers hépatiques primaires</i>	4	1,41 (0,38-3)
<b>Étude de cohorte – Mortalité</b>			
Clapp et Hoffman, 2008	Travailleurs (entreprise informatique) (New-York, USA) <i>Cancer hépatique et des voies biliaires</i>	1	NR
Radican <i>et al.</i> , 2008	Travailleurs (aéronautique) (Utah, USA) <i>Cancer hépatique et des voies biliaires</i>		
	Subcohorte expo TCE	31	1,12 (0,57-2,19)
	<u>Hommes – expo cumulée</u>	28	1,36 (0,59-3,11)
	<5 ppm-an	10	1,17 (0,45-3,09)
	5-25 ppm-an	6	1,16 (0,39-3,46)
	>25 ppm-an	12	1,72 (0,68-4,38)
	<u>Femmes – expo cumulée</u>	3	0,74 (0,18-2,97)
	<5 ppm-an	1	0,69 (0,08-5,74)
	5-25 ppm-an	0	
	>25 ppm-an	2	0,98 (0,2-4,9)
	<i>Cancer hépatique primaire</i>		
	Subcohorte expo TCE	8	1,25 (0,31-4,97)
	<u>Hommes – expo cumulée</u>	8	2,72 (0,34-21,88)
	<5 ppm-an	4	3,28 (0,37-29,45)
	5-25 ppm-an	0	
	>25 ppm-an	4	4,05 (0,45-36,41)
Boice <i>et al.</i> , 2006 Zhao <i>et al.</i> , 2005	Travailleurs (aéronautique) (Rocketdyne) <i>Cancer hépatique et des voies biliaires</i> Exposition TCE	4	1,28 (0,35-3,27)
Chang <i>et al.</i> , 2003	Travailleurs (électronique) (Taiwan)		
	<u>Hommes</u> <u>Femmes</u>	0 0	0,00 (NA) 0,00 (NA)
Boice <i>et al.</i> , 1999	Travailleurs (fabrication aéronautique) (Californie, USA) <i>Cancer hépatique et des voies biliaires</i>		
	Travailleurs exposés employés depuis au moins 1 an depuis 1960 (exposition fréquente) <u>Durée potentielle d'exposition</u>	4	0,54 (0,15-1,38)
	< 1 ans	4	0,53 (0,18-1,60)
	1-4 ans	3	0,52 (0,15-1,79)
	≥ 5 ans	6	0,94 (0,36-2,46)
Ritz, 1999	Travailleurs mâles blancs (uranium) (USA) <i>Cancer hépatique et des voies biliaires</i>		
	TCE, fluides de coupe ou kérosène <u>TCE, faible exposition</u>	8	1,66 (0,71-3,26)
	> 2 ans, pas latence	3	0,93 (0,19-4,53)
	> 2 ans, 15 ans de latence	3	1,16 (0,24-5,60)
	> 5 ans, pas latence	3	1,90 (0,35-10,3)
	> 5 ans, 15 ans de latence	3	2,86 (0,48-17,3)
	<u>TCE, exposition modérée</u>		
	> 2 ans, pas latence	1	4,97 (0,48-51,1)
	> 2 ans, 15 ans de latence	1	5,53 (0,54-56,9)
	> 5 ans, pas latence	1	8,82 (0,79-98,6)
	> 5 ans, 15 ans de latence	1	<b>12,1 (1,03-144)</b>
Blair <i>et al.</i> 1998 Stewart <i>et al.</i> 1991	Travailleurs (aéronautique) (Utah, USA) <i>Cancer hépatique primaire</i> suite à une exposition <i>Cancer hépatique et des voies biliaires</i>		
	Exposition cumulée	4	1,7 (0,2-16,2)
	<u>Hommes</u>	15	1,3 (0,5-3,4)
	Pas exposition	3	0,5 (0,1-2,4)
	< 5 ans	6	1,1 (0,3-4,1)
	5-25 ans	3	0,9 (0,2-4,3)
	> 25 ans	3	0,7 (0,2-3,2)
	<u>Femmes</u>		
	Pas exposition	3	4,2 (0,7-25,0)
	< 5 ans	1	1,6 (0,2-18,2)
5-25 ans	0	-	
> 25 ans	2	2,3 (0,3-16,7)	

Morgan <i>et al.</i> , 1998 et 2000	Travailleurs (aéronautique) (Arizona) <i>Cancer hépatique et des voies biliaires</i>		
	Sub-cohorte exposée au TCE	6	0,98 (0,36-2,13)
	Faible exposition cumulée (< 50 ppm)	3	1,32 (0,27-3,85)
	Forte exposition cumulée (> 50 ppm)	3	0,78 (0,16-2,28)
	Pic : moyen/fort vs faible/pas exposition	3	0,98 (0,29-3,35)
	Exposition cumulée (faible)	3	2,12 (0,59-7,66)
	Exposition cumulée (forte)	3	1,19 (0,34-4,16)
Greenland <i>et al.</i> , 1994	Travailleurs mâles blancs (usine de transformateurs) <i>Cancer hépatique et des voies biliaires</i> toujours exposés	9	0,54 (0,11-2,63)
Costa <i>et al.</i> , 1989	Travailleurs (aéronautique) (Italie) <i>Cancer hépatique et des voies biliaires</i>	5	0,7 (0,23-1,64)
Garabrant <i>et al.</i> , 1988	Travailleurs (aéronautique) (San Diego), environ 37% des emplois sont exposés <i>Cancer hépatique et des voies biliaires</i>	8	0,94 (0,40-1,86)

NR : non rapporté

### Résultats des études cas témoins pour le cancer hépatique

L'association entre cancer du foie et exposition professionnelle au TCE a été étudiée dans l'étude cas-témoins de Novotna *et al.* (Prague, entre 1972 et 1974) (Novotna 1979). Aucune relation statistiquement significative n'a pu être identifiée. Les mêmes résultats ont été montrés par Paddle dans une étude cas-témoins sur des ouvriers d'une usine de production de TCE employés entre 1951 et 1976 (Paddle 1983). Cependant, les niveaux d'exposition n'étaient pas fiables et le nombre de sujet trop faible pour pouvoir affirmer l'absence d'association pour ces deux études.

## Annexe 2 : Partie A - Résultats des études épidémiologiques pour les cancers du rein

### Résultats des études de cohorte pour le cancer du rein (tiré de NRC, 2006 ; US EPA, 2009)

Référence	Population	Cas exposés	Risque relatif estimé (IC <sub>95%</sub> )
<b>Incidence</b>			
Sung <i>et al.</i> , 2008	Travailleurs (électronique), Taiwan Femmes	15	1,10 (0,62-1,82)
Chang <i>et al.</i> , 2005	Travailleurs (électronique), Taiwan Hommes	8	1,06 (0,45-2,08)
	Femmes	12	1,09 (0,56-1,91)
Zhao <i>et al.</i> , 2005	Travailleurs (aéronautique), Californie Score d'exposition cumulée (score d'exposition 0-3 x nombre d'années à ce poste)		
	Faible (0-3)	6	1
	Moyen (>3-12)	6	1,87 (0,56-6,20)
	Haut (>12)	4	<b>4,90 (1,23-19,6)</b>
	Exposition 20 ans – score d'exposition cumulée		
	Faible (0-3)	6	1
Raaschou-Nielsen <i>et al.</i> , 2003	Travailleurs, Danemark Hommes	93	1,2 (0,97-1,48)
	Femmes	10	1,2 (0,55-2,11)
	Durée d'exposition		
	Hommes, < 1 an	14	0,8 (0,50-1,4)
	1-4,9 ans	25	1,2 (0,8-1,7)
	≥ 5 ans	29	<b>1,6 (1,1-2,3)</b>
Hansen <i>et al.</i> , 2001	Femmes, < 1 an	2	1,1 (0,1-3,8)
	1-4,9 ans	3	1,2 (0,2-3,4)
	≥ 5 ans	3	1,5 (0,3-4,3)
	Travailleurs (biomonitoring TCA urinaire), Danemark Hommes	4	1,1 (0,3-2,8)
Blair <i>et al.</i> , 1998	Femmes	3	0,9 (0,2-2,6)
	Travailleurs (maintenance avion), Utah (USA) Total	1	2,4 (0,03-14)
	Hommes exposition cumulée	15	1,6 (0,5-5,1)
	Pas exposition	9	1,6 (0,5-5,4)
	< 5 ppm-an	9	1,4 (0,4-4,7)
	5-25 ppm-an	5	1,3 (0,3-4,7)
	>25 ppm-an	2	0,4 (0,1-2,3)
	Faible exposition intermittente	2	2,1 (0,6-7,5)
	Faible exposition continue	12	2,2 (0,6-8,1)
	Femmes, exposition cumulée		
Pas exposition		1,0	
< 5 ppm-an	0		
5-25 ppm-an	0		
>25 ppm-an	2	3,6 (0,5-25,6)	
Anttila <i>et al.</i> , 1995	Travailleurs (biomonitoring : TCA urinaire), Finlande Période entière depuis 1 <sup>ère</sup> mesure		
	0-9 ans	6	0,87 (0,32-1,89)
	10-19 ans	1	0,53 (0,01-2,95)
	> 20 ans	5	1,39 (0,45-3,24)
Henschler <i>et al.</i> , 1995	Travailleurs mâles (cardboard manufacturers) employés ≥ 1 an, Allemagne	0	- (0,00-2,48)
5	<b>7,97 (2,59-8,59)</b>		
Axelson <i>et al.</i> , 1994	Travailleurs mâles (biomonitoring : TCA urinaire), Suède	6	1,16 (0,42-2,52)
Sinks <i>et al.</i> , 1992	Travailleurs (usines de cartons), USA SIR	6	<b>3,7 (1,4-8,1)</b>
<b>Mortalité</b>			

