

anses

agence nationale de sécurité sanitaire  
alimentation, environnement, travail



*Connaître, évaluer, protéger*

# Élaboration de VTR par voie respiratoire pour le perchloroéthylène

Avis de l'Anses  
Rapport d'expertise collective

Juillet 2018

Édition scientifique





# Élaboration de VTR par voie respiratoire pour le perchloroéthylène

Avis de l'Anses  
Rapport d'expertise collective

Juillet 2018

Édition scientifique



Le Directeur général

Maisons-Alfort, le 17 juillet 2018

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

**Relatif à l'élaboration de VTR par voie respiratoire pour le perchloroéthylène**  
**(CAS n°127-18-4)**

---

*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 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 rendus publics.*

---

L'Anses a été saisie le 18 mars 2016 par la Direction générale de la santé pour proposer des VTR par inhalation aiguë, subchronique et chroniques (à seuil et sans seuil) pour le trichloroéthylène, le perchloroéthylène, l'ammoniac et 4 chloroanilines. Cet avis n'a trait qu'aux propositions de VTR pour le perchloroéthylène.

### **1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE**

Dans le cadre des évaluations de risques réalisées dans le traitement des dossiers relatifs aux installations classées pour la protection de l'environnement (ICPE) ou à la gestion des sites et sols pollués, les Agences régionales de santé (ARS) ou les bureaux d'étude adressent à la DGS des questions relatives au choix des VTR de certaines substances. Ce choix s'effectue au regard de la note d'information N° DGS/EA1/DGPR/2014/307 du 31 octobre 2014 relative aux modalités de sélection des substances chimiques et de choix des VTR pour mener les évaluations des risques sanitaires dans le cadre des études d'impact et de la gestion des sites et sols pollués. Dans cette note, l'Anses a été désignée comme agence d'expertise pour le choix et la construction des VTR. Pour certaines substances, telles que le perchloroéthylène (PCE), la recommandation de l'Anses était de retenir l'excès de risque par inhalation élaboré par l'US EPA (correspondant à une VTR sans seuil) (Anses, 2013). L'Anses a ainsi été saisie pour proposer pour ces substances des VTR (à seuil et sans seuil) par inhalation correspondant à une durée d'exposition aiguë, subchronique et chronique.

Une VTR est un indice toxicologique qui permet de qualifier ou de quantifier un risque pour la santé humaine. Elle établit le lien entre une exposition à une substance toxique et le risque d'occurrence d'un effet sanitaire indésirable. Les VTR sont spécifiques d'une durée d'exposition (aiguë, subchronique ou chronique) et d'une voie d'exposition (orale ou respiratoire). La construction des VTR diffère en fonction des connaissances ou des hypothèses formulées sur les mécanismes d'action des substances. Actuellement, l'hypothèse par défaut est de considérer une relation monotone entre l'exposition, ou la dose, et l'effet, ou la réponse. En l'état actuel des connaissances et par défaut, on considère généralement que, pour les effets non cancérogènes, la toxicité ne s'exprime qu'au-delà d'un seuil de dose (Anses, 2015a).

En pratique, la construction de VTR comprend les étapes suivantes :

- recenser et analyser les données de toxicité disponibles, sur la base d'études épidémiologiques et/ou expérimentales ;
- identifier le ou les organes cibles et l'effet critique ;
- identifier l'hypothèse de construction, à seuil ou sans seuil de dose, en fonction du mode d'action de la substance,
- choisir une étude clé de bonne qualité scientifique permettant généralement d'établir une relation dose – réponse ;
- définir une dose critique chez l'Homme ou l'animal à partir de cette étude, éventuellement dans le cas d'une dose critique obtenue chez l'animal, ajuster cette dose à l'Homme ;
- pour une VTR à seuil, appliquer des facteurs d'incertitude à cette dose critique de manière à dériver une VTR applicable à l'ensemble de la population concernée ;
- pour une VTR sans seuil, réaliser une extrapolation linéaire à l'origine afin de déterminer un excès de risque unitaire.

L'élaboration des VTR suit une approche très structurée et exigeante qui implique des évaluations collectives par des groupes de spécialistes.

## **2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE**

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

L'expertise relève du domaine de compétences du comité d'experts spécialisé (CES) « Caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence » (appelé ci-après CES « Substances »). Les travaux ont été présentés au CES tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques entre mai 2016 et novembre 2016. Ils ont été adoptés par le CES « Substances » réuni le 23 février 2017.

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 rendues publiques *via* le site internet de l'Anses ([www.anses.fr](http://www.anses.fr)).

### 3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

#### 3.1. Synthèse des effets sur la santé

##### 3.1.1. Effets aigus

Plusieurs études d'exposition contrôlée au PCE chez l'Homme ont montré que les principaux effets observés étaient l'irritation des yeux et du système respiratoire, une perte de la coordination ainsi que d'autres effets sur le système nerveux central : céphalée, somnolence. Chez l'Homme comme chez l'animal, parmi les effets neurologiques étudiés, les troubles de la vision des couleurs sont les effets qui surviennent aux plus faibles niveaux d'exposition au PCE.

##### 3.1.2. Effets chroniques non cancérogènes

L'exposition humaine au PCE induit des effets rénaux, hépatiques et du système nerveux central. Après une exposition répétée par inhalation, au niveau rénal, des lésions tubulaires modérées sont rapportées. Les effets hépatiques observés sont : une induction enzymatique avec une augmentation des gamma-Glutamyl Transférase ou des anomalies de structure à l'échographie (anomalies moyennes à modérées de structure du parenchyme hépatique). Enfin, l'atteinte du système nerveux central inclut des troubles de la mémoire, une augmentation du temps de réponse, et une perte de la vision des couleurs. Les effets neurologiques sont ceux qui surviennent aux plus faibles niveaux d'exposition au PCE.

##### 3.1.3. Effets cancérogènes-génotoxicité

En 1994, le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) avait classé le PCE dans le groupe 2B (« L'agent est peut-être cancérogène pour l'Homme ») en se fondant sur des preuves limitées chez l'Homme et des preuves suffisantes chez l'animal :

- Les études de cancérogenèse chez l'animal sont positives sur 2 espèces de rongeurs (rats et souris) et sur les 2 sexes. Des hépatocarcinomes sont observés chez la souris et des néoplasmes du système hématopoïétique, des reins, et des gliomes cérébraux sont observés chez le rat.
- Des études épidémiologiques (principalement 5 études de cohortes) ont montré une association positive entre l'exposition au PCE et le risque d'apparition de cancers de l'œsophage, du col de l'utérus ou de lymphomes non Hodgkiniens, mais des facteurs de confusion tels que la cigarette, l'alcool et le statut socio-économique, ne pouvaient être exclus.

Lors de la réévaluation des agents chlorés en octobre 2012, le CIRC a classé le PCE comme « cancérogène probable pour l'Homme » (Groupe 2A). Ainsi, en s'appuyant sur des nouvelles études (dont 3 études de cohortes et 11 études cas-témoins), les experts de CIRC se sont prononcés en faveur d'une association positive entre PCE et le cancer de la vessie. Pour d'autres organes, à savoir l'œsophage, les reins, le col de l'utérus et les lymphomes non-Hodgkiniens, les preuves épidémiologiques ont été considérées comme insuffisantes.

L'ATSDR (1997), le DECOS (2003) et l'EU-DRAR (2008) ont réalisé une analyse critique extensive de la littérature sur les effets génotoxiques *in vitro* et *in vivo* : la majorité des études *in vivo* et *in vivo* portant sur la génotoxicité du PCE donnent des résultats négatifs.

Dans le rapport de l'Anses intitulé « l'Analyse des valeurs toxicologiques de référence par inhalation de l'US EPA 2012 pour le perchloroéthylène », les experts du CES avait conclu que les données ne permettaient pas de se prononcer sur l'existence ou non d'un seuil pour l'induction de cancers. En l'état des connaissances et compte tenu de la méthodologie de construction des VTR pour des effets cancérogènes, le groupe de travail suggérait de considérer, par défaut, le PCE

comme une **substance potentiellement cancérigène avec un mécanisme d'action sans seuil** (Anses 2013a). Depuis, aucune nouvelle donnée n'a conduit à revenir sur ces conclusions.

### 3.2. Elaboration/ choix des VTR par inhalation

#### 3.2.1. VTR aiguë par inhalation

- Choix de l'effet critique

Parmi les effets aigus du PCE, le CES considère que la **neurotoxicité** est l'effet sanitaire le plus sensible. Parmi les effets neurologiques étudiés, les troubles de la vision des couleurs en particulier sont décrits comme les effets les plus sensibles, survenant aux plus faibles niveaux d'exposition au PCE.

- Analyse des VTR existantes

Parmi les VTR aiguës existantes (OEHHA, 2008 et ATSDR, 1997), l'Agence avait retenu en 2009 la valeur de l'ATSDR (2 ppm, soit  $1,38 \text{ mg.m}^{-3}$ ) pour la construction d'une VGAI. L'effet critique retenu était la neurotoxicité (Afsset, 2009). Cette valeur de l'ATSDR est en passe d'être remplacée par une nouvelle VTR de l'ATSDR mais celle-ci est toujours sous forme de rapport préliminaire et ne peut donc être utilisée.

L'OEHHA (2008) retient la neurotoxicité ainsi que les irritations du tractus respiratoires supérieures et des yeux comme effets critiques, à partir de l'étude de Stewart *et al.* (1970). En 2009, les experts du GT VGAI avaient alors estimé que l'étude source de Stewart *et al.* (1970) présentait une méthodologie et des résultats moins solides que l'étude d'Altmann *et al.* (1992) utilisée par l'ATSDR (Afsset, 2009). L'ajustement au temps proposé par l'OEHHA n'avait par ailleurs pas été jugé pertinent par les experts du GT VGAI.

**Les experts du CES ont donc choisi de ne retenir aucune des VTR déjà existantes et construire une nouvelle VTR aiguë par inhalation.**

- Choix de l'étude clé

Les experts du CES ont retenu l'étude d'Altmann *et al.* (1992) comme étude clé. Des volontaires masculins ont été soumis à une batterie de tests neurocomportementaux avant et après exposition au PCE afin d'estimer les performances et la coordination motrices, la concentration, la reconnaissance des formes, l'apprentissage et l'humeur.

- Choix de la concentration critique

Dans l'étude d'Altmann *et al.* (1992), 12 volontaires masculins ont été exposés à 10 ppm et 16 volontaires à 50 ppm de PCE pendant 4 jours, 4 h/jour. A 50 ppm, une augmentation significative du temps de latence des potentiels évoqués visuels (PEV) par rapport aux niveaux de base de pré-exposition a été notée ( $p < 0,05$ ), ainsi que des déficits significatifs de performance dans la vigilance ( $p = 0,04$ ) et dans la coordination yeux-main ( $p = 0,05$ ), comparativement aux sujets exposés à 10 ppm de PCE pour lesquels aucun effet n'a été observé.

Les experts du CES ont retenu comme concentration critique une **NOAEC de 10 ppm, soit  $69 \text{ mg.m}^{-3}$** .

- Ajustement temporel

Pour tenir compte de la discontinuité de l'exposition, un ajustement temporel a été effectué :  
 $NOAEC_{ADJ} = 10 \times 4/24 = 1,7 \text{ ppm}$ , valeur arrondie à 2 ppm, soit  $13,8 \text{ mg.m}^{-3}$

- Choix des facteurs d'incertitude

Le calcul de la VTR a été effectué à l'aide des facteurs d'incertitude suivants (Anses, 2017) :

- Variabilité inter-espèces ( $UF_A$ ) : 1. Étude clé réalisée chez l'Homme,
- Variabilité interindividuelle ( $UF_H$ ) : 10. Aucune donnée scientifique permettant de réduire la valeur par défaut n'étant disponible,
- Utilisation d'une NOAEC ( $UF_{B/L}$ ) : utilisation d'une NOAEC, donc la valeur de 1 est retenue,
- Insuffisance des données ( $UF_D$ ) : 1 car l'analyse bibliographique a révélé qu'il existait de nombreuses études sur le PCE.

Un facteur d'incertitude global de **10** est donc utilisé pour la construction de la VTR.

- Proposition d'une VTR aiguë par inhalation

$$\text{VTR} = 1,38 \text{ mg.m}^{-3} \text{ (0,2 ppm)}$$

- Niveau de confiance

Un niveau de confiance global **fort** a été attribué à cette VTR en se basant sur 4 critères : la nature et la qualité des données (niveau de confiance fort), le choix de l'effet critique et le mode d'action (niveau de confiance fort), le choix de l'étude clé (niveau de confiance fort) et le choix de la dose critique (niveau de confiance moyen).

### **3.3. VTR chronique par inhalation**

- Choix de l'effet critique

Le CES considère, parmi les effets non cancérigènes du PCE, que la **neurotoxicité** est l'effet néfaste jugé le plus sensible. Parmi les effets neurologiques observés, les troubles de la vision des couleurs sont décrits comme les effets les plus sensibles, survenant aux plus faibles niveaux d'exposition.

- Analyse des VTR existantes

Parmi les VTR chroniques existantes (Santé Canada, 2015 ; US EPA, 2012 ; OMS, 2010 ; RIVM 2001 ; ATSDR, 1997 et OEHHA, 1991), le CES estime qu'aucune de ces valeurs ne peut être retenue en raison du choix de l'effet critique (effets pulmonaires jugés non pertinents) et/ou de l'application des facteurs d'incertitude non conforme à la méthodologie Anses (Anses, 2017). **Les experts du CES ont donc choisi de construire une nouvelle VTR chronique par inhalation.**

- Choix de l'étude clé

Les experts du CES retiennent l'étude de Cavalleri *et al.* (1994) comme étude clé. Cette étude a porté sur 35 employés d'entreprises de nettoyage à sec et sur un groupe de 35 sujets témoins non exposés. Le test de discrimination des couleurs de Lanthony a été utilisé.

- Choix de la concentration critique

Dans l'étude de Cavalleri *et al.* (1994), la moyenne d'exposition globale était de 6,2 ppm, soit  $41 \text{ mg.m}^{-3}$  (7,3 ppm ( $50 \text{ mg.m}^{-3}$ ) pour les 22 opérateurs et 4,8 ppm ( $33 \text{ mg.m}^{-3}$ ) pour les 13

personnes affectées au repassage). La durée d'exposition moyenne était de 8,8 années. Les résultats sur les 35 personnes montrent une augmentation significative de l'Index de Confusion des Couleurs (ICC)<sup>1</sup>. Cette augmentation n'est pas significative pour le sous-groupe des personnes affectées au repassage.

Les experts du CES ont retenu une **LOAEC de 50 mg.m<sup>-3</sup> (7,3 ppm)**.

- Ajustement temporel

Pour tenir compte de la discontinuité de l'exposition, un ajustement temporel a été effectué:

$$LOAEC_{ADJ} = 50 \times [(8h/24h) \times (5j/7j)] = 11,9 \text{ mg.m}^{-3}, \text{ arrondi à } 12 \text{ mg.m}^{-3} (1,8 \text{ ppm})$$

- Choix des facteurs d'incertitude

Le calcul de la VTR a été effectué à l'aide des facteurs d'incertitude suivants (Anses, 2017) :

- Variabilité inter-espèces (UF<sub>A</sub>) : 1. Étude clé réalisée chez l'Homme,
- Variabilité interindividuelle (UF<sub>H</sub>) : 10. Aucune donnée scientifique permettant de réduire la valeur par défaut n'étant disponible,
- Utilisation d'une LOAEC (UF<sub>B/L</sub>) : 3. Valeur retenue lors d'utilisation d'un LOAEL (Anses 2017)
- Insuffisance des données (UF<sub>D</sub>) : 1 car l'analyse bibliographique a révélé qu'il existait de nombreuses études sur le PCE.

Un facteur d'incertitude global de **30** est donc utilisé pour la construction de la VTR.

- Proposition de VTR chronique par inhalation

$$\mathbf{VTR = 0.4 \text{ mg.m}^{-3}, \text{ soit } 0,06 \text{ ppm}}$$

- Niveau de confiance

Un niveau de confiance global **fort** a été attribué à cette VTR en se basant sur les 4 critères suivants : la nature et la qualité des données (niveau de confiance fort), le choix de l'effet critique et le mode d'action (niveau de confiance fort), le choix de l'étude clé (niveau de confiance fort) et le choix de la dose critique (niveau de confiance moyen).

### **3.4. VTR subchronique par inhalation**

- Choix de l'effet critique

Le CES considère, parmi les effets non cancérigènes du PCE, que la **neurotoxicité** est l'effet sanitaire jugé le plus sensible. Parmi les effets neurologiques étudiés, les troubles de la vision des couleurs en particulier sont décrits comme les effets les plus sensibles, survenant pour les plus faibles niveaux d'exposition.

- Analyse des VTR existantes

Il n'existe pas de VTR subchroniques par inhalation. Les experts du CES ont donc choisi d'en construire une.

---

<sup>1</sup> L'ICC est un indice qui permet de quantifier les erreurs dans le test de Lanthony. Il correspond au ratio entre le Total Colour Distance Score du patient et la valeur optimale du score basé sur la somme des distances mesurées entre les points du test de vision des couleurs. Une altération de la vision des couleurs se traduit par un ICC supérieur à 1.

- Proposition de VTR subchronique

Les experts du CES retiennent comme VTR subchronique, la VTR chronique sur la base de l'étude de Cavalleri *et al.* (1994) avec comme effet critique, la diminution de la vision des couleurs. La concentration de PCE sanguin atteint un état d'équilibre après environ 2 semaines d'exposition continue et, par conséquent, une durée d'exposition plus longue ne génère *a priori* pas de concentration de PCE sanguin plus élevée.

**VTR = 0,4 mg.m<sup>-3</sup>, soit 0,06 ppm**

### **3.5. VTR sans seuil (effets cancérogènes)**

En 2013, l'Anses avait retenu la VTR sans seuil proposée par l'US EPA pour les effets cancérogènes par inhalation (Anses, 2013b). Les connaissances disponibles ne permettant pas d'identifier de manière précise le mécanisme d'action du PCE dans l'apparition des tumeurs hépatiques, l'Anses avait considéré par défaut (Anses, 2012) un mécanisme d'action cancérogène sans seuil.