Clap et Hoffman, 2008	Travailleurs mâles (entreprise informatique) (New-York, USA)	4	1,64 (0,45-4,21)
Radican <i>et al.</i> , 2008	Travailleurs (aéronautique), Utah (USA)	18	1,18 (0,47-2,94)
	Subcohorte exposée au TCE	16	1,24 (0,41-3,71)
	<u>Hommes – expo cumulée</u>	10	1,87 (0,59-5,97)
	<5 ppm-an	1	3,31 (0,03-2,75)
	5-25 ppm-an	5	1,16 (0,31-4,32)
	>25 ppm-an	2	0,93 (0,15-5,76)
	<u>Femmes – expo cumulée</u>	0	
<5 ppm-an	1	2,86 (0,27-29,85)	
5-25 ppm-an	1	0,97 (0,1-9,5)	
>25 ppm-an			
Boice <i>et al.</i> , 2006	Travailleurs (aéronautique), Californie	7	2,22 (0,89-4,57)
Zhao <i>et al.</i> , 2005	Travailleurs (aéronautique), Californie		
	<u>Score d'exposition cumulée (score d'exposition 0-3 x nombre d'années à ce poste)</u>		
	Faible (0-3)	7	1
	Moyen (>3-15)	7	1,43 (0,49-4,16)
	Haut (>15)	3	2,03 (0,50-8,32)
	<u>Exposition 20 ans – score d'exposition cumulée</u>		
	Faible (0-3)	10	1,00
Moyen (>3-12)	6	1,69 (0,29-9,70)	
Haut (>12)	1	1,82 (0,09-38,6)	
Chang et al. 2003	Travailleurs (électronique) (Taiwan) (Cancer rein et autres organes urinaires)		
	Hommes	0	0 (0,00-2,82)
	Femmes	3	1,18 (0,24-3,44)
	Durée d'emploi hommes et femmes		
	< 1 an	1	0,62 (0,02-3,46)
1-5 ans	2	3,08 (0,37-11,11)	
Boice <i>et al.</i> , 1999	Travailleurs (fabrication aéronautique) (Californie, USA)		
	Travailleurs de l'usine		
	Exposition de « routine »	75	0,86
	<u>Durée d'exposition au TCE</u>	7	0,99 (0,40-2,04)
	0		
	< 1 ans	22	1
	1-4 ans	6	0,97 (0,37-2,50)
≥ 5 ans	1	0,19 (0,02-1,42)	
	4	0,69 (0,32-2,12)	
Ritz, 1999	Travailleurs mâles (uranium), USA : mortalité		
	Cohorte totale	8	1,17 (0,50-2,31)
	Vessie et reins combiné, nombre d'année d'exposition au :		
	- niveau 1 de TCE		
	< 2 ans		
	2-10 ans	6	1
	≥ 10 ans	5	1,94 (0,59-6,44)
	- niveau 2 de TCE	2	0,76 (0,14-400)
	< 2 ans		
	2-10 ans	13	1
≥ 10 ans	0	0	
	0	0	
Blair <i>et al.</i> , 1998	Travailleurs (maintenance avion), Utah (USA)		
	<u>Hommes, exposition cumulée</u>		
	Pas d'exposition	10	2,25 (0,7-8,9)
	< 5 ans	8	2,0 (0,5-7,6)
	5-25 ans	1	0,4 (0,3-5,7)
	> 25 ans	4	1,2 (0,3-5,7)
	Pics fréquents	5	1,4 (0,3-5,7)
	<u>Femmes, exposition cumulée</u>		
< 5 ans	0		
5-25 ans	1	9,8 (0,6-157)	
> 25 ans	1	3,5 (0,2-56,4)	
Morgan <i>et al.</i> , 1998	Travailleurs (aéronautique) (Arizona)		
	Sub-cohorte exposée au TCE		
	Exposition	8	1,32 (0,57-2,60)
	Faible exposition	1	0,47 (0,01-2,62)
Forte exposition	7	1,78 (0,72-3,66)	

	Pic (référence : pas/faible exposition) Moyen/fort	8	1,89 (0,05-4,3)
	Exposition cumulée (faible)	1	0,31 (0,04-2,36)
	Exposition cumulée (forte)	7	1,59 (0,68-3,71)
Henschler <i>et al.</i> , 1995	Travailleurs mâles (cardboard manufacturers) employés depuis au moins 1 an, Allemagne	2	3,28 (0,40-11,84)
Greenland <i>et al.</i> , 1994	Travailleurs mâles blancs (usine de transformateurs), toujours exposés	12	0,99 (0,30-3,32)
Sinks <i>et al.</i> , 1992	Travailleurs (cardboard manufacturers), USA SMR	1	1,4 (0,0-7,7)
Costa <i>et al.</i> , 1989	Travailleurs (aéronautique et aérospatiale), Turin Italie	Non reporté	
Garabrant <i>et al.</i> , 1988	Travailleurs (maintenance avion), San Diego (USA), 37% des emplois exposés au TCE	12	0,93 (0,48-1,64)
Shindell et Ulrich, 1985	Hommes et femmes dans une usine utilisant le TCE comme dégraissant	Non reporté	

### Résultats des études cas-témoins pour le cancer du rein (tiré de NRC, 2006 ; US EPA, 2009)

Référence	Population	Cas exposés	Risque relatif estimé (IC <sub>95%</sub> )
Charbotel <i>et al.</i> , 2006, 2007, 2009	Population de la vallée de l'Arve, France	37	1,64 (0,95-2,84)
	Exposition au TCE	16	1,88 (0,89-3,98)
	Exposition au TCE (haute confiance dans exposition)	49	1,00
	Exposition cumulée - Non exposé		
	- Faible	12	1,62 (0,75-3,47)
	- Moyen	9	1,15 (0,47-2,77)
	- Fort	16	<b>2,16 (1,02-4,60)</b>
	Exposition cumulée + pic -Non exposé	49	1,00
	- Faible/moyen, sans pic	18	1,35 (0,69-2,63)
	- Faible/moyen, avec pic	3	1,61 (0,36-7,30)
	- Fort, sans pic	8	1,76 (0,65-4,73)
	- Fort, avec pic	8	<b>2,73 (1,06-7,07)</b>
	Exposition cumulée, 10 ans de latence		
	Non exposé	49	1,00
	Faible/moyen, sans pic	19	1,44 (0,69-2,80)
	Faible/moyen, avec pic	3	1,38 (0,32-6,02)
	Fort, sans pic	7	1,50 (0,53-4,21)
Fort, avec pic	8	<b>3,15 (1,19-8,38)</b>	
Exposition au TCE moyennée sur le temps			
Non exposé	46	1,00	
TCE sans fluides de coupe	15	1,62 (0,76-3,44)	
Fluides de coupe sans TCE	3	2,39 (0,52-11,03)	
< 50 ppm TCE+ Fluides de coupe	12	1,14 (0,49-2,66)	
>50 ppm TCE + Fluides de coupe	10	<b>2,70 (1,02-7,17)</b>	
Brüning <i>et al.</i> , 2003	Population d'Arnberg, Allemagne	25	<b>2,47 (1,36-4,49)</b>
	Exposition au TCE auto-évaluée	109	1,00
	Durée exposition au TCE (auto-évaluation) - 0		
	- < 10 ans	11	<b>3,78 (1,54-9,28)</b>
	- 10-20 ans	7	1,80 (0,67-4,79)
- >20 ans	8	2,69 (0,84-8,66)	
Pesch <i>et al.</i> , 2000	Population de 5 régions allemandes		
	Exposition au TCE (matrice emploi-exposition)		
	Hommes – moyen	68	<b>1,3 (1,0-1,8)</b>
	- Haut	59	1,1 (0,8-1,5)
	- Très important	22	1,3 (0,8-2,1)
	Femmes – moyen	11	1,3 (0,7-2,6)
- Haut	7	0,8 (0,4-1,9)	
- Très important	5	1,8 (0,6-5,0)	
Dosemeci <i>et al.</i> , 1999	Population du Minnesota, cancer rein, matrice emploi-exposition		
	Hommes	33	1,04 (0,6-1,7)
	Femmes	22	<b>1,96 (1,0-4,0)</b>

	<u>Hommes+Femmes</u>	55	1,3 (0,9-1,9)
Vamvakas <i>et al.</i> , 1998	Population d'Arnsberg, Allemagne Exposition au TCE auto-évaluée	19	<b>10,80 (3,36-34,75)</b>
Siemietycki <i>et al.</i> , 1991	Population de Montréal (homme, cancer du rein), exposition évaluée par des experts selon la description de postes		
Parent <i>et al.</i> , 2000	Exposition au TCE	4	0,8 (0,4-2,0)
	Exposition importante au TCE	2	0,8 (0,2-2,6)

### Annexe 3 : Partie A - Limites des études épidémiologiques court terme observant des effets neurotoxiques

Les études contrôlées réalisées chez un seul individu n'ont pas été rapportées dans le tableau.

Référence	Limites
Buxton et Hayward, 1967	Étude ancienne Étude de 4 cas concernant des travailleurs fortement exposés au TCE suite à un accident industriel. Pas de témoins. Pas d'analyse statistique des résultats présentés.
Gamberale <i>et al.</i> , 1976	Étude ancienne Étude contrôlée chez 15 étudiants masculins (15 témoins)
Konietzko <i>et al.</i> , 1975	Étude ancienne Étude contrôlée chez 20 sujets masculins Pas de témoins 1 dose testée Pas de résultats significatifs
Kylin <i>et al.</i> , 1967	Étude ancienne Étude contrôlée chez 12 sujets (7 sujets testés 5 jours avant l'exposition au TCE) 1 dose testée Pas d'analyse statistique des résultats présentés.
Salvini, 1971	Étude ancienne Étude contrôlée chez 6 étudiants masculins (sujets testés avant exposition pour établir une référence) 1 dose testée
Stewart <i>et al.</i> , 1970	Étude ancienne Étude contrôlée chez 6 étudiants masculins (sujets testés avant exposition pour établir une référence) 1 dose testée pendant 1 et 3,5 heures 1 dose testée pendant 4 heures Étude statistique descriptive
Vernon et Ferguson, 1969	Étude ancienne Étude contrôlée chez 8 sujets masculins (groupe témoins)
Windemuller et Ettema, 1978	Étude ancienne Étude contrôlée chez 6 sujets masculins (groupe témoins) 1 dose testée Pas de résultats significatifs pour une exposition au TCE seul
Nomiyama et Nomiyama, 1977	Étude ancienne Étude contrôlée chez 12 étudiants (pas d'indication de groupe témoins)
Ettema et Zielhuis, 1975	Étude ancienne Étude contrôlée chez 15/16 sujets selon les conditions d'exposition Pas de résultats significatifs
Ertle <i>et al.</i> , 1972	Étude ancienne Étude contrôlée chez 5/6 sujets selon les conditions d'exposition Pas de groupe témoins Difficulté d'interprétations des résultats

## Annexe 4 : Partie A - Hypothèse d'un mécanisme d'action pour les tumeurs testiculaires

Peu de données sont disponibles à ce jour sur le mécanisme d'action des tumeurs testiculaires mais il est suggéré un mécanisme de perturbation hormonale chez les rats mâles. Kumar *et al.* (2000) ont montré une diminution significative des concentrations de testostérone, de *17- $\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase*, de G6PDH, de cholestérol total et d'acide ascorbique dans les testicules suite à une exposition à 376 ppm par voie inhalée (12-24 semaines). En 2001, les mêmes auteurs ont observé une diminution de succinate de hydrogénase dans les testicules de rats traités. Ainsi, ces études montrent une modification de marqueurs de perturbation de la synthèse de testostérone. Kumar *et al.* (2001) ont également mis en évidence des preuves d'atrophie testiculaire. Enfin, plusieurs études *in vitro* et *in vivo* montrent une altération de la spermatogénèse et/ou de la fonction spermatique ce qui pourrait être cohérent avec l'altération de la testostérone (US EPA, 2010).

Les tumeurs de cellules de Leydig pourraient être induites chimiquement par une altération au niveau des hormones stéroïdes : antagonisme des récepteurs aux œstrogènes, GnRH ou dopamine et inhibition de 5-alpha-réductase, testostérone ou aromatasase (Cook, 1999 cité dans US EPA, 2010). Il serait également possible que l'axe hypothalamus – glande pituitaire – testicules (axe HPT) soit modifié (diminution testostérone ou estradiol et augmentation LH).

L'US EPA indique qu'il y aurait des preuves montrant que l'homme est moins sensible que le rat pour l'effet sur la LH mais il existerait un risque potentiel que les effets dont le mécanisme d'action passe par l'axe HPT soient observés chez l'homme car la régulation de cet axe est similaire entre le rat et l'homme (US EPA, 2010).

## Annexe 5 : Partie A - Revue des coefficients de perméabilité

reported data															
Sp	Loc	Cell	L ( $\mu\text{m}$ )	A ( $\text{cm}^2$ )	V Vehicle (ml)	C (mg/ml)	n	T <sub>Exp</sub> (h)	T <sub>Obs</sub> (h)	T <sub>Lag</sub> (h)	Abs (%)	K <sub>p</sub> ( $10^{-4}$ cm/h)	Flux	Reference	
<b>In vitro</b>															
Hum	Ab	Fl	200-400	0.2	Inf H2O	32-82 $\mu\text{g/l}$	23	6	6			1200	0.0038-0.0098	Nakai et al. (1999)	
Hum	Ab	Fl	200-400	0.2	Inf H2O	34-79 $\mu\text{g/l}$	17	6	6			1100	0.0037-0.0087	Nakai et al. (1999)	
Hum	Br	Fl	Full	0.79	H2O	7.3 ng/ml (5ppb)	105	0-1	0-1			2800	0.002	Bogen et al. (1998)	
Rat	Fk	St	Full	0.79	0.005	Neat		5	10	10	1.3	0.082	12	McCormick et al. (1991)	
Rat	Fk	St	Full	0.79	0.005	Neat		5	6	10	1.1	0.12	17	McCormick et al. (1991)	
Rat	Fk	St	Full	0.79	0.005	Neat		5	4	10	1	0.16	23	McCormick et al. (1991)	
Rat	Fk	St	Full	0.79	0.005	Neat		5	3	10	0.9	0.19	28	McCormick et al. (1991)	
Rat	Fk	St	Full	0.79	0.005	Neat		5	2	10	0.7	0.22	32	McCormick et al. (1991)	
Rat	Fk	St	Full	0.79	0.005	Neat		5	1	10	0.5	0.32	46	McCormick et al. (1991)	
Rat	Fk	St	Full	0.79	0.005	Neat		5	0.5	10	0.3	0.38	55	McCormick et al. (1991)	
Rat	Fk	St	Full	0.79	0.005	Neat		5	10	10	2.5	0.16	23	McCormick et al. (1991)	
Rat	Fk	St	Full	0.79	0.005	Neat		5	6	10	2.2	0.23	34	McCormick et al. (1991)	
Rat	Fk	St	Full	0.79	0.005	Neat		5	4	10	1.9	0.3	44	McCormick et al. (1991)	
Rat	Fk	St	Full	0.79	0.005	Neat		5	3	10	1.7	0.36	52	McCormick et al. (1991)	
Rat	Fk	St	Full	0.79	0.005	Neat		5	2	10	1.4	0.45	65	McCormick et al. (1991)	
Rat	Fk	St	Full	0.79	0.005	Neat		5	1	10	1	0.63	92	McCormick et al. (1991)	
Rat	Fk	St	Full	0.79	0.005	Neat		5	0.5	10	0.5	0.63	92	McCormick et al. (1991)	
Rat	Ab	St	Full	2.6	0.5	Neat		27	1-5	1-5	1.1	0.46	68	Tsuruta (1978)	
<b>In vivo</b>															
HGP	WB			-300	Inf H2O	28-160 ng/ml (19-110 ppb)	5	1.2	2-4w			2300	0.0064-0.037	Bogen et al. (1992)	
HGP	WB			-300	Inf H2O	0.15 (100000 ppb)	5	1.2	2-4w			2100		32 Bogen et al. (1992)	
Hum	Arm/Ha			1000	Vap	1.3 mmol/L	5	0.33	6			490	8.4	Kezic et al. (2000)	
Hum	Arm			50	80 H2O	1	3	2	2	0.3	3 mg	190	19	Poet et al. (2000)	
Hum	Ha			510	4000 H2O	1	3	2	2	0.3	40 mg	150	15	Poet et al. (2000)	
Mou	Ab			2.9	0.5	Neat	21	0.083-0.25			91-340 $\mu\text{g}$	3.2	470	Tsuruta (1978)	

**Assessment**

A wide range of K<sub>p</sub> values are reported, depending on vehicle and species.

The preferred study is that of Tsuruta (1978), using mouse skin in vivo with neat trichloroethylene.

The calculated K<sub>p</sub> value of  $3 \cdot 10^{-4}$  cm/h, suggests "moderate" permeability.