Cette VTR de  $2,6 \cdot 10^{-7}$  ( $\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$ )<sup>-1</sup> était basée sur une étude animale (JISA, 2013) avec comme effet critique l'augmentation concentration dépendante des adénomes/carcinomes hépatocellulaires.

**Aucune nouvelle VTR ou nouvelle étude ne remet en cause le choix fait par l'Anses en 2013.**

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

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail endosse les conclusions et recommandations du CES « Substances » qui portent sur l'élaboration et le choix des valeurs toxicologiques de référence par inhalation pour le perchloroéthylène.

**Tableau 1 : VTR à seuil proposées par l'Anses pour le perchloroéthylène**

Effet critique (étude clé)	Concentration critique	UF	Valeur de la VTR
<b>VTR aiguë</b>			
Baisse des performances dans les tests de coordination et de vigilance <i>Altmann et al. (1992)</i>	NOAEC = 69 mg.m <sup>-3</sup> (10 ppm) <u>Ajustement temporel</u> NOAEC <sub>ADJ</sub> = 13,8 mg.m <sup>-3</sup> (2 ppm)	10 UF <sub>H</sub> = 10	VTR = 1,38 mg.m <sup>-3</sup> Soit 0,2 ppm
			Niveau de confiance : fort
<b>VTR subchronique</b>			
Diminution de la vision des couleurs <i>Cavalleri et al. (1994)</i>	LOAEC = 50 mg.m <sup>-3</sup> (7,3 ppm) <u>Ajustement temporel</u> LOAEC <sub>ADJ</sub> = 12 mg.m <sup>-3</sup> (1,8 ppm)	30 UF <sub>H</sub> = 10 UF <sub>L</sub> = 3	VTR = 0,4 mg.m <sup>-3</sup> Soit 0,06 ppm
			Niveau de confiance : fort
<b>VTR chronique</b>			
Diminution de la vision des couleurs <i>Cavalleri et al. (1994)</i>	LOAEC = 50 mg.m <sup>-3</sup> (7,3 ppm) <u>Ajustement temporel</u> LOAEC <sub>ADJ</sub> = 12 mg.m <sup>-3</sup> (1,8ppm)	30 UF <sub>H</sub> = 10 UF <sub>L</sub> = 3	VTR = 0,4 mg.m <sup>-3</sup> Soit 0,06 ppm
			Niveau de confiance : fort

**Tableau 2 : VTR sans seuil proposée par l'Anses pour le perchloroéthylène (US EPA, 2012)**

Effet critique et étude source	Méthode de construction	Valeur de la VTR
Adénomes et carcinomes hépatocellulaires chez des souris mâles  JISA, 1993	Calcul d'une BMC <sub>10%</sub> L <sub>95%</sub> = 3,9.10 <sup>5</sup> µg.m <sup>-3</sup>  Modèle PBPK (Chiu et Ginsberg, 2011)	2,6.10 <sup>-7</sup> (µg.m <sup>-3</sup> ) <sup>-1</sup> 1,8.10 <sup>-3</sup> (ppm) <sup>-1</sup>  Concentrations associées à plusieurs niveaux de risque : 10 <sup>-4</sup> : 400 µg.m <sup>-3</sup> 10 <sup>-5</sup> : 40 µg.m <sup>-3</sup> 10 <sup>-6</sup> : 4 µg.m <sup>-3</sup>
		Niveau de confiance : moyen

Dr Roger GENET

**MOTS-CLES**

Valeur toxicologique de référence, inhalation, perchloroéthylène, tétrachloroéthylène, aigue, subchronique, chronique, cancérogène, seuil, sans seuil



## **Valeurs toxicologiques de référence (VTR)**

**Élaboration de VTR par voie respiratoire pour le perchloroéthylène  
(CAS n°127-18-4)**

---

**Mission permanente « Valeurs toxicologiques de référence »  
Saisine 2016-SA-0117**

## **RAPPORT d'expertise collective**

**Comité d'experts spécialisé « Caractérisation des dangers des substances et  
valeurs toxicologiques de référence »**

**Mars 2017**

**Mots clés**

---

Valeur toxicologique de référence, VTR, perchloroéthylène, tétrachloroéthylène, inhalation, aiguë, subchronique, chronique, cancer

**Key words**

---

Toxicological reference value, TRV, perchloroethylene, tetrachloroethylene, inhalation route, respiratory effects, acute, subchronic, chronic, cancer

## Présentation des intervenants

**PRÉAMBULE :** Les experts 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.

### RAPPORTEURS

---

M. Marc BARIL – Professeur associé à l'Université de Montréal – Chimiste toxicologue, VLEP

M. Claude EMOND – Professeur adjoint de clinique à l'Université de Montréal – Toxicologie, modèle PBPK, toxicocinétique, nanotoxicologie, perturbateurs endocriniens

M. Henry SCHROEDER – Enseignant chercheur à l'URAFPA, INRA USC 340, Faculté des Sciences et Technologies, Université de Lorraine - Pharmacien biologiste - Neurotoxicité, comportement animal, développement cérébral, exposition périnatale

### COMITE D'EXPERTS SPECIALISE

---

- Caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence, 9 juin et 15 septembre 2016, 23 février et 30 mars 2017

#### Président

M. Michel GUERBET – Professeur de toxicologie à l'UFR médecine pharmacie de Rouen - Pharmacien toxicologue

#### Vice-président

M. Dominique LAFON – Médecin toxicologue chez Nexter Group – Médecine du travail, toxicologie, reprotoxicité

#### Membres

M. Marc BARIL - Professeur associé à l'Université de Montréal – Chimiste toxicologue, VLEP

M. Sylvain BILLET – Enseignant chercheur / maître de conférence en toxicologie à l'Université du Littoral Côte d'Opale – Toxicologie respiratoire, nanomatériaux

Mme Michèle BISSON – Responsable d'étude à l'INERIS – Pharmacien toxicologue, toxicologie générale - VTR

Mme Anne CHEVALIER – Épidémiologiste retraitée de l'Institut de Veille Sanitaire

M. François CLINARD – Épidémiologiste à l'Institut de Veille Sanitaire – Pharmacien toxicologue, épidémiologie, évaluation des risques sanitaires

Mme Fatiha EL-GHISSASSI – Scientifique, Section des Monographies de CIRC (IMO) Centre International de Recherche sur le Cancer - Docteur es science en biochimie spécialiste en cancérogénèse et génotoxicité

Mme Mounia EL-YAMANI – Responsable d'unité à l'Institut de Veille sanitaire – Docteur es science en biochimie, toxicologie, VLEP

M. Claude EMOND – Professeur adjoint de clinique à l'Université de Montréal – Toxicologie, modèle PBPK, toxicocinétique, nanotoxicologie, perturbateurs endocriniens

M. Guillaume GARCON – Professeur de toxicologie à l'Université de Lille 2 – Toxicologie générale, cancérologie, modèles expérimentaux, toxicologie respiratoire, pollution atmosphérique

M. Ludovic LE HEGARAT – Chef d'unité adjoint Toxicologie des contaminants - Anses – Laboratoire de Fougères- Toxicologie, génotoxicité, nanomatériaux

Mme Véronique MALARD – Ingénieur chercheur en toxicologie au Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives, Centre de Marcoule. – Toxicologie « in vitro », biologie cellulaire, nanotoxicologie, protéomique.

M. Fabrice MICHIELS – Médecin du travail / toxicologue à l'Association Interentreprises pour la Santé au Travail 19

M. Jean-Paul PAYAN – Chef du laboratoire Pénétration Cutanée, Cinétique et Métabolisme à l'INRS, Nancy – Pharmacien toxicologue, toxicocinétique

M. Henri SCHROEDER – Enseignant chercheur à l'URAFPA, INRA USC 340, Faculté des Sciences et Technologies, Université de Lorraine - Pharmacien biologiste - Neurotoxicité, comportement animal, développement cérébral, exposition périnatale

M. Alain SIMONNARD – Chef de département à l'INRS, Nancy - Pharmacien toxicologue, toxicologie générale et reprotoxicité, anatomopathologie

M. Olivier SORG – Chef de groupe de recherche à l'Université de Genève – Docteur es science en biochimie, toxicologie expérimentale, dermatotoxicologie

Mme Lydie SPARFEL – Professeur à l'Université de Rennes 1 / IRSET 'Institut de Recherche en Santé, Environnement et Travail' UMR INSERM 1085 – Pharmacien Toxicologue, immunotoxicologie, toxicogénomique, cancérologie, biologie cellulaire et moléculaire

M. Jérôme THIREAU – Chargé de recherche au CNRS – Docteur es science, physiologie animale, biologie cellulaire, cardiotoxicité

## **PARTICIPATION ANSES**

---

### **Coordination et contribution scientifique**

Mme Eva OUGIER – Pharmacien – Anses

M. Laurent BODIN-Chef de projet scientifiques -Anses

### **Secrétariat administratif**

Mme Séverine BOIX-PÉTRÉ – Anses

# SOMMAIRE

<b>Présentation des intervenants .....</b>	<b>3</b>
<b>Sigles et abréviations .....</b>	<b>9</b>
<b>Liste des tableaux.....</b>	<b>11</b>
<b>Liste des figures.....</b>	<b>12</b>
<b>1. Contexte, objet et modalités de réalisation de l'expertise.....</b>	<b>13</b>
1.1. Contexte.....	13
1.2. Objet de la saisine.....	13
1.3. Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation .....	14
1.4. Prévention des risques de conflits d'intérêts. ....	14
<b>2. Informations générales.....</b>	<b>15</b>
2.1. Identification de la substance.....	15
2.2. Propriétés physico-chimique.....	15
2.3. Production, sources d'émissions.....	15
2.3.1. Production .....	15
2.3.2. Sources d'émission.....	16
<b>3. Synthèse des données toxicologiques.....</b>	<b>17</b>
<b>3.1. Toxicocinétique.....</b>	<b>17</b>
3.1.1. Absorption .....	17
3.1.2. Distribution .....	17
3.1.3. Métabolisme.....	18
3.1.4. Excrétion .....	20
<b>3.2. Synthèse des données de toxicité .....</b>	<b>21</b>
3.2.1. Chez l'Homme .....	21
3.2.1.1. Toxicité aiguë .....	21
3.2.1.1.1. Irritation .....	23
3.2.1.1.2. Sensibilisation .....	24
3.2.1.2. Toxicité subchronique .....	24
3.2.1.3. Toxicité chronique .....	24
3.2.1.3.1. Neurotoxicité (Anses, 2010).....	24
3.2.1.3.2. Néphrotoxicité (Anses, 2009).....	29
3.2.1.3.3. Hépatotoxicité (Anses, 2009).....	30
3.2.1.3.4. Cancérogénicité (Anse, 2010).....	32

3.2.1.3.5. Reprotoxicité, toxicité du développement.....	34
3.2.2. Chez l'animal .....	34
3.2.2.1. Toxicité aiguë .....	34
3.2.2.1.1. Irritation .....	35
3.2.2.1.2. Sensibilisation (Anses, 2010) .....	35
3.2.2.2. Toxicité subchronique .....	36
3.2.2.3. Toxicité chronique .....	36
3.2.2.3.1. Neurotoxicité (Anses 2010) .....	36
3.2.2.3.2. Reprotoxicité, toxicité du développement (Anses, 2010).....	36
3.2.2.3.3. Autres effets non cancérogènes.....	37
3.2.2.3.4. Cancérogénicité .....	38
3.2.3. Génotoxicité .....	40
3.2.3.1. Etudes <i>in vitro</i> .....	40
3.2.3.2. Études <i>in vivo</i> .....	41
<b>3.3. Mécanismes d'action .....</b>	<b>41</b>
3.3.1. Adénomes et carcinomes hépatocellulaires .....	43
3.3.2. Leucémie mononucléaire.....	44
3.3.3. Neurotoxicité .....	45
<b>3.4. Extrapolation de l'animal à l'Homme .....</b>	<b>46</b>
<b>3.5. Populations sensibles .....</b>	<b>47</b>
<b>4. Recueil des valeurs toxicologiques de référence par inhalation.....</b>	<b>49</b>
<b>4.1. VTR aiguës par inhalation .....</b>	<b>49</b>
<b>4.2. VTR subchronique par inhalation.....</b>	<b>50</b>
<b>4.3. VTR chroniques par inhalation .....</b>	<b>51</b>
4.3.1. VTR non cancérogène .....	51
4.3.1.1. VTR de Santé Canada .....	51
4.3.1.2. VTR de l'ATSDR .....	51
4.3.1.3. VTR du RIVM .....	52
4.3.1.4. VTR du TCEQ .....	53
4.3.1.5. VTR de l'OMS .....	54
4.3.1.6. VTR de l'OMS .....	55
4.3.1.7. VTR de l'US EPA .....	55
4.3.1.8. VTR du Danish EPA.....	56
4.3.1.9. VTR de Santé Canada .....	57
4.3.2. VTR pour les effets cancérogènes .....	57
4.3.2.1. VTR de l'US EPA (2012) .....	57
4.3.2.2. VTR du MassDEP .....	59
4.3.2.3. TR du TCEQ.....	60
4.3.2.4. VTR de l'OEHHA.....	60

4.3.2.1. VTR de Santé Canada .....	65
<b>4.4. Synthèse des VTR existantes par voie respiratoire.....</b>	<b>67</b>
<b>5. Proposition de VTR aiguë par voie respiratoire.....</b>	<b>72</b>
5.1. Choix de l'effet critique .....	72
5.2. Analyse des VTR aiguës existantes .....	72
5.3. Construction de VTR aiguë par voie respiratoire .....	74
5.3.1. Choix de l'étude clé.....	74
5.3.2. Choix de la dose critique.....	74
5.3.3. Ajustement temporel .....	74
5.3.4. Choix des facteurs d'incertitude.....	74
5.3.5. Proposition de VTR aiguë par voie d'inhalation.....	74
5.3.6. Niveau de confiance .....	75
<b>6. Proposition de VTR chronique et subchronique par voie respiratoire .....</b>	<b>76</b>
6.1. Choix de l'effet critique .....	76
6.2. Analyse des VTR subchroniques et chroniques.....	76
6.2.1. VTR subchronique .....	76
6.2.2. VTR chroniques .....	76
6.3. Proposition de VTR chronique par voie respiratoire.....	79
6.3.1. Choix de l'étude clé.....	79
6.3.2. Choix de la dose critique.....	79
6.3.3. Ajustement temporel .....	79
6.3.4. Choix des facteurs d'incertitude.....	79
6.3.5. Proposition de VTR chronique pour les effets non cancérogènes par voie inhalation.....	80
6.3.6. Niveau de confiance .....	80
6.4. Proposition de VTR subchronique par voie inhalation .....	80
<b>7. Proposition de VTR cancérogène par voie respiratoire .....</b>	<b>82</b>
7.1. Choix de l'effet critique .....	82
7.2. Analyse des VTR cancérogènes.....	84
7.3. Proposition de ERU chronique pour les effets cancérogènes par voie inhalation.....	86
7.4. Niveau de confiance .....	86
<b>8. Conclusions du CES.....</b>	<b>88</b>
<b>9. Bibliographie .....</b>	<b>90</b>

**Annexe 1 : Lettre de saisine ..... 98**



## Sigles et abréviations

AAP : alanine aminopeptidase  
ACGIH : American Conference of Governmental Industrial Hygienists  
AEGL : Acute Exposure Guideline Levels  
Anses : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail  
ALT : alanine aminotransférase  
ARN : acide ribonucléique  
AST : aspartate aminotransaminase  
ATP : adénosine triphosphate  
AUC : Area Under the plasma concentration time Curve (Aire sous la courbe)  
BMR : benchmark risk  
BMD : benchmark dose  
BMDL : benchmark dose level  
CA : concentration admissible  
CEH : concentration équivalente humaine  
CES : comités d'experts spécialisés  
CYP450 : cytochromes P450  
Danish EPA : Danish Environmental Protection Agency  
DCA : acide dichloroacétique  
DER : Direction de l'Évaluation des Risques  
DFG : Deutsche Forschungsgemeinschaft  
ERUi : excès de risque unitaire individuel  
ESL : Effects Screening Levels  
FFPB : Fédération Française des Pressings et des Blanchisseries  
 $\gamma$ -GT : gamma-Glutamyl transférase  
GSH : glutathion  
GST : glutathion S-transférase  
ICC : Index de Confusion des Couleurs  
ICPE : installation classée pour l'environnement  
INRS : Institut National de Recherche et de Sécurité  
JISA : Japan Industrial Safety and Health Association  
LCM : leucémie mononucléaire  
LOAEL/C : lowest observed adverse effect level/concentration  
OEHHA : Office of Environmental Health Hazard Assessment  
OMS : Organisation Mondiale pour la Santé  
MassDEP : Massachusetts Department of Environmental Protection  
MG : moyenne géométrique  
MOA : mode of action (mode d'action)  
MRL : minimum risk level  
NAcTCVC : N-acétyl-S-(1,2,2-trichlorovinyl)-L-cysteine  
NAG : N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase  
NOAEL / C : no observed adverse effect level / concentration

NRC : National Research Council  
NTP : National Toxicology Program  
PBPK : physiologically based pharmacokinetic (pharmacocinétique à base physiologique)  
PCE : perchloroéthylène  
PEV : potentiel évoqué visuel  
POD : point of departure (point de départ)  
PPAR $\alpha$  : peroxysomes alpha  
RBP : retinol binding protein  
REL : reference exposure level  
REV : reference value  
RfD : reference dose  
RIVM : Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (The Netherlands national institute for public health and the environment)  
RBP : retinol binding protein  
SCOEL : Scientific Committee on Occupational Exposure Limits  
SNC : système nerveux central  
SRT : simple reaction time  
TCA : tolerable concentration in air (concentration tolérable dans l'air)  
TCA : acide trichloroacétique  
TCE : trichloroéthylène  
TCEQ : Texas Commission on Environmental Quality  
TCOH : trichloroéthanol  
TCVC : S-(1,2,2-trichlorovinyl)cystéine  
TCVG : S-(1,2,2-trichlorovinyl)glutathion  
TDI : tolerable daily intake (concentration journalière tolérable)  
TLV : threshold limit value  
TWA : time-weighted average  
UESC : Unité d'Evaluation des Substances Chimiques  
UF : uncertainty factor  
US EPA : United States Environmental Protection Agency  
VG : valeur guide  
VGAI : valeur guide de l'air intérieur  
VLEP : valeur limite d'exposition professionnelle  
VTR : valeur toxicologique de référence  
OMS : World Health Organization (Organisation Mondiale de la Santé)