## Annexe 6 : Partie B - Support technique : présentation détaillée des méthodes de mesure dans l'air des lieux de travail

### Annexe 6B.1 : Méthode 1 : Prélèvement par pompage sur tube de charbon actif – désorption CS<sub>2</sub> – analyse par GC/FID

METHODE 1		Prélèvement par pompage sur tube de charbon actif – désorption CS <sub>2</sub> – analyse par GC/FID	
<p><i>INRS Metropol 029 : 2009, AFNOR NF X 43-267 : 2004, NIOSH 1022 : 1994, OSHA 1001: 1994, MTA/MA 013/R87 : 1987, MTA/MA 045/A00 : 2000, MDHS 96 : 2000, NF ISO 16200-1 : 2001, BGIA 6600 : 2000, BGI 505-65 : 2005</i></p>			
DESCRIPTION			
Paramètres		Données générales	Détails particuliers <sup>(1)</sup>
Gaz/vapeur – Aérosol - Mixte		Vapeur	-
Prélèvement	Actif / passif	Actif	-
	Système de prélèvement	Tube contenant deux plages de charbon actif INRS Metropol 029 : 100/50 mg (TCAN) ou 900/300 mg (TCA) NIOSH 1022, OSHA 1001, MTA/MA 013/R87, MTA/MA 045/A00, MDHS 96, NF ISO 16200-1, NF X 43-267 : 100/50 mg (TCAN) BGIA 6600 : type B BGI 505-65 : 300/800 mg (type B –Dräger)	
	Débit	INRS Metropol 029 : TCAN : 0,05 à 0,1 L.min <sup>-1</sup> , TCA : 0,2 à 1 L.min <sup>-1</sup> NIOSH 1022 : TCAN : 0,01 à 0,2 L.min <sup>-1</sup> OSHA 1001 : 0,05 L.min <sup>-1</sup> MTA/MA 013/R87 et NF ISO 16200-1 : 0,2 L.min <sup>-1</sup> MTA/MA 045/A00 : < 0,3 L.min <sup>-1</sup> MDHS 96 : 0,02 à 0,2 L.min <sup>-1</sup> BGIA 6600 : 4 à 20 L.h <sup>-1</sup> BGI 505-65 : 80 mL.min <sup>-1</sup>	
	Volume	INRS Metropol 029 : TCAN : 12 à 30 L, TCA : 30 NIOSH 1022 : 1 à 30 L MTA/MA 013/R87 : 5 L OSHA 1001 : 12 L NF ISO 16200-1 : 10 L BGIA 6600 : 32 à 40 L BGI 505-65 : 10 L	
	Durée	OSHA 1001 : 5 à 240 min BGIA 6600 : 2h à 8h MTA/MA 013/R87 : 25 min	

<b>METHODE 1</b>		<b>Prélèvement par pompage sur tube de charbon actif – désorption CS<sub>2</sub> – analyse par GC/FID</b> <i>INRS Metropol 029 : 2009, AFNOR NF X 43-267 : 2004, NIOSH 1022 : 1994, OSHA 1001: 1994, MTA/MA 013/R87 : 1987, MTA/MA 045/A00 : 2000, MDHS 96 : 2000, NF ISO 16200-1 : 2001, BGIA 6600 : 2000, BGI 505-65 : 2005</i>	
DESCRIPTION			
Paramètres		Données générales	Détails particuliers <sup>(1)</sup>
<b>Analyse</b>	<b>Préparation échantillon</b>	INRS Metropol 029 : TCAN : 1 à 5 mL de CS <sub>2</sub> , TCA : 5 à 10 mL de CS <sub>2</sub> ; Désorption pendant 30 min ou 5 minutes aux ultrasons (sans chauffage) NIOSH 1022, OSHA 1001, NF ISO 16200-1 ; NF X 43-267 : Désorption avec 1 mL de CS <sub>2</sub> , pendant 30 min MTA/MA 013/R87 et MTA/MA 045/A00 : 1mL de CS <sub>2</sub> BGIA 6600 : Désorption avec 10 mL de CS <sub>2</sub> , pendant 2 h BGI 505-65 : Désorption avec 5 mL de CS <sub>2</sub> , pendant 30 min	
	<b>Technique d'analyse</b>	INRS Metropol 029, NIOSH 1022, OSHA 1001 et MTA/MA 013/R87, BGIA 6600, BGI 505-65 : GC/FID MDHS 96, NF ISO 16200-1 : GC/FID ou GC/MS	
	<b>Paramètres analytiques</b>	INRS Metropol 029 : colonne capillaire semi-polaire (Supelcowax 10). Etalonnage externe NIOSH 1022 : colonne inox, 100/200 mesh. Etalonnage avec solution de trichloroéthylène dans du CS <sub>2</sub> avec comme étalon interne le n-octane OSHA 1001 : colonne capillaire MTA/MA 013/R87 et MTA/MA 045/A00 : étalonnage interne. colonne capillaire  MDHS 96 et NF ISO 16200-1: colonne capillaire silice BGIA 6600 : 2 colonnes à polarité différente et étalonnage interne BGI 505-65 : colonne capillaire et étalonnage externe	

<sup>(1)</sup> Préciser ici les éventuelles différences entre les protocoles mettant en œuvre la méthode étudiée

METHODE 1	<b>Prélèvement par pompage sur tube de charbon actif – désorption CS<sub>2</sub> – analyse par GC/FID</b> <i>INRS Metropol 029 : 2009, AFNOR NF X 43-267 : 2004, NIOSH 1022 : 1994, OSHA 1001 : 1994, MTA/MA 013/R87 : 1987, MTA/MA 045/A00 : 2000, MDHS 96 : 2000, NF ISO 16200-1 : 2001, BGIA 6600 : 2000, BGI 505-65 : 2005</i>	
DONNES DE VALIDATION		
Paramètres	Données générales	Détails particuliers <sup>(1)</sup>
<b>Domaine de validation</b>	NIOSH 1022 : applicable entre 150 et 4700 mg.m <sup>-3</sup> pour un volume d'air prélevé de 3,4 L, mais validé entre 477 et 2025 mg.m <sup>-3</sup> pour un volume d'air prélevé de 3,4 L OSHA 1001 : de 537 à 1612 mg.m <sup>-3</sup> MTA/MA 013/R87 : de 25 à 900 mg.m <sup>-3</sup> pour 5 L d'air prélevés MTA/MA 045/A00 : 3 à 3600 mg.m <sup>-3</sup> MDHS96 : de 1 à 1000 mg.m <sup>-3</sup> pour 10 L d'air prélevés (domaine de validation du trichloroéthylène non précisé) NF ISO 16200-1 : de 1 à 1000 mg.m <sup>-3</sup> pour 10 L d'air prélevés (domaine de validation du trichloroéthylène non précisé) Metropol 029 : de 40,5 à 810 mg.m <sup>-3</sup> pour 30L d'air prélevés BGIA 6600 : de 5 à 1080 mg.m <sup>-3</sup> pour 40L d'air prélevés	
<b>Coefficient de désorption / Efficacité de désorption</b>	INRS Metropol 029 : moyenne de 99,4% (dopage entre 1,215 et 24,30 mg) NIOSH 1022 : moyenne de 96,4% (dopage entre 1,6 et 6,4 mg par échantillon) OSHA 1001 : moyenne de 99,1% (dopage entre 0,96 et 12870 µg par échantillon soit entre 0,08 et 1073 mg.m <sup>-3</sup> ) MTA/MA 013/R87 et MTA/MA 045/A00 : 98,7 % (dopage à des concentrations équivalentes à la plage 40 à 948 mg.m <sup>-3</sup> ) MDHS 96, NF X 43-267 et NF ISO 16200-1 : doit être > à 75%	
<b>Taux de récupération</b>	INRS Metropol 029 : moyenne de 97,9% (dopage entre 1,215 et 24,30 mg) (essai sur 8 jours à T° ambiante) NIOSH 1022 : de 92 à 94% *OSHA 1001 : > 98,5% (après 17 jours de conservation) BGIA 6600 : moyenne de 97% BGI 505-65 : de 96 à 103 % (dopage entre 16,1 et 322 mg.m <sup>-3</sup> )	* Les taux de récupération sont calculés sur plusieurs jours : Conservation à T° ambiante (%): 99,7 (J0) ; 100 (J1) ; 99,3 (J6) ; 99,3 (J10) ; 98,8 (J13) ; 98,7 (J15) ; 98,5 (J17) Réfrigération (0°C) (%) : 99,7 (J0) ; 100% (J1) ; 100,2 % (J6) ; 99,5 (J10) ; 99,5 (J13) ; 99,1 (J15) ; 99,4 (J17)
<b>Données de validation expérimentale du débit d'échantillonnage</b>	NA	-
<b>Capacité / Volume de claquage</b>	NIOSH 1022 : 18,5 L (prélèvement sous atmosphère contrôlée à 0,187 L.min <sup>-1</sup> pendant 99 min, concentration de trichloroéthylène: 2266 mg.m <sup>-3</sup> )	