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Valeurs de référence élaborées ou choisies par l'Anses .....	14
Tableau 2 : Identification de la substance .....	15
Tableau 3 : Propriétés physico-chimiques (Anses, 2010) .....	15
Tableau 4 : Études chez des volontaires humains (EU DRAR, 2008 ; SCOEL, 2009).....	23
Tableau 5 : Incidence de tumeurs primaires chez les rats et les souris exposés au PCE dans l'étude du NTP (1986) (OEHHA, 2016) .....	39
Tableau 6 : Incidence de tumeurs primaires chez les rats et les souris exposés au PCE dans l'étude de la JISA (1993) (OEHHA, 2016).....	40
Tableau 7 : VTR aiguës pour des expositions par inhalation .....	49
Tableau 8 : VTR intermédiaires pour des expositions par inhalation .....	50
Tableau 9 : VTR chronique à seuil pour des expositions par inhalation .....	51
Tableau 10 : VTR chroniques à seuil pour des expositions par inhalation (ATSDR, 1997 et 2014) .....	52
Tableau 11 : VTR chroniques à seuil pour des expositions par inhalation .....	53
Tableau 12 : VTR chronique à seuil pour des expositions par inhalation (TCEQ, 2008 ; révisé en 2015).....	53
Tableau 13 : VTR chronique à seuil pour des expositions par inhalation (OMS, 2006a) .....	54
Tableau 14 : VTR chronique à seuil pour des expositions par inhalation (OMS, 2000 et 2010) .....	55
Tableau 15 : VTR chronique à seuil par inhalation (US EPA, 2012).....	56
Tableau 16 : VTR chronique à seuil pour des expositions par inhalation (Danish EPA, 2014) .....	56
Tableau 17 : VTR chronique sans seuil pour des expositions par inhalation (US EPA, 2012).....	57
Tableau 18 : VTR chronique cancérogène sans seuil pour des expositions par inhalation (MassDEP, 2014) .....	59
Tableau 19 : Extrapolation de la concentration interne humaine à la concentration externe humaine de PCE .....	59
Tableau 20 : VTR chronique sans seuil pour des expositions par inhalation (TCEQ, 2008 ; révisé 2015) ....	60
Tableau 21 : VTR chronique à seuil pour des expositions par inhalation (OEHHA, 2016).....	61
Tableau 22 : Doses totales de métabolites estimées par modèle PBPK.....	62
Tableau 23 : BMD et BMDL modélisées à partir des études de la JISA (1993) et du NTP (1986).....	63
Tableau 24 : ERU à partir des études de cancérogénèse du NTP (1986) et de la JISA (1993).....	64
Tableau 25 : ERU identifiés à partir des études de la JISA (1993) et du NTP (1986) .....	65
Tableau 26 : Résultats de modélisation de la relation dose-réponse à partir des études du NTP (1986) et de la JISA (1993) dans le cas des effets cancérogènes (Santé Canada, 2015).....	67
Tableau 27 : VTR disponibles pour une exposition aiguë par inhalation .....	68
Tableau 28 : VG / VTR à seuil pour des effets non cancérogènes disponibles pour des expositions subchronique / chronique par inhalation.....	69

Tableau 29 : VTR pour des effets cancérogènes disponibles pour des expositions chroniques par inhalation .....	71
Tableau 30 : VTR aiguë par inhalation Anses.....	88
Tableau 31 : VTR subchronique et chronique par inhalation .....	88
Tableau 32 : ERU (chronique) sans seuil par inhalation .....	89

## Liste des figures

Figure 1 : Voie oxydative de la métabolisation du perchloroéthylène (CIRC, 2014).....	18
Figure 2 : Voie de conjugaison au Glutathion de la métabolisation du perchloroéthylène (CIRC, 2014) .....	19
Figure 3 : Exposition continue au PCE à la NOAEC de 10 ppm.....	73
Figure 4 : Exposition continue de PCE à la LOAEC de 7,3 ppm .....	81

# 1. Contexte, objet et modalités de réalisation de l'expertise

## 1.1. Contexte

Une valeur toxicologique de référence, ou VTR, est un indice toxicologique qui permet de qualifier ou de quantifier un risque pour la santé humaine. Elle établit le lien entre une exposition à une substance toxique et l'occurrence d'un effet sanitaire indésirable. Les VTR sont spécifiques d'une durée d'exposition (aiguë, subchronique ou chronique) et d'une voie d'exposition (orale, cutanée ou respiratoire). La construction des VTR diffère en fonction des connaissances ou des hypothèses formulées sur les mécanismes d'action des substances. Actuellement, l'hypothèse par défaut est de considérer une relation monotone entre l'exposition, ou la dose, et l'effet, ou la réponse. En l'état actuel des connaissances et par défaut, on considère généralement que, pour les effets non cancérogènes, la toxicité ne s'exprime qu'au-delà d'un seuil de dose (Afsset, 2010).

En pratique, la construction de la VTR à seuil comprend les quatre étapes suivantes :

- choix de l'effet critique ;
- choix d'une étude de bonne qualité scientifique permettant généralement d'établir une relation dose - réponse ;
- choix ou construction d'une dose critique à partir des doses expérimentales et/ou des données épidémiologiques ;
- application de facteurs d'incertitude à la dose critique pour tenir compte des incertitudes.

L'élaboration des VTR suit une approche très structurée et exigeante qui implique des évaluations collectives par des groupes de spécialistes.

## 1.2. Objet de la saisine

Dans le cadre des évaluations de risques réalisées dans le traitement des dossiers relatifs aux installations classées pour la protection de l'environnement (ICPE) ou à la gestion des sites et sols pollués, les Agences régionales de santé (ARS) ou les bureaux d'étude remontent à la DGS des questions relatives au choix des VTR de certaines substances. Ce choix s'effectue au regard de la note d'information N° DGS/EA1/DGPR/2014/307 du 31 octobre 2014 relative aux modalités de sélection des substances chimiques et de choix des VTR pour mener les évaluations des risques sanitaires dans le cadre des études d'impact et de la gestion des sites et sols pollués.

Dans cette note, l'Anses a été désignée comme agence d'expertise pour le choix et la construction des VTR. Cependant pour certaines substances, telles que le perchloroéthylène, l'Anses ne recommande qu'un excès de risque par inhalation. L'Anses a ainsi été saisie pour proposer des VTR par inhalation aiguë, subchronique et chroniques (à seuil et sans seuil).

L'Anses a déjà réalisé une revue des VTR existantes par voie respiratoire (aiguë, subchronique et chroniques à seuil et sans seuil) ainsi que leur analyse critique dans le cadre de plusieurs travaux

d'expertise collective suivants en lien avec les valeurs de référence par inhalation pour le perchloroéthylène (Tableau 1) :

- En 2010, l'Anses a proposé des valeurs guide de l'air intérieur (VGAI) pour le perchloroéthylène (VGAI court-terme :  $1380 \mu\text{g.m}^{-3}$  ; VGAI long-terme - effets non cancérogènes :  $250 \mu\text{g.m}^{-3}$ ) (Anses, 2009).
- L'Anses a également établi des valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) pour cette substance (VLEP-8h :  $138 \text{mg.m}^{-3}$  ; VLCT  $275 \text{mg.m}^{-3}$ ) (Anses, 2010).
- Enfin, une analyse approfondie des VTR chroniques par voie inhalée proposées par l'US EPA et a permis de retenir uniquement un excès de risque unitaire (ERU) par inhalation (ERU par inhalation :  $2,6.10^{-7} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$ ) (Anses, 2013a).

**Tableau 1 : Valeurs de référence élaborées ou choisies par l'Anses**

VGAI (Anses, 2009)	VLEP (Anses, 2010)	ERU par inhalation (Anses, 2013b)
VGAI court terme : $1\ 380 \mu\text{g.m}^{-3}$ VGAI intermédiaire : / VGAI long terme - effets non cancérogène : $250 \mu\text{g.m}^{-3}$ VGAI long terme - effets cancérogènes : /	VLEP-8h : $138 \text{mg.m}^{-3}$ VLCT : $275 \text{mg.m}^{-3}$	ERU par inhalation : $2,6.10^{-7} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$ Concentrations associées à plusieurs niveaux de risque : $10^{-4}$ : $400 \mu\text{g.m}^{-3}$ $10^{-5}$ : $40 \mu\text{g.m}^{-3}$ $10^{-6}$ : $4 \mu\text{g.m}^{-3}$

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

L'Anses a confié au comité d'experts spécialisé (CES) « Caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence » l'instruction de cette saisine.

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

Ces travaux sont ainsi issus d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires.

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – prescriptions générales de compétence pour une expertise (mai 2003) »

### 1.4. Prévention des risques de conflits d'intérêts.

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'agence ([www.anses.fr](http://www.anses.fr)).

## 2. Informations générales

### 2.1. Identification de la substance

Tableau 2 : Identification de la substance

Nom	Perchloroéthylène
Numéro CAS	127-18-4
Numéro EINECS	204-825-9
Synonymes	Tétrachloroéthylène 1,1,2,2-Tétrachloroéthylène 1,1,2,2-Tétrachloroéthène Tétrachloréthène Tétrachlorure d'éthylène
Formule brute	$\text{Cl}_2\text{C}=\text{CCl}_2$ $\text{C}_2\text{Cl}_4$
Formule développée	

### 2.2. Propriétés physico-chimique

Tableau 3 : Propriétés physico-chimiques (Anses, 2010)

Forme physique	Liquide incolore, volatil, non inflammable, à odeur d'éther
Poids moléculaire	165,834 g
Point d'ébullition	121,1 °C
Point de fusion	-22,3 °C
Pression de vapeur	18,5 mm Hg (2,4 kPa) à 25 °C
Densité	Liquide : $d_4^{20}$ 1,6230 Vapeur : 5,8 (par rapport à l'air, à 20 °C)
Facteurs de conversion	1 ppm = 6,90 mg/m <sup>3</sup> à 20 °C
Solubilité dans l'eau	presque insoluble dans l'eau : 0,015 g / 100 mL à 25 °C miscible avec la plupart des solvants organiques (éthanol, éther, chloroforme et benzène)
LogKow	2,67 (2,53 à 3,40)
Koc	247 (200 à 360)
Niveau de perception olfactive	ppm (ATSDR, 1997)

### 2.3. Production, sources d'émissions

#### 2.3.1. Production

Le perchloroéthylène (PCE) peut être produit par oxychloration, chloration et/ou par réaction de deshydrochloration d'hydrocarbures chlorés ou non. La méthode de production la plus commune est par chloration du propylène et l'oxychlorination du 1,2-dichloroéthane (EU DRAR, 2005)

### 2.3.2. Sources d'émission

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

#### 3.3.1 Sources liées au milieu intérieur

Le PCE est utilisé dans la fabrication de produits de décoration et de consommation tels que les moquettes, tapis, peintures et vernis (Anses, 2009).

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

#### 3.3.2 Sources liées au milieu extérieur

En France, les émissions de PCE dans l'atmosphère sont estimées à 3,9 kt par an (CITEPA, 2008). Depuis 1990, les émissions ont été divisées par un facteur 5. Les rejets proviennent principalement du nettoyage à sec des vêtements mais aussi du nettoyage de surface. Le PCE est aussi utilisé dans les activités industrielles suivantes : dégraissage et nettoyage de pièces métalliques, finissage des textiles, extraction des huiles et graisses et comme intermédiaire de synthèse et diluant pour peintures et vernis (INRS, 2007). La réglementation du Ministère en charge de l'environnement relative aux installations classées, qui porte sur les activités soumises à la taxe générale sur les activités polluantes, a permis de diminuer les émissions en PCE : rubrique 2345 - activités de nettoyage à sec ; 2564 - Nettoyage, dégraissage, décapage de surfaces. Mais dans l'activité de nettoyage des surfaces, le PCE est employé plus souvent en remplacement du trichloroéthylène (TCE). Le PCE peut également provenir, en milieu intérieur et extérieur, d'une pollution des sols suite à un déversement accidentel ou volontaire. Le PCE contenu dans les eaux de consommation et de surface se volatilise rapidement dans l'atmosphère.

## 3. Synthèse des données toxicologiques

### 3.1. Toxicocinétique

#### 3.1.1. Absorption

La vitesse d'absorption du PCE par inhalation, initialement rapide chez l'Homme, diminue à mesure que le sang et les tissus corporels se saturent (Monster *et al.*, 1979). Selon le modèle mathématique de Guberan and Fernandez (1974), la rétention en début d'exposition du PCE est élevée (91%) mais diminue progressivement jusqu'à 36% en fin d'exposition de 8h. Benoit *et al.* (1985) rapporte que chez 5 sujets exposés par inhalation à une concentration de 100 ppm, l'équilibre des concentrations de PCE dans le sang est atteint au bout de 50 à 100 minutes, avec une absorption se situant entre 78 et 89 %. La concentration sanguine de PCE croît pendant toute la durée de l'exposition chez des volontaires, exposés par inhalation à 1 ppm de PCE pendant 6 heures (Chiu *et al.*, 2007). L'absorption du PCE par inhalation est également importante chez les animaux de laboratoire (Schumann *et al.*, 1980 ; Dallas *et al.*, 1994).

L'absorption orale du PCE n'est pas documentée chez l'Homme.

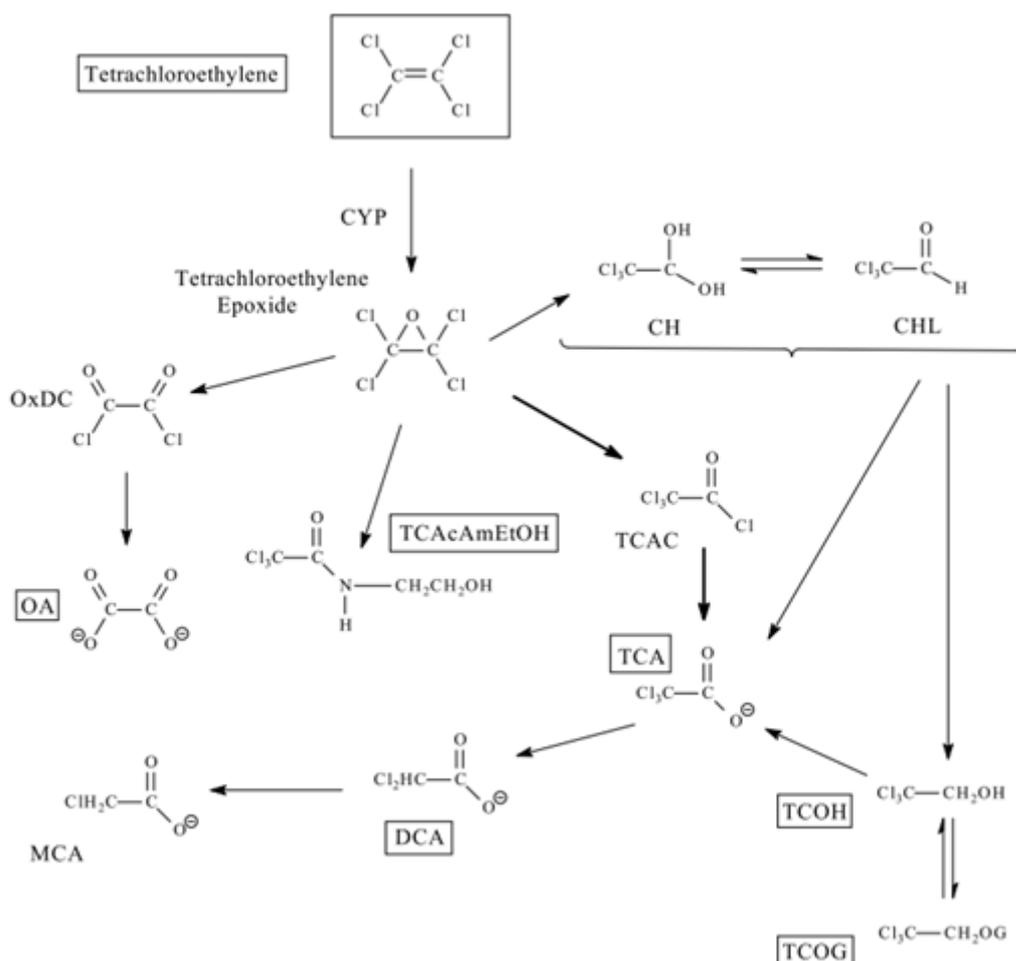
L'absorption cutanée du PCE peut se produire chez l'Homme lorsque la peau est exposée au produit sous forme liquide (Kezic *et al.*, 2001). L'absorption cutanée du PCE sous forme de vapeur serait toutefois négligeable par rapport à son absorption par inhalation (Riihimaki and Pfaffli, 1978).

#### 3.1.2. Distribution

La majeure partie du PCE se trouve dans les tissus adipeux, en raison des propriétés lipophiles du PCE. L'analyse de tissus de sujets humains ayant subi une exposition mortelle au PCE par inhalation a montré de fortes concentrations de PCE dans les tissus adipeux, le foie, le cerveau et les reins, et plus faibles dans les poumons (ATSDR 1997). De même, les concentrations les plus élevées de PCE chez des rats exposés ont été mesurées dans la graisse, les reins et le foie, et dans une moindre proportion dans les poumons, le cœur et les surrénales (Savolainen *et al.*, 1977 ; Pegg *et al.*, 1979). Le PCE a également été détecté dans le sang fœtal et le liquide amniotique de rates gravides exposés au PCE (Ghantous *et al.*, 1986). Il a été mesuré dans le lait maternel chez l'Homme et les animaux de laboratoire (Santé Canada, 2015). Seule une faible fraction (de 1 à 4 %) du PCE ingéré subsiste dans la carcasse de rats, dans une expérience d'exposition *via* l'eau de boisson saturée en PCE radiomarqué au <sup>14</sup>C (Frantz and Watanabe, 1983). Soixante-douze heures après l'exposition du PCE-<sup>14</sup>C, la radioactivité a été mesurée dans les homogénats de carcasses des rats sacrifiés (foie, reins, poumons, cœur, surrénales, graisse) et de la peau. La radioactivité dans les carcasses est estimée en moyenne à 0,9% seulement de la radioactivité administrée, comparativement aux 87,9% mesurés dans l'air exhalé.