<b>DONNES DE VALIDATION</b>		
Paramètres	Données générales	Détails particuliers <sup>(1)</sup>
<b>METHODE 1</b>	<p style="text-align: center;"><b>Prélèvement par pompage sur tube de charbon actif – désorption CS<sub>2</sub> – analyse par GC/FID</b></p> <p style="text-align: center;"><i>INRS Metropol 029 : 2009, AFNOR NF X 43-267 : 2004, NIOSH 1022 : 1994, OSHA 1001 : 1994, MTA/MA 013/R87 : 1987, MTA/MA 045/A00 : 2000, MDHS 96 : 2000, NF ISO 16200-1 : 2001, BGIA 6600 : 2000, BGI 505-65 : 2005</i></p>	
	<p>OSHA 1001 : 23,3 L (prélèvement sous atmosphère contrôlée à 0,05 L.min<sup>-1</sup> pendant 7,8h, concentration de trichloroéthylène: 1031 mg.m<sup>-3</sup>)</p> <p>BGI 505-65 : 40L (dopage entre 16,1 et 322 mg.m<sup>-3</sup> et 70% d'humidité)</p> <p>MTA/MA 013/R87 et MTA/MA 045/A00 : études en atmosphère contrôlée, prélèvement à 0,2 L.min<sup>-1</sup> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Concentration en trichloroéthylène = 531 mg.m<sup>-3</sup>, HR = 90%, à température ambiante, Vc = 16L (ce qui correspond à 8,5 mg)</li> <li>• Concentration en trichloroéthylène = 545 mg.m<sup>-3</sup>, HR = 40%, Vc &gt; 60L (ce qui correspond à une quantité supérieure à 32,7 mg)</li> </ul> <p>D'autres études menées en atmosphère contrôlée contenant des concentrations élevées de trichloroéthylène en mélange avec du trichloréthane et du tétrachloroéthylène sont également décrites</p>	
<b>Linéarité de réponse du détecteur (instrument d'analyse)</b>	INRS Metropol 029 : de 1,22 à 24,3 mg de trichloroéthylène pour 30 L	-
<b>Essais de conservation et de stockage avant analyse</b>	<p>INRS Metropol 029 : stockage de tubes dopés avec des quantités de trichloroéthylène correspondant à des concentrations de 40,5 à 810 mg.m<sup>-3</sup> (pour 30L d'air prélevé) pendant 8 jours à température ambiante : taux de récupération 97,9% (écart-type 2,6)</p> <p>OSHA 1001 : échantillons stables 17 jours à T ambiante (stockage de tubes prélevés en atmosphère contrôlée (prélèvement à 0,05L.min<sup>-1</sup> pendant 240 min, RH = 80%, T = 22,2°C, P = 655 mmHg, 537 mg.m<sup>-3</sup> de trichloroéthylène réalisé sur 17 jours à température ambiante et à 0°C. Taux de récupération &gt;98,5°C)</p> <p>MTA/MA 013/R87 : échantillons stables 15 jours stockés à 0°C (échantillons prélevés en atmosphère contrôlée (concentration en trichloroéthylène 557,86 mg.m<sup>-3</sup>, tétrachloroéthylène 678,11 mg.m<sup>-3</sup> et 1,1,1,-trichloroéthane 3968,94 mg.m<sup>-3</sup>, HR = 90%) : taux de récupération &gt; 95% (après 21 jours le taux de récupération est de 91,7%).</p> <p>MTA/MA 045/A00 : les échantillons doivent être analysés dans les 7 jours suivant le prélèvement (pas d'information supplémentaire)</p> <p>NF ISO 16200-1 : stockage réfrigéré et analyse dans les 8 jours</p>	
<b>Conditions environnementales</b>	<p>OSHA 1001 : la présence d'autres composés, l'humidité n'ont pas d'influence significative (études réalisées en atmosphère contrôlée :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- prélèvement pendant 240 min, HR = 59%, T = 24°C, P = 659 mmHg, atmosphère constituée de 100 ppm trichloroéthylène, 70ppm</li> </ul>	-

<b>METHODE 1</b>	<b>Prélèvement par pompage sur tube de charbon actif – désorption CS<sub>2</sub> – analyse par GC/FID</b> <i>INRS Metropol 029 : 2009, AFNOR NF X 43-267 : 2004, NIOSH 1022 : 1994, OSHA 1001 : 1994, MTA/MA 013/R87 : 1987, MTA/MA 045/A00 : 2000, MDHS 96 : 2000, NF ISO 16200-1 : 2001, BGIA 6600 : 2000, BGI 505-65 : 2005</i>	
<b>DONNES DE VALIDATION</b>		
<b>Paramètres</b>	<b>Données générales</b>	<b>Détails particuliers <sup>(1)</sup></b>
	<p>d'isopropanol, 71 ppm de MEC, 26 ppm d'acétate de butyle, 17ppm de dioxane, et 16 ppm d'acétate d'amyle. Pas d'influence des interférents.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- prélèvement pendant 240 min, HR = 3%, T = 26°C, P = 650 mmHg, atmosphère constituée de 198 ppm de tétrachloroéthylène et de 199 ppm de trichloroéthylène, Pas d'influence sur les résultats</li> <li>- prélèvement pendant 240 min, HR = 67%, T = 26°C, P = 649 mmHg, atmosphère constituée de 9 ppm de tétrachloroéthylène et de 10,7 ppm de trichloroéthylène, Pas d'influence sur les résultats</li> </ul> <p>NF ISO 16200-1 : Interférence possible de l'humidité</p>	
<b>Sélectivité</b>	Aucun interférent identifié. La sélectivité est assurée par les conditions de séparation chromatographiques	-
<b>Spéciation</b>	Oui	-

<sup>(1)</sup> Préciser ici les éventuelles différences entre les protocoles mettant en œuvre la méthode étudiée

<b>METHODE 1</b>		<b>Prélèvement par pompage sur tube de charbon actif – désorption CS<sub>2</sub> – analyse par GC/FID</b>	
<i>INRS Metropol 029 : 2009, AFNOR NF X 43-267 : 2004, NIOSH 1022 : 1994, OSHA 1001: 1994, MTA/MA 013/R87 : 1987, MTA/MA 045/A00 : 2000, MDHS 96 : 2000, NF ISO 16200-1 : 2001, BGIA 6600 : 2000, BGI 505-65 : 2005</i>			
<b>CARACTERISTIQUES</b>			
<b>Paramètres</b>		<b>Données générales</b>	<b>Détails particuliers <sup>(1)</sup></b>
<b>Conditions de détermination de VLEP-8h</b>	<b>Estimation de l'incertitude élargie</b>	NIOSH 1022 : justesse ± 19,78% - biais : -7,19% pour la plage étudiée de 477 à 2025 mg.m <sup>-3</sup> (volume prélevé : 3,4 L) OSHA 1001 : justesse ± 9,9% - erreur : 5,1 % NF ISO 16200-1 : incertitude globale < 30% NF X 43-267 : incertitude globale < 20% BGIA 6600 : coefficient de variation :2,9%, incertitude globale et élargie < 20% MTA/MA 013/R87 et MTA/MA 045/A00 : écart-type relatif de répétabilité : 7 à 13%, et de reproductibilité : 13 à 21% sur la plage 28 à 523 mg.m <sup>-3</sup>	BGIA 6600 : incertitude globale et élargie établie selon la norme EN 482 pour 3 concentrations (10,26 et 1047 mg.m <sup>-3</sup> ): • incertitude globale : 8,4, 18 et 12,6 % • incertitude élargie : 12,4, 18,7 et 14,7%
	<b>Limite de détection</b>	INRS Metropol 029 : 0,58 ng injecté soit 0,19 mg.m <sup>-3</sup> pour 30 L d'air prélevé NIOSH 1022 : 0,010 mg (soit 2,9 mg.m <sup>-3</sup> en considérant 3,4 L d'air prélevé) OSHA 1001 : 0,00024 mg soit 20 µg.m <sup>-3</sup> BGIA 6600 : 0,5 mg.m <sup>-3</sup> pour 40 L d'air prélevé	
	<b>Limite de quantification</b>	OSHA 1001 : 0,81 µg soit 0,07 mg.m <sup>-3</sup> (prélèvement de 240 min) BGIA 6600 : 5 mg.m <sup>-3</sup> pour 40 L d'air prélevé BGI 505-65 : 8 ng soit 4,2 mg.m <sup>-3</sup> (9,6 L, 5 mL de CS <sub>2</sub> et 1 µL injecté)	
<b>Conditions de détermination de VLCT-15min</b>	<b>Estimation de l'incertitude élargie</b>	OSHA 1001 : justesse ± 9,9% - erreur : 5%	-
	<b>Limite de détection</b>		
	<b>Limite de quantification</b>	OSHA 1001 : 0,81µg soit 1,1 mg.m <sup>-3</sup> (prélèvement de 15 min à 0,05L.min <sup>-1</sup> )	
<b>INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES</b>			
<b>Informations complémentaires</b>		NF X 43-267 : 2004, MDHS 96 : 2000, NF ISO 16200-1 : 2001 : protocoles destinés au prélèvement et dosage de la plupart des composés organiques volatils, et définissant des exigences générales à satisfaire pour valider la méthode de prélèvement et d'analyse.  Les protocoles MDHS 96 : 2000 et NF ISO 16200-1 renvoient au protocole NIOSH 1022 pour le prélèvement et l'analyse du trichloroéthylène	

<sup>(1)</sup> Préciser ici les éventuelles différences entre les protocoles mettant en œuvre la méthode étudiée

## Annexe 6B.2 : Méthode 2 : Prélèvement par diffusion passive sur badge ou tube – désorption solvant – analyse par GC/FID