### 3.1.3. Métabolisme

La majeure partie du PCE inhalé n'est pas métabolisée et est excrétée intacte (Chiu *et al.*, 2007). La métabolisation s'exerce principalement par 2 voies : la voie d'oxydation *via* les cytochromes P450 (CYP450) et la conjugaison au glutathion *via* la glutathion S-transférase (GST) (Guyton *et al.*, 2014).

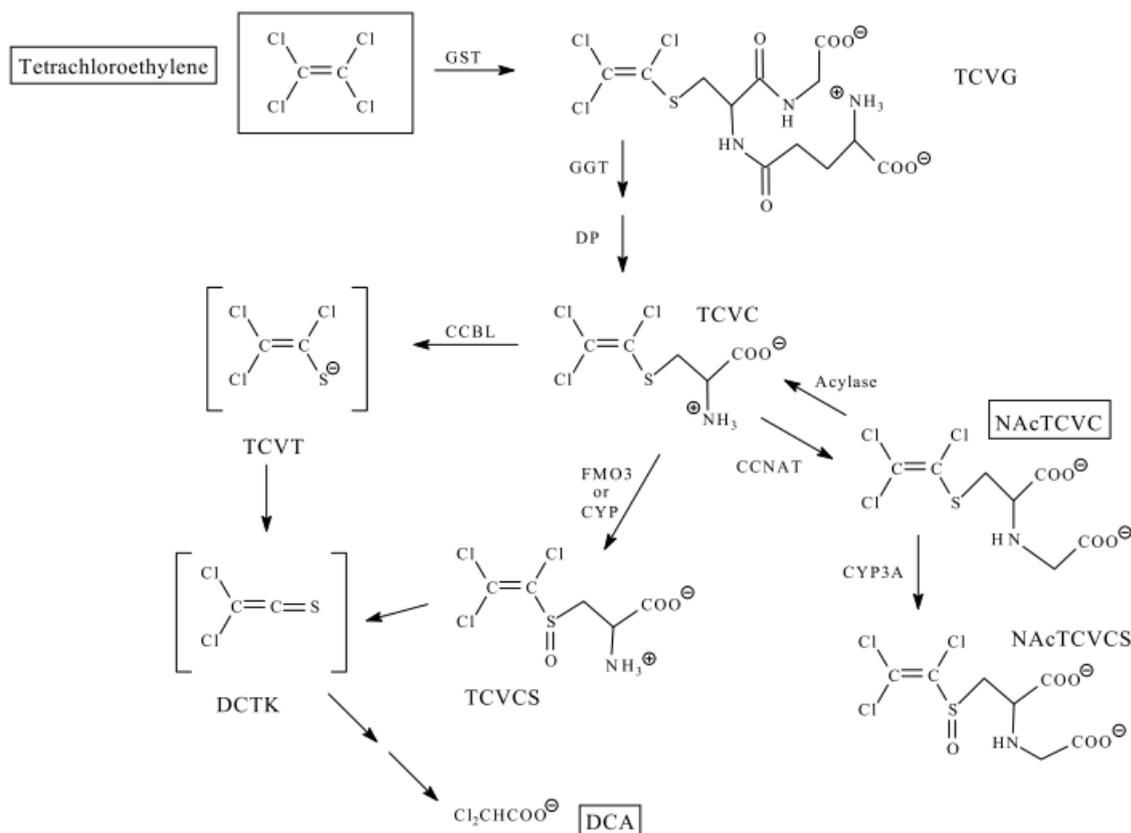


**CHL** : chloral ; **CH** : hydrate de chloral ; **TCAC** : chlorure de trichloroacétyle ; **TCAcAmEtOH** : trichloroacétyle aminoéthanol ; **OxDC** : dichlorure d'oxalate ; **TCA** : trichloroacétate ; **TCOH** : trichloroéthanol ; **TCOG** : glucuronide de trichloroéthanol ; **DCA** : dichloroacétate, **MCA** : monochloroacétate ; **OA** : oxalate.

**Figure 1 : Voie oxydative de la métabolisation du perchloroéthylène (CIRC, 2014)**

- le métabolisme oxydatif (Figure 1) a principalement lieu dans le foie. La réaction du PCE avec le CYP2E1 (principal isoforme identifié dans la métabolisation du PCE) génère un intermédiaire PCE-oxyde de fer, puis de l'oxyde de 1,1,2,2-tétrachloroéthylène, de l'acide oxalique (retrouvé chez le rat) et du chlorure de trichloroacétyle. L'époxyde produirait du chlorure de trichloroacétyle, du chlorure d'oxalyle (lui-même métabolisé en monoxyde de carbone et en dioxyde de carbone) et de l'hydrate de chloral ; chez le rat, la réaction de l'époxyde avec l'époxyde hydratase formerait de l'acide oxalique. Le principal métabolite, l'acide trichloroacétique (TCA), serait produit à partir du chlorure de trichloroacétyle. Les principaux produits finaux du métabolisme sont le TCA, le monoxyde de carbone, le dioxyde de carbone et – surtout chez le rat – l'acide oxalique. Chez

l'Homme, la saturation du métabolisme oxydatif est atteinte après une exposition par inhalation à des concentrations  $\geq$  à 100 ppm on a constaté des quantités excrétées de métabolites urinaires constantes, pour des travailleurs exposés à des concentrations plus élevées (Ikeda, 1977 ; Seiji *et al.*, 1989).



**CCBL** : conjugué cystéine  $\beta$ -lyase; **CCNAT** : conjugué cystéine N-acétyltransférase; **CYP3A** : cytochrome P-450 3A; **DCA** : dichloroacétate; **DCTK** : 1,1 dichloroéthylène; **DP** : dipeptidase; **FMO3** : flavine mono-oxygénase-3; **GGT** :  $\gamma$ -glutamyltransférase; **GSH** : glutathion; **GST** : glutathion S-transférase; **TCVC** : S-(1,2,2-trichlorovinyl)-L-cystéine; **TCVCS** : sulfoxyde de TCVC; **TCVG** : S-(1,2,2-trichlorovinyl)glutathion; **TCVT** : 1,2,2,-trichlorovinylthiol; **NAcTCVC** : N-acétyl-S-(1,2,2-trichlorovinyl)-L-cystéine, **NAcTCVCS** : sulfoxyde de NAcTCVC

**Figure 2 : Voie de conjugaison au Glutathion de la métabolisation du perchloroéthylène (CIRC, 2014)**

- la voie métabolique de réduction par conjugaison au glutathion par la GST (Figure 2) peut être active avant saturation de la voie oxydative (Chiu and Ginsberg, 2011), mais devient prédominante lorsque les concentrations de PCE sont suffisamment élevées pour saturer le CYP2E1. La conjugaison avec les GST a lieu surtout dans le foie, avec conversion du PCE en S-(1,2,2-trichlorovinyl)glutathion (TCVG). Celui-ci peut générer du S-(1,2,2-trichlorovinyl)cystéine (TCVC) par l'intermédiaire de la  $\gamma$ -glutamyltransférase et des dipeptidases; TCVG et TCVC vont être transportés vers les reins. La N-acétyltransférase peut catalyser la conversion de la TCVC en N-acétyl-S-(1,2,2-trichlorovinyl)-L-cystéine (NAcTCVC) qui est excrétée. D'autres enzymes peuvent

également générer des métabolites réactifs tels que sulfoxyde de TCVC (*via* la flavine monooxygénase-3 et des CYP) et le 1,2,2-trichlorovinylthiol (*via* les  $\beta$ -lyases). L'acide dichloroacétique (DCA), principal produit final de la voie métabolique faisant intervenir la GST chez les rongeurs, peut être généré à partir du 1,2,2-trichlorovinylthiol (US EPA, 2012). L'importance de la métabolisation du PCE par la GST n'est pas clairement élucidée chez l'Homme (Chiu and Ginsberg, 2011).

La conversion du PCE en TCA est la principale voie métabolique chez l'Homme, le rat et la souris, cependant des différences inter-espèces de métabolisation existent : la souris métabolise le PCE de manière plus intense que le rat, et le rat de manière plus efficace que l'Homme (Lash and Parker, 2001). Chez l'Homme, la métabolisation par voie oxydative est saturable : des études appliquées à des travailleurs du secteur du nettoyage à sec ou du milieu industriel montrent un plateau dans l'excrétion urinaire de métabolites trichlorés, pour des concentrations d'exposition atmosphérique de l'ordre de 50 ppm (Ikeda *et al.*, 1972) ou 100 ppm (Seiji *et al.*, 1989 ; Ohtsuki *et al.*, 1983). Selon le modèle de Chiu et Ginsberg (2011), la saturation de la voie oxydative commence à apparaître entre 1 et 10 ppm d'exposition au PCE chez la souris et entre 10 et 100 ppm chez le rat (OEHHA, 2016).

#### 3.1.4. Excrétion

La majeure partie du PCE est éliminée sans être métabolisée dans l'air expiré, quelle que soit la voie d'exposition, autant chez l'Homme que chez les animaux étudiés (Santé Canada, 2015). L'élimination du PCE chez l'Homme s'effectue en plusieurs phases : une élimination rapide à partir des tissus fortement vascularisés (cerveau, cœur, reins et glandes endocrines) ; une élimination plus lente à partir des muscles, de la peau et des tissus peu vascularisés (tissus conjonctifs, tissus pulmonaires) ; une élimination très lente à partir des tissus adipeux (Guberan and Fernandez, 1974). Des demi-vies respectives de 12 - 16 heures, 30 - 40 heures et 55 heures pour ces 3 phases ont été suggérées par Monster *et al.* (1979). Des demi-vies d'élimination du PCE à partir des tissus adipeux de 79 minutes (Benoit *et al.*, 1985) et de 71,5 heures (modèle de Guberan et Fernandez, 1974) ont également été calculées. L'élimination sur une courte période de temps est plus prononcée chez les personnes dont le poids corporel et/ou le BMI est moins élevé (Monster *et al.*, 1983).

Les demi-vies calculées chez le rat se situent entre 6,94 et 7,43 heures (Santé Canada, 2015).

De 1 à 3 % du PCE administré est excrété sous forme de TCA chez l'Homme, son principal métabolite urinaire identifié (Chiu *et al.*, 2007). Des demi-vies de 45,6 à 65h pour le TCA urinaire et de 75 - 90h pour le TCA sanguin ont été identifiées chez l'Homme (Monster *et al.*, 1983 ; Volkel *et al.*, 1998). La NAcTCVC a également été mesurée dans l'urine chez l'Homme après exposition au PCE (Volkel *et al.*, 1998). Le DCA a été détecté dans l'urine des rats (Volkel *et al.*, 1998), mais pas dans celle de l'Homme.

## 3.2. Synthèse des données de toxicité

### 3.2.1. Chez l'Homme

#### 3.2.1.1. Toxicité aiguë

Des cas de décès ont été rapportés chez l'Homme après inhalation de vapeurs de PCE (Gaillard *et al.*, 1995 ; Levine *et al.*, 1981 ; Lukaszewski, 1979 ; Isenschmid *et al.*, 1998). Les analyses de sang et des tissus durant les autopsies ont toutes confirmées l'exposition fatale au PCE. Le décès est attribué à une **dépression du système nerveux central (SNC)**. Le National Advisory Committee for Acute Exposure Guideline Levels for Hazardous Substances (NAC/AEGL Committee) a calculé un AEGL-3 de 1600 ppm pour le PCE : cette valeur atmosphérique correspond à un seuil au-dessus duquel la population générale, y compris les sujets sensibles, est susceptible d'être affectée par des effets létaux d'une exposition au PCE (National Advisory Committee for AEGLs, 2009).

Plusieurs études d'exposition contrôlée chez l'Homme ont été réalisées. Les principaux effets observés ont été l'irritation des yeux et du système respiratoire, une perte de la coordination ainsi que d'autres effets sur le système nerveux central : céphalée, somnolence (Tableau 4) (Anses, 2010).

Dans l'étude de **Rowe *et al.* (1952)**, des volontaires exposés à une dose unique de PCE (1060 ppm durant 1 à 2 min, 600 ppm pendant 10 min, 216 - 280 ppm jusqu'à 2h et 106 ppm durant 1h), ont présenté une **irritation nasale et oculaire**, des **vertiges** et une **somnolence** au-delà de 216 ppm (1490 mg.m<sup>-3</sup>) ainsi qu'une **altération de la coordination motrice** à 280 - 600 ppm (1932 - 4140 mg.m<sup>-3</sup>). Seule une irritation oculaire a été observée à 106 ppm (731 mg.m<sup>-3</sup>) pendant 1h, dose considérée comme une LOAEC pour l'irritation oculaire et comme une NOAEC pour l'irritation pulmonaire (ATSDR, 1997).

Dans l'étude de **Stewart *et al.* (1970)**, 12 sujets en bonne santé ont été exposés à 100 ppm (690 mg.m<sup>-3</sup>) pendant 7h. Des symptômes neurologiques dont des irritations oculaires et nasales ont été reportés (60% des sujets), des céphalées (26%), un étourdissement (26%), une sensation nauséuse (40%) et une difficulté d'élocution (25%). Bien que ces deux études sur des volontaires sains soient limitées dans leur conception, elles ont néanmoins été considérées comme suffisamment robustes pour faire progresser l'évaluation de risque européenne : la NOAEC de 106 ppm / 1h pour les pics d'exposition court terme et le LOAEC de 100 ppm / 7h pour la VLEP sur 8h (EU DRAR, 2008).

**Altmann *et al.* (1990)** ont constitué deux groupes : l'un de 12 sujets exposés à 10 ppm (69 mg.m<sup>-3</sup>) et l'autre de 10 sujets exposés à 50 ppm (345 mg.m<sup>-3</sup>), 4h/j pendant 4 jours consécutifs. L'étude ne comprend pas de groupe témoin. Cette étude semble montrer un effet sur la vision (analyse des PEV) à 50 ppm mais pas à 10 ppm. Elle indique en effet un changement de PEV (augmentation de latence des pics de PEV mesurés en pré-exposition et les pics mesurés lors des 4 jours d'exposition) chez 10 volontaires masculins exposés au PCE à 50 ppm, comparativement à 12 hommes exposés à 10 ppm à durée d'exposition équivalente (4h / j pendant 4 jours). Lorsque tous les résultats de PEV sont considérés, l'analyse par régression linéaire indique une relation significative entre la concentration sanguine de PCE et l'augmentation de latence entre le jour contrôle (pré-exposition) et les 4 jours d'exposition du pic de PEV N150

( $r = -0,45$ ,  $p < 0,03$ ). Lorsque seuls les changements de latence du PEV1 (check-size 12,5' ; contraste 0,9) en fonction de la concentration de PCE sanguin sont considérés, une différence significative de latence est observée pour les 3 pics (N75 :  $r = -0,38$ ,  $p < 0,04$  ; P100  $r = -0,36$ ,  $p < 0,06$  ; N150 :  $r = -0,50$ ,  $p < 0,02$ ). Cette étude a été critiquée par le DECOS (2003) sur les analyses statistiques des résultats et par l'EU DRAR (2008) sur les résultats contradictoires concernant les effets sur le PEV (Anses, 2010).

Les mêmes volontaires subissant le même protocole d'exposition ont été repris pour l'étude d'**Altmann et al. (1992)** et ont été soumis à une batterie de tests neurocomportementaux avant et après l'exposition afin d'estimer les performances et la coordination motrices, la concentration, la reconnaissance des formes, l'apprentissage, l'humeur (tests de «finger tapping, eye-hand coordination, simple reaction time (SRT), continuous performance (CPT to assess vigilance), symbol-digit, visual memory, pattern recognition, digit learning, paired associates learning and retention, vocabulary and profile of mood scales tests»). Douze volontaires masculins ont donc été exposés à 10 ppm et 16 volontaires à 50 ppm de PCE pendant 4j, 4h / jour. À 50 ppm, une augmentation significative des latences N75, P100 et N150 des pics des PEV par rapport aux niveaux de base de pré-exposition a été notée ( $p < 0,05$ ), ainsi que des déficits significatifs de performance dans la vigilance ( $p = 0,04$ ) et dans la coordination yeux-main ( $p = 0,05$ ), comparativement aux sujets exposés à 10 ppm de PCE pour lesquels aucun effet n'a été observé.

Tableau 4 : Études chez des volontaires humains (EU DRAR, 2008 ; SCOEL, 2009)

Étude	Sujets	Effets
<b>Rowe et al. (1952)</b>	4 sujets exposés en moy. à 1060 ppm pendant 1-2 min	Irritation marquée des yeux et des voies respiratoires supérieures ; malaise sévère chez une personne après 2 min d'exposition ; complète récupération
	2 sujets exposés en moy. à 600 ppm pendant 10 min	Irritation des yeux et du nez, malaises, oppression, engourdissement de la bouche, perte d'inhibition, difficulté de coordination, récupération complète en 1h
	4 sujets exposés en moy. à 280 ppm pendant une durée maximale de 2h	Sensation de malaise, sensation de brûlure des yeux, congestion des sinus frontaux, épaissement de la langue, irresponsabilité, nausée, altération de la coordination motrice. Un sujet s'est senti souffrant pendant plusieurs heures, les autres ont récupéré en moins d'une heure.
	4 sujets exposés en moy. à 216 ppm pendant une durée maximale de 2h	Légère irritation oculaire et congestion temporaire des sinus, malaise (ébrété), somnolence
	6 sujets exposés en moy. à 106 ppm pendant 1h	Légère irritation oculaire lors des pics de concentration, aucun effet neurologique. NOAEC irritation respiratoire et effets neurologiques type somnolence (ATSDR, 1997 ; EU DRAR, 2008 ; SCOEL, 2008). LOAEC irritation oculaire (ATSDR, 1997).
<b>Stewart et al. (1970)</b>	- 11 sujets exposés à 100 ppm (690 mg.m <sup>-3</sup> ) pendant 7h - 5 sujets exposés à 100 ppm (690 mg.m <sup>-3</sup> ) pendant 7h, 5 jours consécutifs	La plupart des sujets éprouvent un ou plusieurs des symptômes suivants : irritation modérée des yeux, du nez ou de la gorge, céphalée frontale, rougeur, somnolence, difficulté de sommeil.
<b>Altmann et al. (1990)</b>	- 12 sujets exposés à 10 ppm (69 mg.m <sup>-3</sup> ) 4h/j pendant 4j consécutifs - 10 sujets exposés à 50 ppm (345 mg.m <sup>-3</sup> ), 4h/j pendant 4 j consécutifs	Changements dans la latence des pics de PEV, dans la sensibilité aux contrastes visuels chez les sujets exposés à 50 ppm
<b>Altmann et al. (1992)</b>	- 12 sujets exposés à 10 ppm (69 mg.m <sup>-3</sup> ) 4h/j pendant 4j consécutifs - 16 sujets exposés à 50 ppm (345 mg.m <sup>-3</sup> ), 4h/j pendant 4j consécutifs	Changements dans la latence des pics de PEV, baisse des résultats dans les essais de coordination et de vigilance pour les sujets exposés à 50 ppm -> semble indiquer un déficit psychomoteur des sujets exposés à 50 ppm par rapport aux sujets exposés à 10 ppm.

### 3.2.1.1.1. Irritation

#### Irritation respiratoire (Anses, 2010)

Les vapeurs de PCE ont entraîné des irritations du tractus respiratoire chez des volontaires exposés à des concentrations supérieures ou égales 216 ppm soit 1490 mg.m<sup>-3</sup> (irritations nasales : écoulements légers) pendant 45 min à 2h. Aucune irritation n'était observée à 106 ppm (731 mg.m<sup>-3</sup>) pendant 1h (Rowe *et al.*, 1952 ; Tableau 4). Dans une autre étude sur des volontaires (Stewart *et al.*, 1970), certains sujets se sont plaints d'une irritation nasale modérée qui s'est développée dans les deux premières heures et disparaissait avant la fin des 7h d'exposition.

#### Irritation oculaire (Anses, 2010)

Dans l'étude de Rowe *et al.* (1952) sur des volontaires exposés à des vapeurs, des sujets se sont plaints d'une douleur oculaire légère et persistante lors d'une exposition à 216 ppm (1490 mg.m<sup>-3</sup>) et d'une sensation de brûlure à 280 ppm (1932 mg.m<sup>-3</sup>). Les auteurs ont conclu que la concentration de 106 ppm (731 mg.m<sup>-3</sup>) pouvait être considérée comme une NOAEC pour l'irritation oculaire. Ultérieurement dans l'étude de Stewart *et al.* (1970), des volontaires exposés à 100 ppm (690 mg.m<sup>-3</sup>) se sont plaints d'une irritation oculaire modérée se développant dans les deux premières heures et disparaissant avant la fin des 7h d'exposition. Deux des 5 sujets de cette étude qui ont été exposés à la même concentration mais durant 5 jours consécutifs ont constamment évoqué une irritation oculaire modérée.

Aucune étude n'a rapporté des cas de projection accidentelle de PCE dans l'œil (EU DRAR, 2008).

### **Irritation cutanée (Anses, 2010)**

Le PCE est un irritant cutané chez l'homme provoquant des érythèmes et des cloques. Les symptômes peuvent perdurer plusieurs mois après le contact (EU DRAR, 2008 ; ATSDR, 1997). L'irritation cutanée se produit en cas de contact avec du PCE liquide (immersion ou port de vêtements trempés) et non pas en cas d'exposition professionnelle habituelle (DECOS, 2003).

#### **3.2.1.1.2. Sensibilisation**

Le potentiel sensibilisant (cutanée ou respiratoire) est négligeable ou nul (EU DRAR, 2008).

#### **3.2.1.2. Toxicité subchronique**

L'étude de Stewart *et al.* (1977) a été réalisée en double aveugle avec un groupe de 6 hommes et 6 femmes exposés 5,5h / j à 0, 25 et 100 ppm (0, 173 et 690 mg.m<sup>-3</sup>) pendant 10 semaines à raison de 3j d'exposition au PCE suivi de 2j d'exposition à l'air. Les sujets ont été exposés au PCE seul ou en combinaison avec des faibles doses de diazépam ou d'alcool. Les résultats n'ont pas montré d'effets significatifs dans les tests neurologiques et neurocomportementaux bien que des effets adverses considérés comme contradictoires par les auteurs aient été trouvés à 100 ppm dans le 3<sup>ème</sup> test de coordination de Flanagan (exploration de la fonction motrice). Les résultats de cette étude ne montrent aucune preuve d'effet toxicologique significatif à 100 ppm.

#### **3.2.1.3. Toxicité chronique**

##### **3.2.1.3.1. Neurotoxicité (Anses, 2010)**

Les effets potentiels d'une exposition chronique au PCE sur le système nerveux ont été explorés par des études de terrain sur des salariés d'entreprises de nettoyage à sec et une étude plutôt environnementale chez des personnes vivant à côté de ces entreprises (Altmann *et al.*, 1995). Les auteurs de ces études ont examiné les aspects neurocomportementaux et neurologiques. Dans l'ensemble, il est difficile d'attribuer une signification toxicologique à l'ensemble de ces résultats du fait de failles méthodologiques incluant l'absence de groupe témoin (ou le choix inapproprié d'un groupe témoin), un manque de relation entre les expositions et les réponses observées, certaines incohérences de résultats entre les tests et entre les études et/ou, enfin, le faible nombre de sujets recrutés pour ces études. Au total, ces études ne montrent pas une association claire entre des

atteintes neurocomportementales et/ou neurologiques pour des expositions chroniques à des concentrations inférieures à 67 ppm (462 mg.m<sup>-3</sup>) (Anses, 2010).

Les **études épidémiologiques** indiquent des effets de neurotoxicité en cas d'exposition à des concentrations supérieures à 100 ppm (690 mg.m<sup>-3</sup>), incluant : céphalées, vertiges, étourdissements, rougeurs, difficultés d'élocution, somnolence, perte des inhibitions, réjouissance, sentiment d'extase et altération de la coordination motrice. Bien que de nombreuses études sur la santé des salariés exposés de façon chronique au PCE aient été réalisées, une interprétation des résultats est difficile du fait que la plupart d'entre elles sont critiquables tant au niveau de leur conduite que dans la présentation de leurs résultats (EU DRAR, 2008). Dans son expertise le DECOS (2003) a décidé de ne pas utiliser certaines études suggérant l'apparition d'effets neurologiques à des concentrations inférieures à 100 ppm (690 mg.m<sup>-3</sup>), du fait de failles méthodologiques ou de résultats ne permettant pas de conclure.

### **Effets neurocomportementaux**

**Echeverria et al. (1995)** ont réalisé une étude sur 65 nettoyeurs à sec employés au minimum 1 an dans l'un des 23 établissements de nettoyage à sec de Detroit (Michigan). Ces employés ont été répartis en 3 groupes d'exposition : basse (11,2 ppm ; 77,3 mg.m<sup>-3</sup> ; n=24), modérée (23,2 ppm ; 160 mg.m<sup>-3</sup> ; n=18) et haute (40,8 ppm ; 282 mg.m<sup>-3</sup> n=23). Les sujets ont été soumis à une batterie de tests neurocomportementaux le 1<sup>er</sup> et le 2<sup>ème</sup> jour de la semaine de travail (Profile of Mood States, mémoire immédiate des chiffres, mémoire visuelle, échelle clinique de mémoire de Wechsler, échelle d'évaluation neurologique de la mémoire des dessins, échelle d'évaluation neurologique de la reconnaissance des dessins, trail making test, échelle d'évaluation neurologique des codes et vocabulaire). Des modèles de régression ont été appliqués afin d'analyser l'effet possible d'autres variables sur les résultats des tests, dont l'âge, le nombre d'années de scolarité, les aptitudes verbales, la fréquence de consommation d'alcool, le nombre d'heures de sommeil, la fatigue, l'humeur, les symptômes, la prise de médicaments et l'exposition actuelle ou antérieure, professionnelle ou non, à des substances neurotoxiques. Des scores significativement plus faibles dans le cas d'une exposition pendant toute la vie ont été relevés pour les tests de reproduction visuelle et de reconnaissance des motifs. Les auteurs ont trouvé une vulnérabilité des fonctions faisant intervenir la fonction visuelle chez les sujets les plus fortement exposés (concentration de 41 ppm, durant en moyenne 14,6 années). Les seules données sur l'exposition fournies dans cette étude concernent l'exposition actuelle des sujets, par échantillons prélevés sur 15 minutes auprès d'un sous-groupe de sujets. Aucune association n'a été observée entre le degré d'exposition actuelle et les effets neurocomportementaux.

**Ferroni et al. (1992)** ont examiné les effets neurocomportementaux de l'exposition professionnelle au PCE chez 60 femmes travaillant dans des établissements de nettoyage à sec (10 ans de service en moyenne) par comparaison avec un groupe témoin (n=30) équivalent en âge, sexe et en résultat pour le test de vocabulaire recruté dans une entreprise de nettoyage n'utilisant pas de solvant. Les concentrations en PCE étaient comprises entre 1 et 67 ppm (6,9 à 462 mg.m<sup>-3</sup> ; médiane à 15 ppm, 104 mg.m<sup>-3</sup>). Une batterie de 5 tests neurocomportementaux a été utilisée pour évaluer les performances motrices, l'attention, la mémoire court terme, l'efficacité intellectuelle et la capacité d'abstraction : « finger tapping with both dominant and non-dominant hands, simple reaction times, digit symbol, and shape comparison in two different versions constructed to test vigilance and the response to moderate stress ». Par ailleurs, des échantillons

sanguins ont été prélevés avant les évaluations afin de mesurer le PCE et la prolactine sérique : ces mesures avaient pour objet de tester l'hypothèse suivant laquelle une exposition long terme au PCE était susceptible d'affecter le contrôle dopaminergique de la sécrétion de prolactine et de diminuer les performances neurocomportementales. Au total, les auteurs n'ont pu montrer de lien entre une exposition chronique au PCE jusqu'à 67 ppm (462 mg.m<sup>-3</sup>) et la sécrétion de prolactine ou les performances neurocomportementales. Les mesures d'exposition et les tests neurologiques n'ont pas montré de corrélation. Il est possible que des pics d'exposition puissent être à l'origine des effets observés (INERIS, 2000).

L'étude de **Seeber (1989)** comprenait 101 employés d'établissements de nettoyage à sec (57 sujets exposés en moyenne à 12 ppm (83 mg.m<sup>-3</sup>) et 44 à 54 ppm (303 à 373 mg.m<sup>-3</sup>) ainsi que 84 sujets témoins employés dans des grands magasins et à la réception d'hôtels. Les sujets devaient répondre à un questionnaire sur les symptômes neurologiques et se soumettre à une série de tests psychologiques testant la vigilance, les performances motrices, la mémoire, l'efficacité intellectuelle, la logique, la dextérité manuelle et la coordination motrice : « perceptual speed, finger tapping, aiming, digit span memory, digit symbol, choice reaction time, cancellation task, logical thinking, Mira and Santa Ana tests ». Les moyennes de tous ces tests pour tous les groupes ont été considérées comme normales. Au total, étant donné l'absence de relation exposition/effet, cette étude n'a pu établir une association entre l'exposition à des concentrations de PCE jusqu'à 54 ppm (373 mg.m<sup>-3</sup>) et l'apparition de symptômes neurologiques ou de déficits neurocomportementaux. Cette étude paraît fiable du fait du nombre de sujets recrutés et de la considération statistique des facteurs confondants potentiels.

**Le NIOSH (1977)** cite une étude qui réunissait une faible cohorte de 9 hommes (exposition moy. 32 ppm) et 9 femmes (exposition moy. 18 ppm) employés dans le nettoyage à sec (1 à 37 ppm (6.9 à 255 mg.m<sup>-3</sup>) ; pic d'exposition à 215 ppm (1484 mg.m<sup>-3</sup>) ainsi qu'un groupe témoin de 9 blanchisseuses. Les durées d'exposition moyennes étaient de 9,8 ans pour les hommes et 6,7 ans pour les femmes. Quatre d'entre eux avaient un historique d'exposition aux solvants pétroliers dont la durée moyenne était de 16,5 ans ; d'autres sujets avaient été exposés au tétrachlorure de carbone pendant 5 ans et au disulfure de carbone durant 10 ans. Les auteurs n'ont pu démontrer de lien entre une exposition chronique au PCE jusqu'à 37 ppm (255 mg.m<sup>-3</sup>) et une atteinte neurologique ou des performances neurocomportementales. L'intérêt de cette étude réside en ce que l'analyse par régression multiple a démontré que les déficits neurologiques observés étaient corrélés avec les expositions antérieures aux solvants hydrocarbonés et non pas au PCE.

**Altmann et al. (1995)** ont réalisé une étude de type environnementale dont les 14 sujets exposés ont été recrutés parmi des gens vivant depuis plus d'un an près d'entreprises de nettoyage à sec plus un groupe témoin de 23 personnes. Les concentrations atmosphériques moyennes étaient de 0,2 ppm pour le groupe exposé et 0,0003 ppm pour les témoins. Des légères diminutions considérées comme statistiquement significatives ont été enregistrées chez les exposés par rapport au groupe témoin après ajustement sur l'âge, le sexe et l'éducation pour des tests estimant la mémoire visuelle, le temps de réaction à un stimulus visuel et la concentration : « visual memory, simple reaction time test and continuous performance test ». Cependant, Altmann lui-même mentionne les limites de son étude au regard du nombre restreint de sujets qui y sont inclus.

Par contre, l'étude de **Lauwerys et al. (1983b)** portant sur des travailleurs exposés durant 3 à 6 ans à une moyenne de 20 - 21 ppm (138 -145 mg.m<sup>-3</sup>) de PCE (8h/j, 5j/sem), a montré une absence d'effet au niveau neurologique (tests psychomoteurs), hépatique et rénal.

### **Vision des couleurs**

Une revue détaillée des études ayant spécifiquement recherché un effet du PCE sur la vision des couleurs a été réalisée par l'EU DRAR (2008), tel que rapporté dans le rapport d'expertise de l'Anses sur les VLEP du PCE (Anses, 2010). Parmi celle-ci, les études de Nakatsuka *et al.* (1992) et de Cavalleri *et al.* (1994). Les études de Gobba *et al.* (1998), Getz *et al.* (2012), Schreiber *et al.* (2002) ainsi que celle très récente de Chiesi *et al.* (2016) complètent les données issues des 2 études citées précédemment.

**Nakatsuka et al. (1992)** sur un groupe de 64 employés du nettoyage à sec exposés à 13 ppm (90 mg.m<sup>-3</sup> ; moyenne géométrique) de PCE, comparé à 120 sujets témoins non exposés aux solvants. Les informations portant sur la durée d'emploi moyenne ou la méthode de recrutement ne sont pas indiquées (contrairement à Cavalleri *et al.*, 1994). Les auteurs, utilisant le test de Lanthony (Lanthony new color test) et le test Ishihara, n'ont pu montrer un effet entre le PCE et un effet sur la discrimination des couleurs. Les résultats de cette étude qui, du fait de sa méthodologie, peut certainement passer à côté d'effets subtils, ne peuvent néanmoins être complètement ignorés (Anses, 2013).

**Cavalleri et al. (1994)** a porté sur 35 employés d'entreprises de nettoyage à sec et sur un groupe de 35 sujets témoins non exposés. Le test de discrimination des couleurs 15 Hue désaturé de Lanthony<sup>1</sup> (Lanthony D15d) a été utilisé. La moyenne d'exposition globale était de 6,2 ppm soit 41 mg.m<sup>-3</sup> (7,3 ppm (50 mg.m<sup>-3</sup>) pour les 22 opérateurs et 4,8 ppm (33 mg.m<sup>-3</sup>) pour les 13 personnes affectées au repassage). La durée d'exposition moyenne était de 8,8 années. Les résultats sur les 35 personnes montrent une augmentation significative de l'Index de Confusion des Couleurs (ICC)<sup>2</sup>. Cette augmentation n'est pas significative pour le sous-groupe des personnes affectées au repassage. Une analyse de régression multiple a montré une corrélation significative entre l'ICC et l'exposition moyenne du jour (TWA) reflétant donc les effets d'une exposition récente. En revanche, cette analyse n'a pas montré de corrélation entre l'ICC et le nombre d'années d'exposition au PCE, d'où une faible probabilité pour que ces effets sur la vision des couleurs soient cumulatifs.

**Gobba et al. (1998)** reprennent les mêmes sujets que dans l'étude de Cavalleri *et al.* (1994) (2 retraités non examinés) dans le cadre d'une étude de suivi sur deux ans et les séparent en deux groupes. Le premier (19 sujets) pour lesquels l'exposition a augmenté de 12 mg.m<sup>-3</sup> (1,7 ppm ; 0,2-7,9 ppm) à 30 mg.m<sup>-3</sup> (4,3 ppm ; 0,2-23,4 ppm), l'autre de 14 salariés pour lesquels l'exposition a

<sup>1</sup> Le test de Farnsworth 15 Hue désaturé de Lanthony est un test qualitatif qui permet de détecter les déficiences partielles ou totales de la distinction des couleurs (dyschromatopsies). Le sujet doit ordonner 15 pastilles dont la "couleur" ne diffère que par la tonalité, en partant de la pastille de référence. Ce test semble être le plus efficace dans la détection des dyschromatopsies acquises, particulièrement du domaine bleu-jaune (Smith *et al.* 1991). Cependant son manque de sensibilité peut être responsable de sous estimations lors de dyschromatopsies complexes (Geller et Hudnell, 1997 ; Iregren, 2002).