METHODE 2		Prélèvement par diffusion passive sur badge ou tube – désorption solvant – analyse par GC/FID <i>INRS Metropol 029 : 2004 associée à INRS Metropol C : 2001, MDHS 88 : 1997, OSHA 1001: 1994</i>		
DESCRIPTION				
Paramètres		Données générales		Détails particuliers <sup>(1)</sup>
Gaz/vapeur – Aérosol - Mixte		Vapeur		-
Prélèvement	Actif / passif	passif		-
	Système de prélèvement	MDHS 88 : badge 3M 3500/20 , tube Dräger ORSA-5, badge SKC575-002 INRS Metropol 029 + C : badge Gabie contenant 550 mg de charbon actif OSHA 1001 : badge SKC575-002 contenant 500 mg de Anasorb® 747		-
	Débit	MDHS 88 : <ul style="list-style-type: none"> <li>• badge Dräger ORSA-5 : 6,56 mL.min<sup>-1</sup> (expérimental donnée fournisseur, niveau d'évaluation B)</li> <li>• 3M 3500/20 : 31,1 mL.min<sup>-1</sup> (expérimental donnée fournisseur, niveau d'évaluation B)</li> <li>• badge SKC575-002 : 14,9 mL.min<sup>-1</sup> (expérimental donnée fournisseur, niveau d'évaluation A)</li> </ul> Les données sur les débits d'échantillonnage sont les données fournies par les fabricants. INRS Metropol 029 + C : Badge Gabie : 37,7 mL.min <sup>-1</sup> (expérimental, niveau d'évaluation 1B de la norme En 838) OSHA 1001 : 14,24 mL.min <sup>-1</sup> (expérimental, déterminé pour une concentration de 1074 mg.m <sup>-3</sup> à 25°C et 10 <sup>5</sup> Pa)		-
	Volume	NA		-
	Durée	MDHS 88 : 30 min à 8h OSHA 1001 : de 5 à 240 min		-
	Analyse	Préparation échantillon	MDHS 88 : désorption solvant (généralement CS <sub>2</sub> , mais non précisé pour le trichloroéthylène) sous une atmosphère propre (hotte aspirante) : <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3M 3500/20 : 1,5 mL directement dans le badge, agitation pendant 30 min</li> <li>• badge Dräger ORSA-5 : 2 à 10 mL dans une fiole en verre contenant le charbon actif, agitation pendant 30 min</li> <li>• badge SKC575-002 : 2mL dans le badge, agitation spécifique pendant 1 heure</li> </ul> INRS Metropol 029 + C : transférer le contenu du badge Gabie dans un flacon de désorption et ajouter un volume connu de solvant de désorption (en général 5mL de CS <sub>2</sub> ) OSHA 1001 : ajouter doucement 1 mL de CS <sub>2</sub> puis 30 secondes après 1 mL, agitation spécifique pendant 1 heure	

<b>METHODE 2</b>		<b>Prélèvement par diffusion passive sur badge ou tube – désorption solvant – analyse par GC/FID</b> <i>INRS Metropol 029 : 2004 associée à INRS Metropol C : 2001, MDHS 88 : 1997, OSHA 1001: 1994</i>	
<b>DESCRIPTION</b>			
<b>Paramètres</b>		<b>Données générales</b>	<b>Détails particuliers <sup>(1)</sup></b>
	<b>Technique d'analyse</b>	GC/FID	-
	<b>Paramètres analytiques</b>	MDHS 88 : colonne capillaire à haute résolution ou 2 colonnes de polarité différente, étalonnage externe possible OSHA 1001 : colonne capillaire INRS Metropol 029 + C : colonne capillaire semi-polaire (Supelcowax 10). Etalonnage externe	-

<sup>(1)</sup> Préciser ici les éventuelles différences entre les protocoles mettant en œuvre la méthode étudiée

METHODE 2	<b>Prélèvement par diffusion passive sur badge ou tube – désorption solvant – analyse par GC/FID</b> <i>INRS Metropol 029 : 2004 associée à INRS Metropol C : 2001, MDHS 88 : 1997, OSHA 1001 : 1994</i>	
DONNES DE VALIDATION		
Paramètres	Données générales	Détails particuliers <sup>(1)</sup>
<b>Domaine de validation</b>	MDHS 88 : 1-1000 mg.m <sup>-3</sup> (domaine de validation du trichloroéthylène non précisé) INRS Metropol 029 + C : 204,9 à 1229,6 mg.m <sup>-3</sup>	-
<b>Coefficient de désorption / Efficacité de désorption</b>	MDHS 88 : A déterminer pour chaque type d'adsorbant et pour chaque analyte selon procédure décrite Si DE < 75%, échantillonneur non utilisé (sauf en cas de mélanges d'analytes pour lesquels aucun solvant idéal ne pourrait être trouvé) OSHA 1001 : moyenne de 97,7 % (dopage entre 1,23 et 3862 µg par échantillon)	-
<b>Taux de récupération</b>	INRS Metropol 029 + C : 100% OSHA 1001 : 96,8 et 97,4 % (après 17 jours de conservation)	-
<b>Données de validation expérimentale du débit d'échantillonnage</b>	Le protocole MDHS 88 reste général et renvoie aux données des fabricants des supports cités. Le débit d'échantillonnage est théorique ou calculé d'après des coefficients de diffusion connus ou estimé et des caractéristiques géométriques constantes du support de prélèvement INRS Metropol 029 + C : validé sur la plage 37,5 – 225 ppm de trichloroéthylène, taux de récupération = 1 (niveau d'évaluation 1B de la norme EN 838, sans essais d'influence de la température et de l'humidité, essais réalisés sur le terrain (comparaison par paire) OSHA 1001 : débit moyen des tests réalisés sur 6 temps différents de prélèvement avec 3 échantillons à une concentration en trichloroéthylène de 1074 mg.m <sup>-3</sup> (RDS maximale à 3,97%)	-
<b>Capacité / Volume de claquage</b>	NR	-
<b>Linéarité de réponse du détecteur (instrument d'analyse)</b>	NR	-
<b>Essais de conservation et de stockage avant analyse</b>	INRS Metropol 029 + C : Procédure décrite pour 20 badges et des essais au bout de 4h, 3,7 14 et 21 jours. OSHA 1001 : test réalisé sur 17 jours de conservation à température ambiante et réfrigéré à 0°C	-
<b>Conditions environnementales</b>	MDHS 88 : faible influence de la température (+0,2% par degré d'élévation de température), vitesse d'adsorption non significativement affectée par les mouvements d'air si la vitesse d'air est supérieure à une valeur minimale (en général 0,1m.s <sup>-1</sup> ). Une humidité relative élevée peut réduire l'efficacité d'adsorption. INRS Metropol 029 + C : Etude de l'influence de la température et de l'humidité relative respectivement de 10, 20 et 30°C et de 25, 50 et 85%. OSHA 1001 : la présence d'autres composés, l'humidité ainsi	-

<b>METHODE 2</b>	<b>Prélèvement par diffusion passive sur badge ou tube – désorption solvant – analyse par GC/FID</b> <i>INRS Metropol 029 : 2004 associée à INRS Metropol C : 2001, MDHS 88 : 1997, OSHA 1001 : 1994</i>	
<b>DONNES DE VALIDATION</b>		
<b>Paramètres</b>	<b>Données générales</b>	<b>Détails particuliers (1)</b>
	<p>que la diffusion inverse n'ont pas d'influence significative (études réalisées en atmosphère contrôlée :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- prélèvement pendant 240 min, HR = 59%, T = 24°C, P = 659 mmHg, atmosphère constituée de 100 ppm trichloroéthylène, 70ppm d'isopropanol, 71 ppm de MEC, 26 ppm d'acétate de butyle, 17ppm de dioxane, et 16 ppm d'acétate d'amyle. Pas d'influence des interférents.</li> <li>- prélèvement pendant 240 min, HR = 3%, T = 26°C, P = 650 mmHg, atmosphère constituée de 198 ppm de tétrachloroéthylène et de 199 ppm de trichloroéthylène, Pas d'influence sur les résultats</li> <li>- prélèvement pendant 240 min, HR = 67%, T = 26°C, P = 649 mmHg, atmosphère constituée de 9 ppm de tétrachloroéthylène et de 10,7 ppm de trichloroéthylène, Pas d'influence sur les résultats)</li> </ul>	
<b>Sélectivité</b>	Aucun interférent identifié. La sélectivité est assurée par les conditions de séparation chromatographiques	-
<b>Spéciation</b>	Oui	-

(1) Préciser ici les éventuelles différences entre les protocoles mettant en œuvre la méthode étudiée