<sup>2</sup> L'ICC est un indice qui permet de quantifier les erreurs dans le test de Lanthony. Il correspond au ratio entre le Total Colour Distance Score du patient et la valeur optimale de ce score basé sur la somme des distances mesurées entre les points du test de vision des couleurs. Une altération de la vision des couleurs se traduit par un ICC supérieur à 1.

baissé de 2,9 ppm (0,2-18,8 ppm) à 0,7 ppm (0,01- 6,2 ppm). Dans le premier groupe l'ICC est augmenté passant de 1,16 (sd 0,15) à 1,26 (sd 0,18) alors que dans le second l'ICC n'est pas modifié (évalué grâce au test Lanthony D15d). Toutefois, il faut noter que l'évaluation de l'exposition a été réalisée par badge individuel passif seulement l'après-midi (sur 4h au lieu de 8h pour l'étude de Cavalleri *et al.*, 1994) et que l'exposition n'est pas significativement différente (2,4 ppm vs 1,94 ppm en moyenne géométrique) au sein de l'ensemble des sujets exposés. De même, les ICC ne sont pas statistiquement différents entre les deux groupes de sujets exposés mais sont positivement corrélées à l'âge des sujets et à la concentration de PCE. Cette étude est rapportée de façon un peu succincte et l'on ne dispose pas des informations individuelles, en particulier de l'âge moyen dans chacun des sous-groupes. Ce résultat ne permet pas de trancher entre un effet irréversible du PCE sur la vision des couleurs (Anses, 2013b), mais indique tout de même que l'effet du PCE sur la vision des couleurs semblent se perpétuer dans le temps (Santé Canada, 2015).

**Getz *et al.* (2012)** ont suivi une cohorte d'adultes exposés par l'eau potable avant la naissance et jusqu'à l'âge de cinq ans. Ils ont observé des ICC significativement plus élevés chez les adultes exposés au PCE dans l'eau potable au début de leur vie (pour tous les niveaux d'exposition selon le test de Farnsworth, mais seulement pour les concentrations d'exposition estimées égales ou supérieures à 40 µg.L<sup>-1</sup> selon le test de Lanthony D15d). Cette atteinte de la vision des couleurs peut donc perdurer, comme on l'a constaté chez les adultes exposés avant la naissance et pendant la petite enfance. Le deuxième effet neurophysiologique étudié était la sensibilité aux contrastes. Chez les adultes exposés très jeunes au PCE dans l'eau potable, une diminution de la sensibilité aux contrastes pour les fréquences spatiales intermédiaires et élevées a été enregistré, mais cet effet ne devenait significatif qu'à la plus forte fréquence et se limitait au groupe ayant subi la plus forte exposition (estimation des concentrations ≥ 40 µg.L<sup>-1</sup>).

**Schreiber *et al.* (2002)** ont relevé une tendance non statistiquement significative d'ICC élevés chez les personnes vivant dans des immeubles d'appartements abritant des établissements de nettoyage à sec, où la concentration moyenne d'exposition au PCE était de de 778 µg.m<sup>-3</sup> (soit 0,11 ppm) dans les appartements (médiane à 350 µg.m<sup>-3</sup>, soit 0,05 ppm) avec des temps de résidence dans les logements correspondant en moyenne à 5,8 années (médiane de 6 années) pour les occupants. Les changements de la sensibilité aux contrastes étaient significatifs pour toutes les fréquences spatiales chez les 17 personnes exposées comparativement au groupe témoin (la moyenne géométrique des concentrations de PCE était respectivement de 1198 et de 2150 µg.m<sup>-3</sup>). Toutefois, les caractéristiques des groupes témoins, notamment le statut socio-économique, étaient différentes de celles des sujets exposés (Santé Canada, 2015).

**Chiesi *et al.* (2016)** ont effectué une étude sur 38 employés de 21 pressings de la région de Modène, ayant subi au minimum 6 mois d'exposition au PCE, vs un groupe contrôle de 60 sujets appariés selon le genre, l'âge (+/- 5 ans), la consommation d'alcool et de tabac. La mesure d'exposition ambiante au PCE a été effectuée par badges individuels portés 8h/j (avec changement à la mi-journée). Une exposition moyenne des employés de 16,9 mg.m<sup>-3</sup> de PCE a été obtenue. Les tests d'Ishihara, Lanthony D15d ainsi que le test d'acuité visuelle de réduction des contrastes (Visual Acuity in Contrast Reduced) ont été utilisés afin d'évaluer les performances visuelles. Une différence significative (p<0,01) d'ICC entre le groupe des sujets exposés (moy 1,28 ; sd 0,22) et le groupe des sujets contrôle a été obtenue (moy 1,15 ; sd 0,18). Lorsque les

auteurs ont stratifié l'ensemble des sujets exposés en 3 sous-groupes selon les postes occupés, cette différence significative ( $p < 0,05$ ) d'ICC avec les sujets contrôle a été maintenue seulement pour les plus sujets les plus fortement exposés (soit les 17 nettoyeurs à secs exposés en moyenne à  $26,8 \text{ mg.m}^{-3}$  (+/- 21,2) (3,9 ppm (+/- 3,1)) : leur ICC moyen était de 1,32 vs l'ICC moyen de 1,15 des sujets contrôle. Ni la concentration moyenne d'exposition des 20 employés assignés au repassage de  $14,3 \text{ mg.m}^{-3}$  (+/- 17,8) (2,1 ppm (+/- 2,6)) ni celle des 15 employés factotums de  $8,1 \text{ mg.m}^{-3}$  (+/- 9,3) (1,2 ppm (+/- 1,3)) n'ont été significativement reliées aux changements d'ICC par rapport au groupe contrôle. Les résultats du test d'acuité visuelle n'a montré aucune différence significative entre sujets exposés et sujets contrôle. Dans cette étude, les employés exposés ont un intervalle d'âge très large (18 à 65 ans), et du fait du nombre de sujets réduits il n'a pas été possible d'étudier de façon adéquate la relation entre valeurs d'ICC et niveaux ainsi que durée d'exposition.

### 3.2.1.3.2. Néphrotoxicité (Anses, 2009)

Le mécanisme d'action de la néphrotoxicité du PCE impliquerait la formation au niveau du tubule proximal d'un métabolite réactif par l'intermédiaire d'une  $\beta$ -lyase. Par conséquent, les marqueurs de la fonction tubulaire proximale devraient être analysés plus particulièrement. Des indicateurs de ce type de lésions sont connus : la retinol binding protein (RBP), la N-acétyl- $\beta$ -D-glucosaminidase (NAG) et l'alanine aminopeptidase (AAP), la  $\beta$ 2-microglobuline, la phosphatase alcaline intestinale, la phosphatase alcaline tissulaire non spécifique, les lysozymes, la  $\beta$ 2-glucuronidase, et la glutamine synthétase urinaires (Lybarger *et al.*, 1999 ; Price *et al.*, 1996 cités dans l'US EPA, 2012). Les lysozymes et la  $\beta$ 2-glucuronidase sont des marqueurs d'une atteinte de la réabsorption tubulaire des protéines (ATSDR, 1997) et les phosphatases alcalines intestinale et tissulaire non spécifique sont des marqueurs de l'intégrité de la bordure du tubule proximal.

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

**Mutti *et al.* (1992)** ont réalisé une étude sur 50 travailleurs exposés au PCE sur une période moyenne de 10 ans (exposition moyenne de 15 ppm, soit  $104 \text{ mg.m}^{-3}$  ; intervalle entre 0,2 et 85 ppm - 1,4 et  $587 \text{ mg.m}^{-3}$ ), mesurée par prélèvements individuels pendant des périodes de 4h sélectionnées de manière randomisée pendant une semaine de travail, avec un groupe témoin composé de 50 donneurs de sang appariés en fonction de l'âge et du sexe. Une augmentation

significative des concentrations urinaires en RBP, en albumine, transferrine, glycosaminoglycanes, phosphatases alcalines non spécifiques et une diminution des teneurs en fibronectine urinaire ont été observées. Cependant, les auteurs ont souligné que la signification de ces constatations n'était pas claire et que ces effets pourraient être le résultat d'une adaptation physiologique ou un stade précoce d'une atteinte rénale (ATSDR, 1997). La valeur de 15 ppm, considérée comme une LOAEC, a été utilisée par l'OMS pour l'élaboration de sa valeur guide à 250 µg.m<sup>-3</sup>.

**Verplanke et al. (1999)** ont investigués les effets rénaux d'une exposition au PCE chez 82 travailleurs exposés et 19 témoins provenant de 4 établissements de nettoyage au sec aux Pays-Bas. La concentration moyenne inhalée de PCE dans le groupe exposé, évaluée par la concentration dans des échantillons d'air alvéolaire, était de 8,4 mg.m<sup>-3</sup> (2,2 - 44,6 mg.m<sup>-3</sup>). Cette valeur correspond à une concentration moyenne ajustée sur 8h de 7,9 mg.m<sup>-3</sup> (1 - 221mg.m<sup>-3</sup>). Les effets tubulaires ont été évalués par l'intermédiaire de la RBP, la NAG, l'AAP et la β2-microglobuline. La RBP était augmentée chez les sujets exposés comparativement aux sujets non exposés. Aucun des autres paramètres ne différait entre les deux groupes. Une autre étude (Franchini et al., 1983) a mis en évidence une augmentation de lysozymes et de β-glucuronidases urinaires, suggérant des lésions tubulaires, chez des travailleurs exposés à une concentration moyenne de 10 ppm (69 mg.m<sup>-3</sup>) sur une durée moyenne de 14 ans. Une augmentation de l'activité de lysozymes urinaires a également été observée chez des travailleurs exposés à une concentration moyenne de 23 ppm (159 mg.m<sup>-3</sup>) (intervalle entre 1 et 118 ppm soit 7 et 814 mg.m<sup>-3</sup>) sur une période d'environ 9 ans (Vyskocil et al., 1990 cité dans l'ATSDR, 1997).

D'autres études n'ont pas permis de mettre en évidence une association entre l'exposition au PCE et une atteinte rénale. **Cai et al. (1991)** n'ont pas observé d'effet sur la créatininémie chez des travailleurs exposés à une concentration moyenne de 20 ppm pendant 1 à 120 mois. L'exposition professionnelle au PCE, à une concentration moyenne de 14 ppm, sur une moyenne de 12 ans, n'a pas fait varier la concentration urinaire en protéine, albumine, NAG et créatinine (Solet and Robins, 1991). **Lauwerys et al. (1983a)** ont constaté que la créatininémie et la concentration urinaire d'albumine, de β2-microglobuline et de RBP étaient normales chez des travailleurs exposés à une concentration moyenne de 21 ppm de PCE pendant 6 ans.

Les données épidémiologiques suggèrent donc que le PCE induit des lésions tubulaires modérées suite à des expositions respiratoires chroniques. L'augmentation du taux de RBP urinaire a été rapportée dans 2 études (Mutti et al., 1992 ; Verplanke et al., 1999) à 15 et 1,2 ppm (moyennes), concentrations d'exposition qui pourraient représenter un LOAEC pour les effets rénaux. À noter que les auteurs du rapport préliminaire d'évaluation de risques européen (EU DRAR, 2008) indiquent, après analyse en milieu professionnel de 6 études chez l'Homme se focalisant sur la néphrotoxicité et d'études générales de surveillance sanitaire, qu'il n'existe pas de preuve convaincante qu'une exposition au PCE puisse induire des effets rénaux à des niveaux moyens compris entre 1,2 et 23 ppm (8,3 - 159 mg.m<sup>-3</sup>).

D'autres études portant sur les paramètres urinaires n'ont pas permis de conclure sur les effets du PCE sur les reins (Santé Canada, 2015).

### 3.2.1.3.3. Hépatotoxicité (Anses, 2009)

**Lauwerys et al. (1983b)** ont mené une étude portant sur 22 sujets exposés au PCE dans 6 pressings comparés à 33 sujets non exposés à des solvants organiques. La concentration

moyenne d'exposition était de 21 ppm (145 mg.m<sup>-3</sup>). Lors de cette étude, aucune différence significative n'a été observée entre le taux d'enzymes hépatiques sériques des sujets exposés et celui des sujets non exposés. Cependant, la méthode statistique utilisée n'a pas été décrite par les auteurs.

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

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

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

Les 2 études qui ont mis en évidence des effets hépatiques du PCE ont été réalisées avec des durées d'exposition plus longues (moyennes de 12 et 20 ans) que celles qui n'ont pas dévoilé de toxicité sur le foie (moyennes de 3 et 6 ans) (Cai et al., 1991).

**L'Anses a conclu en 2009 que le PCE est peu hépatotoxique suite à des expositions répétées à faibles concentrations inhalées chez l'Homme (Anses, 2009). Les effets observés, dans ces cas, sont une induction enzymatique avec une augmentation des  $\gamma$ -GT**

**sériques ou des anomalies de structure à l'échographie par ultrasons (altérations parenchymateuses diffuses).**

#### **3.2.1.3.4. Cancérogénicité (Anse, 2010)**

Bien qu'il existe de nombreuses études épidémiologiques examinant la mortalité et l'incidence de cancers en particulier chez les salariés d'entreprises de nettoyage à sec, peu fournissent des informations utiles imputant spécifiquement la responsabilité au PCE (EU DRAR, 2008). En considérant les facteurs tels que la latence, les expositions confondantes ou la plausibilité biologique étaient pris en compte, les experts du RAR ont conclu qu'il n'existait aucune indication d'augmentation du risque de cancer chez l'homme lié au PCE seul. Cependant, ils ont aussi noté une augmentation du risque de cancer du col de l'utérus et de l'œsophage dans certaines études américaines qui ne pouvait être écartée bien que non confirmée au Danemark, en Finlande, en Norvège et en Suède.

Plusieurs études ont recherché une association entre l'emploi dans les entreprises de nettoyage à sec et l'excès de risque de cancer. La plupart de ces études comprenaient des salariés exposés à plusieurs solvants, ne différiaient pas les populations de salariés d'entreprises de blanchissage qui sont exposés à des concentrations moindres en PCE par rapport à ceux du nettoyage à sec ou ne prenaient pas en compte les consommations d'alcool ou de tabac. Peu d'études étaient axées sur le PCE. L'ensemble des résultats suggère une association entre l'exposition aux solvants de nettoyage à sec et un excès de risque de cancer du tractus respiratoire et/ou de cancer de la vessie mais sans fournir de preuve indiscutable d'une association entre le PCE et le cancer.

Une revue critique de la littérature épidémiologique sur ce sujet a été réalisée par Mundt *et al.* (2003) (financée par Halogenated Solvents Industry Alliance). Plusieurs épidémiologistes ont revu indépendamment chaque étude. Quarante-quatre publications fournissant des données correctes sur 17 sites ont été finalement sélectionnées. Ces études ont été analysées dans le contexte de la littérature disponible pour chaque cancer et ont été évaluées sur la base de critères de qualité méthodologiques et scientifiques. Les auteurs ont constaté un manque général de données d'exposition pertinentes. Certaines études apportent une contribution limitée au rôle du PCE comme facteur de risque cancérigène mais aucune n'est suffisamment convaincante pour conclure. De plus, aucune étude de cohorte comprenant une sous-cohorte principalement exposée au PCE n'a démontré des résultats différents de ceux provenant de cohortes plus larges exposées à plusieurs agents chimiques (expositions mixtes). Ce dernier point n'est pas en faveur d'un lien spécifique entre le PCE et le cancer. Une relation entre le PCE et les cancers de la cavité buccale, du foie, du pancréas, du col de l'utérus et du poumon a été considérée comme improbable en partie du fait de facteurs confondants. Les preuves sont considérées comme insuffisantes pour les cancers du larynx, du rein, de l'œsophage et de la vessie. Les auteurs concluent que « les preuves épidémiologiques ne sont pas en faveur d'un facteur de risque cancérigène du PCE quelle que soit la localisation », mais « en raison d'un certain nombre de résultats positifs suggérés par certaines de ces études (par exemple pour le cancer de l'œsophage), on ne peut pas définitivement écarter la possibilité que les associations entre le PCE et certains cancers chez l'homme existent ». Cette dernière conclusion a été reprise dans l'EU DRAR (2008).

Chez l'Homme, la plupart des études de cohorte ou cas-témoins qui ont été réalisées, concernent le secteur du nettoyage à sec. Elles rapportent différents excès de risque de cancers pour les

travailleurs. En 1995, l'évaluation du CIRC avait conclu en faveur d'une association positive entre l'exposition au PCE et les cancers de l'œsophage, de l'utérus et des lymphomes non hodgkiniens, sans que le lien de causalité ne puisse être complètement établi (présence possible de facteurs confondants, telles qu'exposition à d'autres solvants potentiellement cancérigènes, absence d'analyse de l'exposition au PCE) (CIRC, 1995). En 2012, le CIRC a réévalué le risque de cancer lié spécifiquement à une exposition des travailleurs du secteur du nettoyage à sec et a observé des associations avec les cancers de l'œsophage et de la vessie. La classification en groupe 2A avait alors été confirmée (CIRC, 2012). L'effet cancérigène jugé le plus constant d'une étude à l'autre est le cancer de la vessie (CIRC, 2012). Cependant, comme l'exposition n'a pas été évaluée de manière approfondie dans ces études, et comme des tumeurs de la vessie dans les études sur animaux de laboratoire n'ont pas été relevées, ce type de tumeur ne peut pas être inclus dans l'évaluation de la relation dose-réponse. Pour d'autres types de cancers (reins, col de l'utérus, lymphomes non hodgkiniens) le CIRC considère toujours que le niveau de preuve est limité chez l'Homme (CIRC, 2012).

L'ensemble des résultats, malgré certaines insuffisances, ne permet donc pas d'écarter un risque cancérigène chez les salariés du nettoyage à sec, mais les imprécisions sur les niveaux d'exposition au PCE ne permettent pas d'en déduire une relation dose-réponse.

Santé Canada a publié dans son rapport de 2015 sur les « Recommandations sur la qualité de l'eau potable au Canada » une revue d'études épidémiologiques portant sur l'exposition au PCE et les effets de cancers : ces études ont révélé une augmentation de l'incidence du **cancer du poumon**, du **cancer de la vessie**, du **cancer de la langue**, du **cancer de l'œsophage** et des **carcinomes des cellules rénales** ou encore de la mortalité qui leur est attribuable chez les nettoyeurs à sec ou chez les personnes exposées aux solvants de nettoyage à sec. Des effets non significatifs ont également été signalés en ce qui concerne les **cancers du larynx et de l'œsophage**. D'autres études – fondées principalement sur des données de recensement, des registres de cancers et d'autres bases de données similaires – regroupant les nettoyeurs à sec dans des catégories professionnelles plus vastes ont signalé une augmentation de l'incidence du **cancer du poumon**, du **cancer du foie**, du **cancer du sein**, du **cancer du rein**, du **cancer des voies aérodigestives supérieures et du pharynx**, du **cancer de l'estomac**, du **cancer du col de l'utérus**, du **cancer de la bouche**, de la **leucémie**, des **lymphomes non hodgkiniens** et de la **maladie de Hodgkin**.

Cependant, des études similaires ont également indiqué l'absence de risque excédentaire en ce qui concerne le **cancer du foie** et le **cancer du rein** ainsi que les **lymphomes non hodgkiniens**. Une hausse significative de l'incidence des **tumeurs de la vessie** chez les nettoyeurs à sec nordiques (hausse de 44 %) a été notée, cette augmentation étant plus marquée (69 %) chez les travailleurs du Danemark et de la Norvège, soit les pays pour lesquels les données sur la classification des emplois étaient les meilleures de l'étude (Lynge *et al.*, 2006). Une hausse significative (de 159 %) de la mortalité causée par le **cancer de la vessie** et d'autres **cancers des voies urinaires** a été enregistrée chez des travailleurs de quatre villes américaines, mais seulement parmi ceux ayant travaillé dans plusieurs établissements, dont certains utilisaient surtout des solvants autres que le PCE (Calvert *et al.*, 2011). Dans la troisième cohorte, composée de nettoyeurs à sec de Saint-Louis, dans le Missouri, on n'a relevé que de légères hausses (de 30%) de la mortalité causée par des **tumeurs de la vessie** pendant toute la période de suivi, et

ces hausses n'étaient pas significatives (Blair *et al.*, 2003). Aucun cas de cancer de la vessie n'a été enregistré dans la plus petite cohorte, exposée principalement au PCE. Le risque de développer une tumeur de la vessie n'augmentait pas avec l'allongement de la période d'exposition dans l'une des études (Lyngge *et al.*, 2006) et semblait en fait diminuer avec l'accroissement de la durée d'exposition dans une autre (Blair *et al.*, 2003); mais la plupart des cas ont été observés chez les travailleurs exposés pendant plus de cinq ans dans la troisième cohorte (Calvert *et al.*, 2011). D'autres études sur l'exposition en contexte professionnel concernant l'exposition à diverses substances, mais étudiant particulièrement les effets de l'exposition au PCE, n'ont révélé aucun effet relatif aux **carcinomes des cellules rénales**, aux **lymphomes** ou au **cancer de manière générale** ; elles n'indiquaient pas non plus de hausse des cas de leucémie infantile attribuable à l'exposition. Cependant, Santé Canada a relevé des effets sur les **myélomes multiples** et les **carcinomes des cellules rénales**.

Des études sur l'exposition au PCE à la suite de son relargage à partir du revêtement en tuyaux de vinyle dont révélé des hausse significatives des cas de **leucémie** chez les personnes fortement exposés (c.-à-d. celles dont l'exposition était égale ou supérieure au 90<sup>ème</sup> percentile) (Aschengrau *et al.*, 1993). D'autres types de cancer parmi ceux étudiés étaient sans lien avec l'exposition au PCE, dont les **cancers de la vessie, du rein et colorectal** (Aschengrau *et al.*, 1993 ; Paulu *et al.*, 1999). Une étude sur une population différente a révélé une augmentation des **lymphomes non hodgkiniens** de haut grade associée au PCE, accompagnés ou non de **lymphomes de Burkitt**, chez les femmes exposées à des concentrations supérieures à 5 ppb (5 µg/L) dans l'eau potable (Cohn *et al.*, 1994). Cependant, la contribution relative du TCE à ces résultats n'est pas claire, étant donné le haut degré de corrélation entre ces deux produits chimiques dans la population à l'étude. D'autres études sur des collectivités touchées par des problèmes d'eau contaminée (par de nombreux produits chimiques, dont le PCE) ont révélé des augmentations des cas de **cancer de la vessie** (Mallin, 1990) et de mortalité causée par le **cancer du foie** (Lee *et al.*, 2003), tandis qu'une autre n'a révélé aucun effet en matière de cancer du foie, de lymphome non hodgkinien, de maladie de Hodgkin, de myélome multiple ou de leucémie (Vartianinen *et al.*, 1993).

### 3.2.1.3.5. **Reprotoxicité, toxicité du développement**

Un risque accru d'avortement spontané a été signalé dans certaines études, tandis que d'autres, notamment celle sur l'exposition paternelle, n'ont relevé aucune évidence indiquant que le PCE induirait de tels avortements (Anses, 2010). Des liens possibles entre exposition maternelle dans le secteur du nettoyage à sec et risque d'avortement spontané ainsi qu'entre le PCE et le dérèglement du cycle menstruel ont été rapportés, mais les données ne sont pas conclusives (SCOEL, 2009). Il n'existe aucune preuve d'association entre le PCE et des malformations congénitales. Il n'existe pas non plus de preuve d'un effet sur la fertilité mâle, bien que les données disponibles ne puissent exclure la possibilité d'un léger effet (Anses, 2010).

## 3.2.2. **Chez l'animal**

### 3.2.2.1. **Toxicité aiguë**

Chez l'animal comme chez l'homme, les signes principaux d'une exposition aiguë par inhalation sont significatifs d'une dépression du système nerveux central. Les CL<sub>50</sub> chez le rat et la souris

sont respectivement de 4100 mg.m<sup>-3</sup> (6h) et 5200 mg.m<sup>-3</sup> (4h) (EU- DRAR, 2008 cités dans Anses, 2010).

### 3.2.2.1.1. Irritation

#### Irritation respiratoire (Anses 2010)

Une étude a montré une dégénérescence de l'épithélium de la muqueuse olfactive chez la souris après une exposition à 300 ppm (2069 mg.m<sup>-3</sup>) 6 h/j pendant 5 jours (Aoki *et al.*, 1994). Les auteurs de cette étude estiment que le PCE entraîne des effets plus potentiellement dangereux sur la muqueuse olfactive que sur les autres muqueuses respiratoires.

Aucune donnée n'étant disponible dans la littérature concernant l'irritation respiratoire, le PCE n'est pas considéré comme un irritant du tractus respiratoire. Aucune donnée n'est disponible dans la littérature concernant l'irritation sensorielle (test d'Alarie).

#### Irritation cutanée (Anses, 2010)

L'étude de van Beek (1990), décrite dans l'EU DRAR (2008), indique clairement que le PCE est un irritant cutané non corrosif. Le PCE (pureté > 99,95 %) a été appliqué de façon occlusive pendant 4h sur la peau de lapins blancs New Zealand. Un érythème sévère (grade 4) ainsi qu'un œdème léger à modéré (grades 1 à 3) ont été observés chez tous les animaux, 1, 2 et 3 jours après l'application.

### 3.2.2.1.2. Sensibilisation (Anses, 2010)

Sensibilisation cutanée : absence de donnée conclusive (EU DRAR, 2008).

Sensibilisation respiratoire : absence d'information disponible (EU DRAR, 2008).

Le PCE présente une faible toxicité aiguë chez le rat et la souris, avec des CL<sub>50</sub> comprises entre 3000 et 5200 ppm, établies pour des expositions entre 4 et 8h (OMS, 2006b ; INERIS, 2000 ; OMS 2006a). Un taux de mortalité de 100 % a été observé dans un groupe de rats exposés pendant 4h par inhalation à 5163 ppm de PCE et dans des groupes de souris traitées à 2971 et 3786 ppm (NTP, 1986). Les symptômes majeurs après une exposition aiguë par inhalation sont des troubles neurocomportementaux et des effets indiquant une dépression du système nerveux central (SNC) (anesthésie, hyperactivité et hypoactivité, hypotonie, perte de réflexes, vertiges, tremblements, ataxies) (OMS, 2006a).

Au plus faible niveau d'exposition par inhalation de 200 ppm (6h / jour pendant 4 jours), une baisse de la teneur en acide ribonucléique (ARN) et en glutathion dans le cerveau a été noté, de même qu'une augmentation de l'activité de la cholinestérase (Savolainen *et al.*, 1977).

Une toxicité hépatique a été rapportée chez des rats et des souris après exposition aiguë au PCE par inhalation. Une augmentation du niveau d'enzymes sériques (ASAT, ALAT (alanine aminotransférase) glucose-6-phosphatase, et ornithine carbamyl transférase) a été observée à 1000 ppm (6900 mg.m<sup>-3</sup>) (Drew *et al.* 1978). Une baisse d'adénosine triphosphate (ATP) hépatique ainsi qu'une augmentation marquée et durable de lipides et de triglycérides ont été notées chez des souris exposées au PCE pendant 3h à 5500 mg.m<sup>-3</sup> (DECOS, 2003) et pendant 4h à 7400 mg.m<sup>-3</sup> (Ikeda *et al.*, 1969).

### 3.2.2.2. Toxicité subchronique

Plusieurs études ont évalué les effets du PCE pour des expositions subchroniques. Les résultats indiquent que le foie et le rein sont des organes cibles importants du PCE, malgré quelques différences inter espèces. La souris apparaît comme particulièrement sensible à l'action hépatotoxique du PCE (NTP, 1986 ; Lash and Parker, 2001). Dans l'étude du NTP (1986), l'exposition de souris B6C3F et de rats F344/N au PCE pendant 13 semaines à raison de 5 j/sem et 6h / j à des concentrations de 0 - 690 - 1400 - 2800 - 5500 - 11000 mg.m<sup>-3</sup> a été réalisée. À partir de 400 ppm (2712 mg.m<sup>-3</sup>), les souris présentaient des atteintes hépatiques (nécrose tubulaire, stase biliaire, infiltration leucocytaire). Une atteinte rénale (caryomégalie) a été observée à 1600 ppm (10848 mg.m<sup>-3</sup>). Chez les rats, une exposition à 200 ppm (1356 mg.m<sup>-3</sup>) entraînait une congestion du foie et à 1600 ppm (10848 mg.m<sup>-3</sup>) une congestion des poumons. De cette étude une NOAEC chez la souris a été estimée à 100 ppm (678 mg.m<sup>-3</sup>). L'étude de Tinston (1995) chez le rat (Alpk: APfSD, souche dérivé de Wistar), indique une NOAEC concernant les effets sur le foie de 1000 ppm (6900 mg.m<sup>-3</sup>) pour 14 à 17 semaines d'exposition (5j / sem, 6h / j). La NOAEC pour le rein se situe à 300 ppm (2070 mg.m<sup>-3</sup>).

Les rats F344 ont été exposés à des concentrations de PCE de 0 - 50 - 200 - 800 ppm 6 heures par jour, 5j / sem, pendant 13 semaines (Mattsson *et al.*, 1998 cité par Santé Canada, 2015). Une altération des potentiels évoqués instantanés est mesurée à 50 ppm (345 mg.m<sup>-3</sup>) mais pas aux concentrations plus élevées. Une altération des potentiels évoqués instantanés et somato-sensoriels est rapportée à 800 ppm (5520 mg.m<sup>-3</sup>). Une LOAEC de 800 ppm (5520 mg.m<sup>-3</sup>) et une NOAEC de 200 ppm (1380 mg.m<sup>-3</sup>) ont été établies chez le rat, pour la survenue de ces effets neurologiques. Des études menées chez le rat ont montré des altérations de la composition des acides gras du cortex cérébral pour des expositions à 320 ppm (2208 mg.m<sup>-3</sup>) de PCE pendant 90 jours (Kyrklund and Haglid, 1990a) ou 30 jours (Kyrklund *et al.*, 1988).

### 3.2.2.3. Toxicité chronique

#### 3.2.2.3.1. **Neurotoxicité (Anses 2010)**

Dans l'étude de **Mattsson *et al.* (1998)**, des rats F344, mâles et femelles ont été exposés 6 h/j, 5 j/s pendant 13 semaines par inhalation à 0, 50, 200 ou 800 ppm (0, 345, 1380 or 5520 mg.m<sup>-3</sup>), afin de procéder à une évaluation très complète de la neurotoxicité du PCE. Une altération du potentiel évoqué visuel a été observée à 800 ppm. Aucun autre effet neurotoxique n'étant apparu, les auteurs estiment la NOAEC de neurotoxicité à 200 ppm.

L'étude d'**Oshiro *et al.* (2008)** n'apporte pas de nouvelles données par rapport à celle de Mattsson *et al.* (1998). En effet, la concentration testée la plus basse était de 500 ppm, concentration à laquelle Oshiro *et al.* ont observé une altération dans le test comportemental de détection visuelle de signal chez le rat Long-Evans (n=12) : diminution de la précision des réponses, de la capacité à terminer l'essai et de la réponse. Les effets relatifs à la précision étaient dus à une diminution de l'attention plutôt qu'à une altération de la vision à détecter le signal. Enfin, la répétition des expositions améliorerait la réponse des rats.

#### 3.2.2.3.2. **Reprotoxicité, toxicité du développement (Anses, 2010)**

La toxicité du développement du PCE *in vivo* chez le rat est bien renseignée par 2 études conventionnelles par inhalation :

**Tinston (1995)** a réalisé une étude sur deux générations chez le rat par inhalation. Les mâles et les femelles ont été exposés à 0, 100, 300 et 1000 ppm ; 6h / j ; 5j / sem pendant 11 semaines avant l'accouplement, puis jusqu'au jour 20 de la gestation et ensuite pendant la lactation). À 1000 ppm, les effets portaient sur la réduction de la taille des portées et leurs taux de survie, sur une diminution significative du gain de poids parental pendant la période de pré-accouplement et de lactation pour les deux générations et pendant la période de gestation pour la deuxième génération accompagnés de changements histopathologiques dans les reins des deux sexes pour les deux générations. À 300 ppm : réduction du poids des portées en présence de signes cliniques modérés de toxicité maternelle. Les effets observés sur la reproduction (diminution de la taille des portées et de la survie des jeunes à 1000 ppm ; diminution du poids des jeunes à 300 et 1000 ppm) peuvent être considérés comme les conséquences non spécifiques de la toxicité maternelle. Aucun effet sur la fertilité des mâles et des femelles ou sur la performance d'accouplement n'a été observé même à 1000 ppm. Aucune preuve que le PCE puisse entraîner des malformations fœtales. Le NOAEC pour la toxicité du développement et de la reproduction est de 100 ppm (LOAEC = 300 ppm). Cette étude non publiée a été sponsorisée par « Halogenated Solvents Industry Alliance ». Expertisée par l'EPA, elle a été largement reprise par différents organismes dans leurs documents d'expertise du fait de sa qualité (EU, US EPA, ATSDR, DECOS, NEG, OMS).

**Carney et al. (2006)** (cette étude est également référencée par Huntingdon Life Sciences study 2005 dans l'EU DRAR) : il s'agit d'une étude de toxicité du développement chez le rat exposé à 0, 65, 250 ou 600 ppm (509, 1695 et 4068 mg.m<sup>-3</sup> ; concentration réelle de la chambre) 6 h/j, 7 j/s entre les jours 6 et 19 de la gestation. Les effets maternels étaient limités à une légère mais significative diminution du gain de poids et de la consommation de nourriture durant les 3 premiers jours de l'exposition à 600 ppm d'où un NOAEC maternel à 250 ppm. Les effets sur le développement à 250 ppm, considérés comme présentant une faible signification toxicologique, consistaient en une diminution du poids du placenta et du fœtus ainsi qu'une légère diminution de l'ossification des vertèbres thoraciques qui était sans doute une conséquence de la diminution du poids corporel fœtal. Aucun effet sur le développement n'a été constaté à 65 ppm (NOAEC).

### 3.2.2.3.3. *Autres effets non cancérogènes*

Lors d'expositions par inhalation de plus longue durée (expositions chroniques durant 103 semaines, 6 h/j, 5 j/sem) de rats F344 et de souris B6C3F1 exposés respectivement à des concentrations de 0 - 1400 - 2800 mg.m<sup>-3</sup> et de 0 - 700 - 1400 mg.m<sup>-3</sup> une diminution du taux de survie a été observée à 2800 mg.m<sup>-3</sup> (400 ppm) chez le rat et à 700 mg.m<sup>-3</sup> (100 ppm) chez la souris. A la dose de 700 mg.m<sup>-3</sup> (100 ppm) pendant 103 semaines, les souris ont présenté des **effets au niveau respiratoire** (congestion pulmonaire aiguë), **hépatique** (dégénérescence hépatocellulaire) et **rénal** (néphrose). A la dose de 2800 mg.m<sup>-3</sup> (400 ppm) durant 103 semaines, les rats ont développé des **ulcères gastriques** 1400 mg.m<sup>-3</sup> (200 ppm) est une NOAEC pour cet effet) et dès 1400 mg.m<sup>-3</sup> (200 ppm), des **effets au niveau respiratoire** (thrombose, métaplasie squameuse des cavités nasales), **rénal** (caryomégalie des tubules rénaux) et **endocrinien** (hyperplasie des médullo-surrénales) ont été observés (NTP, 1986).

Des rats F344 ont été exposés à des concentrations de 0 - 340 - 1400 - 4100 mg.m<sup>-3</sup> et des souris Crj:BDF1 à des concentrations de 0 - 69 - 340 - 1700 mg.m<sup>-3</sup> durant 104 semaines (6h / j, 5j / sem) (JISA, 1993). Une **spongieuse hépatique** à 1400 mg.m<sup>-3</sup> (200 ppm), une **hyperplasie du foie** à

4100 mg.m<sup>-3</sup> (600 ppm) ainsi que des **altérations rénales** (hypertrophie nucléaire et dilatation des cellules apicales tubulaires proximales) ont été observées chez le rat (600 ppm). Chez la souris, des tumeurs bénignes de la glande de Harder sont observées à la dose la plus élevée (1700 mg.m<sup>-3</sup>). Des altérations rénales identiques à celles rapportées chez le rat, ainsi que des **effets hépatiques** (angiectasie, dégénérescence centrale, nécrose centrale et focale et hyperplasie) sont rapportées dès 340 mg.m<sup>-3</sup> (49 ppm).

#### 3.2.2.3.4. **Cancérogénicité**

Dans l'étude de cancérogenèse du **NTP (1986)** des souris B6C3F1 ont été exposés au PCE à 0, 100 et 200 ppm (0, 690, 1380 mg.m<sup>-3</sup>) et des rats F344/N à 0, 200 et 400 ppm (0, 1380, 2760 mg.m<sup>-3</sup>) durant 103 semaines (6 h/j, 5 j/sem).