<b>METHODE 2</b>		<b>Prélèvement par diffusion passive sur badge ou tube – désorption solvant – analyse par GC/FID</b> <i>INRS Metropol 029 : 2004 associée à INRS Metropol C : 2001, MDHS 88 : 1997</i>	
<b>CARACTERISTIQUES</b>			
<b>Paramètres</b>		<b>Données générales</b>	<b>Détails particuliers <sup>(1)</sup></b>
<b>Conditions de détermination de VLEP-8h</b>	<b>Estimation de l'incertitude élargie</b>	OSHA 1001 : précision donnée en fonction de la connaissance de la température et de la pression ( de ± 17,9 % à 24,1%) - erreur 9,1%	-
	<b>Limite de détection</b>	OSHA 1001 : 0,33 µg par échantillon (soit 97 µg.m <sup>-3</sup> )	-
	<b>Limite de quantification</b>	OSHA 1001 : 1,11 µg par échantillon (soit 325 µg.m <sup>-3</sup> )	-
<b>Conditions de détermination de VLCT-15min</b>	<b>Estimation de l'incertitude élargie</b>	OSHA 1001 : précision donnée en fonction de la connaissance de la température et de la pression ( de ± 17,9 % à 24,1%) - erreur 9,1%	-
	<b>Limite de détection</b>	NR	-
	<b>Limite de quantification</b>	NR	-
<b>INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES</b>			
<b>Informations complémentaires</b>		<p>Le protocole MDHS 88 est très général et ne détaille pas les données de validation. Il indique les grandes lignes de la méthode et présente 3 niveaux d'évaluation :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A: Evaluation entière (niveau 1A de l'EN 838 ou protocole NIOSH ou équivalent);</li> <li>• B: Evaluation partielle (niveau 1B de l'EN 838, ou d'après d'autres tests dans lesquels les débits d'échantillonnage ont été mesurés sur une gamme plus limitée que celle spécifiée par le niveau 1A ou 1B décrits dans la norme EN 838).</li> <li>• C: Débit d'échantillonnage théorique ou calculé d'après des coefficients de diffusion connus ou estimé et des caractéristiques géométriques constantes du support de prélèvement.</li> </ul>	

<sup>(1)</sup> Préciser ici les éventuelles différences entre les protocoles mettant en œuvre la méthode étudiée

### Annexe 6B.3 : Méthode 3 : Prélèvement par pompage sur tube adsorbant– désorption thermique – analyse par GC/FID

METHODE 3		Prélèvement par pompage sur tube adsorbant – désorption thermique – analyse par GC/FID MDHS 72 : 1993	
DESCRIPTION			
Paramètres		Données générales	Détails particuliers <sup>(1)</sup>
Gaz/vapeur – Aérosol - Mixte		Vapeur	-
Prélèvement	Actif / passif	Actif	-
	Système de prélèvement	Tube de Tenax (200mg)	-
	Débit	5 à 200 mL.min <sup>-1</sup> (ne pas excéder 500 mL.min <sup>-1</sup> sous peine de diminuer le volume de claquage)	-
	Volume	2,5 L	-
	Durée	10 à 480 min	-
Analyse	Préparation échantillon	Désorption thermique	-
	Technique d'analyse	GC / FID	-
	Paramètres analytiques	Colonne capillaire silice fondue (50m * 0,22mm) avec phase stationnaire film BP-1 (diméthylsiloxane) ou BP-10 (cyanopropyl 7%, méthylsiloxane 83%)	-

<sup>(1)</sup> Préciser ici les éventuelles différences entre les protocoles mettant en œuvre la méthode étudiée

METHODE 3	Prélèvement par pompage sur tube adsorbant – désorption thermique – analyse par GC/FID MDHS 72 : 1993	
DONNES DE VALIDATION		
Paramètres	Données générales	Détails particuliers <sup>(1)</sup>
Domaine de validation	0,2 à 100 mg.m <sup>-3</sup> pour 2,5 L d'air prélevés	-
Coefficient de désorption / Efficacité de désorption	A déterminer selon les procédures décrites. L'efficacité de désorption doit être supérieure à 95% sinon modifier les paramètres de la désorption.	-
Taux de récupération	NR	-
Données de validation expérimentale du débit d'échantillonnage	NA	-
Capacité / Volume de claquage	le protocole recommande un volume de prélèvement inférieur à 70% du volume de claquage ou inférieur à 5% du volume de rétention. Pour le trichloroéthylène: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Volume de rétention sur Tenax : 11,2 L</li> <li>• Volume de sécurité sur tenax : 5,6 L</li> </ul>	-
Linéarité de réponse du détecteur (instrument d'analyse)	NR	-
Essais de conservation et de stockage avant analyse	NR	-
Conditions environnementales	Une humidité élevée diminue le volume de claquage (pour HR>95% réduction d'un facteur 2 pour le polymère poreux, et d'un facteur 10 pour les supports carbonés). Au-delà de 20°C, le volume de claquage diminue d'un facteur 2 pour 10°C d'élévation de température.	-
Sélectivité	Aucun interférent identifié. La sélectivité est assurée par les conditions de séparation chromatographiques	-
Spéciation	Oui	-

<sup>(1)</sup> Préciser ici les éventuelles différences entre les protocoles mettant en œuvre la méthode étudiée

METHODE 3		Prélèvement par pompage sur tube adsorbant – désorption thermique – analyse par GC/FID MDHS 72 : 1993	
CARACTERISTIQUES			
Paramètres		Données générales	Détails particuliers <sup>(1)</sup>
Conditions de détermination de VLEP-8h	Estimation de l'incertitude élargie	Le protocole présente des résultats d'essais de laboratoire sur tubes dopés avec des quantités d'hydrocarbures de 0,5 à 500 µg: répétabilité et reproductibilité (incluant une erreur sur le pompage de 5%) : 12% et 26% respectivement	-
	Limite de détection	NR	-
	Limite de quantification	NR	-
Conditions de détermination de VLCT-15min	Estimation de l'incertitude élargie	NR	-
	Limite de détection	NR	-
	Limite de quantification	NR	-
INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES			
Informations complémentaires		-	

<sup>(1)</sup> Préciser ici les éventuelles différences entre les protocoles mettant en œuvre la méthode étudiée

### Annexe 6B.4 : Méthode 4 : Prélèvement par diffusion passive sur badge ou tube – désorption thermique – analyse par GC/FID

METHODE 4		Prélèvement par diffusion passive sur badge ou tube – désorption thermique – analyse par GC/FID <i>MDHS 80 : 1995</i>	
DESCRIPTION			
Paramètres		Données générales	Détails particuliers <sup>(1)</sup>
Gaz/vapeur – Aérosol - Mixte		Vapeur	-
Prélèvement	Actif / passif	passif	-
	Système de prélèvement	Tube adsorbant : 200 mg de :Chromosorb 106 ou 102)	-
	Débit	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chromosorb 106: 0,47 mL.min<sup>-1</sup> (expérimental, étude non détaillée, niveau d'évaluation B)</li> <li>Chromosorb 102: 0,43 mL.min<sup>-1</sup> (expérimental étude non détaillée, niveau d'évaluation B)</li> </ul>	-
	Volume	NA	-
	Durée	30 min à 8 h	-
Analyse	Préparation échantillon	Désorption thermique	-
	Technique d'analyse	GC/FID	-
	Paramètres analytiques	Colonne silice fondue (50m * 0,22mm) avec phase stationnaire film BP-1 ou BP-10	-

<sup>(1)</sup> Préciser ici les éventuelles différences entre les protocoles mettant en œuvre la méthode étudiée

METHODE 4	Prélèvement par diffusion passive sur badge ou tube – désorption thermique – analyse par GC/FID MDHS 80 : 1995	
DONNES DE VALIDATION		
Paramètres	Données générales	Détails particuliers <sup>(1)</sup>
Domaine de validation	1 – 1000 mg.m <sup>-3</sup> (domaine de validation pour le trichloroéthylène non précisé)	-
Coefficient de désorption / Efficacité de désorption	A déterminer (2 procédures sont décrites). L'efficacité de désorption doit être supérieure à 95% sinon modifier les paramètres de la désorption.	-
Taux de récupération	NR	-
Données de validation expérimentale du débit d'échantillonnage	Génération d'atmosphères tests	-
Capacité / Volume de claquage	NR	-
Linéarité de réponse du détecteur (instrument d'analyse)	NR	-
Essais de conservation et de stockage avant analyse	NR	-
Conditions environnementales	Le débit d'échantillonnage est susceptible d'être légèrement diminué par une augmentation de température à l'image de ce qui a été montré pour le benzène : 0,2 % (°C) <sup>-1</sup> . Il n'est pas affecté par la présence d'humidité dans l'air (jusqu'à une hygrométrie de 95% à 20°C). Par contre, les paramètres techniques de la désorption (facteur de split pour les colonnes capillaires) devront être modifiés en cas de forte humidité lors des prélèvements avec les adsorbants carbonés.	-
Sélectivité	Aucun interférent identifié. La sélectivité est assurée par les conditions de séparation chromatographiques	-
Spéciation	Oui	-

<sup>(1)</sup> Préciser ici les éventuelles différences entre les protocoles mettant en œuvre la méthode étudiée

<b>METHODE 4</b>		<b>Prélèvement par diffusion passive sur badge ou tube – désorption thermique – analyse par GC/FID</b> <i>MDHS 80 : 1995</i>	
<b>CARACTERISTIQUES</b>			
Paramètres		Données générales	Détails particuliers <sup>(1)</sup>
Conditions de détermination de VLEP-8h	Estimation de l'incertitude élargie	fidélité sur la détermination expérimentale du débit d'échantillonnage de l'ordre de 12%, exprimée sous la forme d'un coefficient de variation- données obtenues avec benzène, toluène, heptane, xylène et décane.	-
	Limite de détection	NR	-
	Limite de quantification	NR	-
Conditions de détermination de VLCT-15min	Estimation de l'incertitude élargie	NR	-
	Limite de détection	NR	-
	Limite de quantification	NR	-
<b>INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES</b>			
<b>Informations complémentaires</b>		<p>Le protocole MDHS 80 présente 5 niveaux d'évaluation :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A: Evaluation complète (niveau 1A de l'EN 838 ou protocole NIOSH ou équivalent);</li> <li>• B: Evaluation partielle (niveau 1B de l'EN 838, ou d'après d'autres tests dans lesquels les débits d'échantillonnage ont été mesurés sur une gamme plus limitée que celle spécifiée par le niveau 1A ou 1B décrits dans la norme EN 838).</li> <li>• C: Débit d'échantillonnage calculé, valeur idéale</li> <li>• D : débit d'échantillonnage calculé d'après un volume de claquage</li> <li>• E : débit d'échantillonnage calculé d'après une isotherme d'adsorption</li> </ul>	

<sup>(1)</sup> Préciser ici les éventuelles différences entre les protocoles mettant en œuvre la méthode étudiée

## Annexe 6B.5 : Méthode 5 : prélèvement actif sur sac Tedlar® - analyse par GC/FID

METHODE 5		Prélèvement actif sur sac Tedlar® – analyse par GC/FID NIOSH 3701 : 1994	
DESCRIPTION			
Paramètres		Données générales	Détails particuliers <sup>(1)</sup>
Gaz/vapeur – Aérosol - Mixte		vapeur	-
Prélèvement	Actif / passif	actif	-
	Système de prélèvement	Sac Tedlar®	-
	Débit	0,02 à 0,05 L.min <sup>-1</sup>	-
	Volume	2 à 20 L	-
	Durée		-
Analyse	Préparation échantillon	NA	-
	Technique d'analyse	GC-PID	portable
	Paramètres analytiques	Colonne DC 200 utilisée	-

<sup>(1)</sup> Préciser ici les éventuelles différences entre les protocoles mettant en œuvre la méthode étudiée

METHODE 5	Prélèvement actif sur sac Tedlar® – analyse par GC/FID NIOSH 3701 : 1994	
DONNES DE VALIDATION		
Paramètres	Données générales	Détails particuliers <sup>(1)</sup>
Domaine de validation	54 à 5400 mg.m <sup>-3</sup> , mais validé entre 135 et 540 mg.m <sup>-3</sup>	-
Coefficient de désorption / Efficacité de désorption	NA	-
Taux de récupération	NR	-
Données de validation expérimentale du débit d'échantillonnage	NR	-
Capacité / Volume de claquage	NR	-
Linéarité de réponse du détecteur (instrument d'analyse)	NR	-
Essais de conservation et de stockage avant analyse	Analyse à réaliser au plus tard 4 heures après la fin du prélèvement	-
Conditions environnementales	NR	-
Sélectivité	Limite de la méthode d'analyse par chromatographie portable pour l'identification de l'analyste en présence d'interférence. Conseiller pour des atmosphères non complexes	-
Spéciation	oui	-

<sup>(1)</sup> Préciser ici les éventuelles différences entre les protocoles mettant en œuvre la méthode étudiée

METHODE 5		Prélèvement actif sur sac Tedlar® – analyse par GC/FID NIOSH 3701 : 1994	
CARACTERISTIQUES			
Paramètres		Données générales	Détails particuliers <sup>(1)</sup>
Conditions de détermination de VLEP-8h	Estimation de l'incertitude élargie	justesse $\pm$ 15% - biais : NR précision ;78%	
	Limite de détection	0,25 ng par injection (soit 0,54 mg.m <sup>-3</sup> pour 1 mL injecté)	
	Limite de quantification	NR	
Conditions de détermination de VLCT-15min	Estimation de l'incertitude élargie	NR	
	Limite de détection	NR	
	Limite de quantification	NR	
INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES			
Informations complémentaires		-	

<sup>(1)</sup> Préciser ici les éventuelles différences entre les protocoles mettant en œuvre la méthode étudiée

## Annexe 7 –Partie B : Support technique du rapport d'évaluation des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur les lieux de travail

### Liste des principaux paramètres évalués

Critères	Exigences	
Origine de la méthode	La méthode doit avoir été publiée dans une source acceptable (Cf. liste en annexe).	
Description de la procédure de mesurage	La description doit comprendre toutes les informations nécessaires pour mener à bien la procédure et indique, en outre, l'incertitude élargie qui peut être atteinte, l'intervalle de mesure, la durée d'échantillonnage, les interférences et les informations relatives aux conditions environnementales ou autres qui peuvent avoir une influence sur les performances de la procédure de mesurage.	
Conditions d'échantillonnage	<p>Les conditions d'échantillonnage doivent être précisées, notamment les éléments suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Description de l'échantillonneur</li> <li>• Débit de prélèvement</li> <li>• Volume d'air recommandé (ou durée de prélèvement)</li> <li>• Débit de diffusion</li> <li>• Conditions environnementales</li> </ul> <p><u>Exigences supplémentaires :</u></p> <p>Dans le cas d'un échantillonnage d'un aérosol, le dispositif d'échantillonnage doit être conforme aux exigences de la norme EN 13205 pour le type d'aérosol prélevé (inhalable ou alvéolaire)</p> <p>Des exigences supplémentaires spécifiées dans l'EN838, EN1076, EN1231, EN 1232, EN 12919, EN 13205, EN 13890 et EN 45544 doivent être satisfaites pour des types particuliers de procédures et de dispositifs de mesurage.</p>	
Transport et stockage	<p>Une description précise des conditions de transport et de stockage (conditionnement, température, durée...) ainsi que des informations sur la stabilité des échantillons doivent être mentionnées dans le cas d'échantillons critiques.</p> <p>Dans les autres cas, un bref descriptif doit être mentionné. La durée de conservation des échantillons avant analyse doit être précisée.</p>	
Préparation de l'échantillon	Les conditions de manipulation de l'échantillon doivent être décrites	
Technique analytique	Les conditions analytiques doivent être précisées	
Etendue minimale de mesurage	0.1 à 2 VLEP-8h 0.5 à 2 VLCT	
Incetitude élargie	0.5 à 2 VLCT ≤ 50 %	0.1 à 0.5 VLEP-8h ≤ 50 % 0.5 à 2 VLEP-8h ≤ 30 %
Sélectivité	La procédure de mesurage doit spécifier les informations appropriées sur la nature et l'ampleur des interférences	

## Annexe 8 – Partie B : Liste des principales sources consultées pour l'identification des méthodes de prélèvement et d'analyse pour l'évaluation de l'exposition professionnelle

### Protocoles de mesure :

France : INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité - base de données MétroPol)

<http://www.inrs.fr>

Europe : Base de données Gestis : regroupement méthodes européennes validées, centralisées à l'IFA (Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung) (Allemagne)

[http://www.dguv.de/ifa/en/gestis/analytical\\_methods/index.jsp](http://www.dguv.de/ifa/en/gestis/analytical_methods/index.jsp)

Espagne : INSHT (Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo)

<http://www.insht.es/portal/site/Insht/menuitem.a82abc159115c8090128ca10060961ca/?vgnnextoid=f6a8908b51593110VqnVCM10000dc0ca8c0RCRD>

UK: HSE (Health and Safety Executive)

<http://www.hse.gov.uk/pubns/mdhs/index.htm>

Canada : IRSST (Institut de Recherche Robert-Sauvé en Santé et en Sécurité du Travail )

<http://www.irsst.qc.ca/fr/listersst.html#B>

USA: NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health)

<http://www.cdc.gov/niosh/nmam/default.html>

USA: OSHA (Occupational Safety and Health Administration)

<http://www.osha.gov/dts/sltc/methods/toc.html>

### Normes applicables à l'évaluation de l'exposition professionnelle.

AFNOR : Normes préparées ou examinées par la commission X43C « Air des lieux de travail » (code ICS 13.040.30) : <http://www.afnor.fr>

ISO : Normes préparées ou examinées par le sous-comité 2 du comité technique TC146 (code ICS 13.040.30) : <http://www.iso.org>

INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité - base de données MétroPol)

liste des normes applicables à l'évaluation de l'exposition professionnelle (dans fiches « générales » : normalisation). La liste est mise à jour au moins une fois par an : [http://www.inrs.fr/inrs-pub/inrs01.nsf/IntranetObject-accesParReference/INRS-FR/\\$FILE/fset.html](http://www.inrs.fr/inrs-pub/inrs01.nsf/IntranetObject-accesParReference/INRS-FR/$FILE/fset.html)

## Annexe 9 : Consultation publique

Ce rapport a fait l'objet d'une consultation publique sur le site internet de l'Anses du 18/10/2012 au 20/12/2012.

Les personnes ou organismes suivants ont fait parvenir leurs commentaires lors de la phase de consultation :

- Consortium ECSA (European Chlorinated Solvents Association ; soit l'Association Européenne des Producteurs des Solvants Chlorés)

## Annexe 10 : Suivi des actualisations du rapport

Date	Version	Page	Description de la modification
Janv 2012	01		Version pour consultation publique
Avril 2013	02		Version finale (pas de modifications apportées au niveau des conclusions; ajout pour signaler la procédure de consultation)







Agence nationale de sécurité sanitaire  
de l'alimentation, de l'environnement et du travail  
14 rue Pierre et Marie Curie  
94701 Maisons-Alfort Cedex  
[www.anses.fr](http://www.anses.fr) / [@Anses\\_fr](https://twitter.com/Anses_fr)