Chez la souris, une augmentation dose-dépendante de l'incidence des **carcinomes hépatocellulaires** a été mise en évidence dès 100 ppm, chez les mâles comme chez les femelles. Ce résultat serait à relativiser en terme de transposition à l'Homme puisque la capacité de métabolisation des rongeurs est plus importante que celle de l'Homme, et que le mécanisme serait lié à une prolifération des peroxyosomes, un effet pour lequel les humains ne sont pas sensibles (EU DRAR, 2008 cité dans Anses, 2010).

Une augmentation de l'incidence des **adénocarcinomes des cellules des tubules rénaux** a été observée chez les rats mâles, à la plus forte dose. Bien que cet effet ne soit pas apparu dans les autres groupes, son absence dans les contrôles historiques a conduit les auteurs de l'étude à le considérer comme significatif mais il pourrait être relié à l'accumulation rénale de gouttelettes hyalines et, par conséquent, non transposable à l'homme (Rodgers and Baetcke, 1993 cité par Anses, 2010 ; EU DRAR, 2008). Une augmentation des cas de leucémie a également été observée chez les rats mâles et les femelles, en l'absence toutefois d'une relation dose-effet et avec un niveau basal élevé de ce type de cancer chez les rongeurs.

**Tableau 5 : Incidence de tumeurs primaires chez les rats et les souris exposés au PCE dans l'étude du NTP (1986) (OEHHA, 2016)**

Souris (B6C3F1)							
Type de tumeur	Genre	Taux ajustés <sup>(a) (b)</sup> (à 0-200 ppm)			Pourcentage des taux (à 0-200 ppm)		
		0	100	200	0	100	200
Adénomes ou carcinomes hépatocellulaires	M	17/49**	31/47**	41/50**	34,7	70,0	82,0
	F	4/44**	17/42**	38/47**	9,1	40,5	80,9
Rats (F344/N)							
Type de tumeur	Genre	Taux ajustés <sup>(a) (b)</sup> (à 0-400 ppm)			Pourcentage des taux (à 0-400 ppm)		
		0	200	400	0	200	400
Leucémies mononucléaires	M	28/50*	37/48*	37/50*	56,0	77,1	74,0
	F	18/49*	30/50*	29/50*	36,1	60,0	58,0
Adénomes ou carcinomes tubulaires rénaux	M	1/47 <sup>(c)</sup>	3/42	4/40	2,1	7,1	10,0
Gliome	M	1/44 <sup>(c)</sup>	0/37	4/35	2,3	0,0	11,4
Cellule interstitielle testiculaire	M	35/49 <sup>(c)</sup>	39/46	41/50	71,4	84,8	82,0

(a) Dénominateur de l'incidence des tumeurs ajusté en excluant les animaux décédant avant l'apparition de la 1<sup>ère</sup> tumeur étudiée dans chaque analyse.

(b) Indicateurs de tests statistiques : (\*) p-value < 0,05; (\*\*) p-value < 0,005. Résultats du test de Fisher reportés par le NTP. La colonne du groupe contrôle indique les résultats des tests de tendance. Le test Cochran-Armitage et le test de tendance exacte calculé par l'OEHHA (2016) donnent tous les deux les mêmes indications de significativité.

(c) même si les tumeurs testiculaires et gliomes du cerveau ne sont pas significativement augmentés selon le test de Fisher et les tests de tendance, les tests de table de survie menés par le NTP montrent une augmentation significative à 0,001 et 0,039 respectivement. De plus, les résultats des tests d'incidence des tumeurs par le NTP montrent une augmentation des tumeurs par comparaison de tendance et par paires. Le test des tables de survie pour les tumeurs rénales était presque significatif à 0,054.

L'étude de cancérogénèse de **JISA (1993)** a été menée pendant 104 semaines sur des rats F344/DuCrj (50 mâle et 50 femelle) et des souris Crj:BDF1 (50 mâles et 50 femelles), exposés au PCE à des concentrations de 0 - 50 - 200 - 600 ppm (6h / j, 5j /sem). Une augmentation des **leucémies mononucléaires** (LCM) (respectivement 11/50, 14/50, 22/50, 27/50) a été mise en évidence chez les rats mâles alors que l'augmentation était plus limitée chez les femelles (respectivement 10/50, 17/50, 16/50, 19/50). La présence **d'adénomes et de carcinomes hépatocellulaires** était également plus importante chez les rats mâles (respectivement 13/46, 21/49, 19/48, 40/49) que chez les femelles (respectivement 3/50, 3/47, 7/48, 33/49). Enfin, chez les rats mâles, des **hémangiosarcomes malins hépatiques ou rénaux** sont apparus aux concentrations les plus élevées (respectivement 2/46, 1/49, 6/48, 9/49). L'incidence des adénomes et adénocarcinomes des cellules tubulaires rénales n'a pas augmenté et par ailleurs des gliomes du cerveau n'ont pas été mis en évidence chez les rats.

Chez les souris, une augmentation d'incidence des **adénomes ou carcinomes hépatocellulaires** a été noté chez les animaux des 2 sexes, exposés à la plus forte dose comparativement au groupe contrôle. Une augmentation d'**hémangiomes ou hémangiosarcomes** (tous sites, principalement

dans la rate et le foie) ainsi que d'**adénome de la glande de Harder** a été observée chez les souris mâles.

**Tableau 6 : Incidence de tumeurs primaires chez les rats et les souris exposés au PCE dans l'étude de la JISA (1993) (OEHHA, 2016)**

Souris (Crj:BDF1)									
Type de tumeur	Genre	Taux ajustés <sup>(a) (b)</sup> (à 0-250 ppm)				Pourcentage des taux (à 0-250 ppm)			
		0	10	50	250	0	10	50	250
Adénomes et/ou carcinomes hépatocellulaires	M	13/46**	21/47	19/47	40/49*	28,3	44,7	40,4	81,6
	F	3/44**	3/41	7/40	33/46*	6,8	7,3	17,5	71,7
Hémangiomes ou hémangiosarcomes (tous sites)	M	4/46*	2/47	7/47	9/49*	8,7	4,3	14,9	18,4
Adénome de la glande de Harder	M	2/41**	2/45	2/37	8/39	4,9	4,4	5,4	20,5
Rats (F344/DuCrj)									
Type de tumeur	Genre	Taux ajustés <sup>(a) (b)</sup> (à 0-600 ppm)				Pourcentage des taux (à 0-600 ppm)			
		0	50	200	600	0	50	200	600
Leucémies mononucléaires	M	11/50**	14/48	22/50	27/49*	22,0	29,2	44,0	55,1
	F	10/50 <sup>(c)</sup>	17/50	16/50	19/50	20,0	34,0	32,0	38,0

(a) Dénominateur : incidence des tumeurs, ajusté en excluant les animaux décédés avant l'apparition de la 1<sup>ère</sup> tumeur étudiée dans chaque analyse.

(b) Indicateurs de tests statistiques : (\*) p-value < 0,05; (\*\*) p-value < 0,005. Résultats du test de Fisher tels que reportés par la JISA, excepté pour les hémangiomes ou hémangiosarcomes (tous sites) de la souris, calculés par l'OEHHA (2016). La colonne du groupe contrôle indique les résultats des tests de tendance. Le test Cochran-Armitage (reporté par la JISA) et le test exact calculé par l'OEHHA ont donné les mêmes indications de tendance.

(c) la JISA rapporte une tendance significative de tendance à p-value = 0,049.

### 3.2.3. Génotoxicité

L'ATSDR (1997), le DECOS (2003) et l'EU DRAR (2008) ont réalisé une analyse critique extensive de la littérature sur les effets génotoxiques *in vitro* et *in vivo*.

#### 3.2.3.1. Etudes *in vitro*

Les études dans l'ensemble ne semblent pas indiquer que le **PCE** soit génotoxique. En 2010, l'Anses avait relevé que des métabolites du PCE provenant de la voie du P450 (**perchloroéthylène oxyde**) et de celle de la conjugaison (**TCVG, TCVC et NAcTCVC**) étaient génotoxiques dans les tests *in vitro*. La plupart des essais réalisés *in vitro* sur bactéries, levures, cellules de mammifères et insectes ont été négatifs (Ames...), cependant certains résultats étaient positifs notamment dans les tests du micronoyau et de l'échange de chromatides sœurs (Anses, 2010). Selon Santé Canada (2015), le **TCA** exerce de faibles effets mutagènes à une concentration cytotoxique de 3000 µg.ml<sup>-1</sup> dans les cellules de lymphome de souris. La génotoxicité du **DCA** varie selon les études. L'**hydrate de chloral** donne des résultats positifs dans des essais de mutation sur bactéries, dans un essai de mutagenicité sur lymphome de souris, et des effets clastogènes (induction de micronoyaux dans des cellules de hamster chinois, des cellules de lymphome de souris, aneuploïdie dans des lymphocytes humains) ont été

observés. Le **TCVG**, métabolite de la voie GSH a présenté une mutatoxicité dans plusieurs études (CIRC, 2014). Dans l'étude de Dreessen *et al.* (2003) le **TCVG** a démontré une réponse mutagène dose-dépendante sur *S. typhimurium* TA100 en présence de la fraction protéique S9 de rein de rat. Dans cette même étude, le **TCVC** a montré une mutatoxicité en l'absence d'activation métabolique sur la souche de *S. typhimurium* TA100. Une réponse positive de mutatoxicité du **TCVC** a également été noté sur les souches de *S. typhimurium* TA98 et TA100 (Dekant *et al.*, 1986).

### 3.2.3.2. Études *in vivo*

La majorité des études *in vivo* portant sur la génotoxicité du **PCEPCE** donnent des effets négatifs. Les effets génotoxiques du **TCA** varient selon les études (effets positifs sur foie de souris, induction de micronoyaux et aberrations chromosomiques dans la moelle osseuse de souris ; effets négatifs des ruptures de brins d'ADN dans le foie, épithélium de l'estomac et duodénum de souris exposés par voie orale. Pour le **DCA**, une exposition de souris par voie orale a provoqué des ruptures de brins d'ADN dans le foie dans plusieurs études ayant examiné cet effet (dès 7,7 mg/kg/j pendant 4 semaines, Hassoun *et al.*, 2010) ainsi qu'une apparition de micronoyaux dans les érythrocytes. L'**hydrate de chloral** pourrait jouer un rôle dans l'aneuploïdie en agissant comme poison du fuseau.

Le choix d'un échantillon de PCE de pureté insuffisante serait la cause de certains résultats positifs *in vitro* et *in vivo* (DECOS, 2003) ainsi que l'implication des métabolites fortement génotoxiques de la voie mineure de la conjugaison (EU DRAR, 2008).

Le DECOS (2003) a conclu que le PCE était virtuellement dépourvu de potentiel génotoxique chez les mammifères. Dans son rapport sur « l'Analyse des valeurs toxicologiques de référence par inhalation de l'US EPA 2012 pour le perchloroéthylène » les experts du CES avait conclu que les données disponibles concernant la génotoxicité du PCE, ses voies d'activation et le rôle des métabolites actifs, incitaient à une grande prudence lors de la transposition des données animales à l'Homme (différences de sensibilité, différences quantitatives dans la cinétique, entre les espèces et en fonction des niveaux d'exposition) (Anses, 2013a). Par ailleurs, la présence possible dans certaines solutions de PCE, d'additifs comme des amines ou des dérivés phénoliques pouvaient également influencer sur les résultats et expliquer certaines différences selon les tests. Les données ne permettaient donc pas de se prononcer sur l'absence ou l'existence d'un seuil pour l'induction de cancers. En l'état des connaissances et compte tenu de la méthodologie de construction des VTR pour des effets cancérogènes, le groupe de travail suggérait de considérer, par défaut, le PCE comme une **substance potentiellement cancérogène avec un mécanisme d'action sans seuil** (Anses, 2013a).

Étant donné le rôle probable joué par les métabolites dans la cancérogénicité du PCE, les facteurs génétiques tels que le polymorphisme des CYP2E1, CYP3A, GST, le sexe, l'âge, l'existence d'un bruit de fond pathologique constitue autant de facteurs de susceptibilité (Anses, 2013a).

## 3.3. Mécanismes d'action

### Effet rénal

La toxicité rénale induite par le PCE semble impliquer les voies du métabolisme du CYP et du GSH (Lash *et al.*, 2007). Le PCE induit une inhibition de la respiration mitochondriale rénale *in*

*in vitro*, sur des mitochondries rénales isolées à partir de rats mâles. Cet effet est moins marqué sur des mitochondries provenant de femelles (Lash *et al.*, 2002). Concernant le mécanisme de cancérogénèse chez le rat mâle, plusieurs hypothèses ont été proposées. Ainsi, selon Lash et Parker (2001), 4 mécanismes de néphrotoxicité peuvent être discutés : **la prolifération de peroxyosomes, l'accumulation d' $\alpha$ 2 $\mu$ -globuline, la génotoxicité et la prolifération cellulaire en réponse à une cytotoxicité.**

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

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

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

entre le rat et l'Homme, les auteurs du draft du rapport d'évaluation des risques européen n'excluent pas cette hypothèse.

Les données toxicocinétiques indiquent que la voie de conjugaison impliquant la  $\beta$ -lyase est 2 à 3 fois plus active chez le rat mâle que chez la femelle et reste 40 fois moins active chez la souris et chez l'Homme. **Ainsi, les auteurs du rapport suggèrent que l'activité génotoxique et cytotoxique du métabolite réactif apparait le mécanisme le plus plausible du développement des tumeurs rénales chez le rat mâle.** Ainsi, les auteurs indiquent qu'en dessous d'un seuil de dose correspondant à une toxicité rénale, le potentiel génotoxique du métabolite issu de la  $\beta$ -lyase est limité (European commission, 2007). Chez l'Homme comme chez le rat, la TCVC est oxydée par le cytochrome P450 et la flavine - mono-oxygénase (FMO) pour mener à la formation d'un métabolite réactif, le sulfoxyde de TCVC (TCVCS). LE TCVCS a un potentiel néphrotoxique plus important que le TCVC (Elfarra *et al.*, 2007). Le TCVC exerce ainsi 4 effets: une altération mitochondriale, une alkylation de l'ADN, une alkylation des protéines et une induction du stress oxydant (Lash et Parker, 2001). Chez l'homme, l'activité  $\beta$ -lyase au niveau rénal est approximativement 10 fois plus faible que chez le rat (Lash *et al.*, 1998). De ce fait, la bioactivation du TCVC par la  $\beta$ -lyase est moins importante chez l'homme. Par conséquent, le TCVC peut être en plus grande partie oxydé en TCVCS qui jouerait donc un rôle plus important dans le mécanisme de néphrotoxicité du tétrachloroéthylène chez l'homme. En conclusion, plusieurs hypothèses ont été proposées afin d'expliquer le développement de tumeurs chez le rat mâle. Cependant, aucune des hypothèses ne paraît transposable pour l'Homme en raison de différences inter espèces.

### 3.3.1. Adénomes et carcinomes hépatocellulaires

L'hépatotoxicité et la cancérogenèse hépatique du PCE semblent être la conséquence de la voie de métabolisation par le CYP450. Le TCA, et/ou le DCA, semblent être impliqués dans le mécanisme d'action de l'hépatotoxicité incluant la cancérogenèse chez la souris (Anses 2009).

Concernant les tumeurs hépatiques chez la souris, les hypothèses mécanistiques seraient une **prolifération des peroxysomes** (liaison avec le récepteur nucléaire PPAR $\alpha$ , prolifération peroxysomale, stress oxydant, cytotoxicité/nécrose, prolifération cellulaire régénérative, hyperplasie et tumeur) (Lash et Parker, 2001 ; ATSDR, 1997).

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

L'Homme apparaît moins sensible à ce mécanisme. En effet, la voie métabolique oxydative du TCA, proliférateur peroxysomale reconnu chez les rongeurs, est particulièrement active dans le foie de la souris, où de tels effets ont été observés. Les tumeurs hépatiques observées pour l'animal n'ont pas été rapportées dans les études épidémiologiques. Ce mécanisme a été considéré comme non pertinent pour l'Homme dans de nombreuses publications (Moore et Harrington-Brock, 2000 ; National Academy of Sciences, 2006 ; Corton, 2008 cités dans Anses, 2009).

Le PCE ne semble donc pas présenter le même mécanisme d'hépatotoxicité chez l'Homme. *In vitro*, le PCE peut altérer l'activité ATPasique. De ce fait, cette substance pourrait induire une inhibition des ATPases membranaires au niveau cellulaire (ATSDR, 1997). Le DCA est capable d'altérer le métabolisme glucidique et mitochondrial au niveau hépatique et rénal (Lash et Parker,

2001). Ce phénomène peut également aboutir à un stress oxydant et, donc, à l'induction de dommages à l'ADN, l'activation d'oncogènes (H-ras) et la nécrose cellulaire (Lash *et al.*, 2001 ; ATSDR, 1997). Ces mécanismes peuvent être à l'origine de prolifération cellulaire et d'un phénomène de tumorigénèse (Anses, 2009).

La mutagénicité des métabolites produits par la voie GST serait un mode d'action plausible en ce qui concerne les tumeurs hépatiques. Les résultats quantitatifs prédits par le modèle PBPK de Santé Canada (2015) appuient cette hypothèse puisque le profil d'augmentation des métabolites produits par la voie GST – et non des métabolites oxydatifs – correspond au profil des hausses significatives de tumeurs hépatocellulaires.

Un autre mode d'action serait par changements épigénétiques, plus précisément par diminution de la méthylation globale de l'ADN. Le **TCA** et le **DCA** induisent en effet une hypométhylation de l'ADN.

Un 3<sup>ème</sup> mode d'action considéré pour le développement de tumeurs hépatocellulaires est la prolifération des peroxysomes. Les données sur le **TCA** indiquent qu'il s'agit d'un proliférateur de peroxysomes. Une activation des peroxysomes alpha (PPAR $\alpha$ ) à des doses de **TCA** plus faibles que celles ayant induit le développement de tumeurs a été notée. De faibles concentrations de PCE – et par conséquent, de faibles doses internes de **TCA** – activent seulement dans une faible mesure les récepteurs PPAR $\alpha$ , ce qui génère des signaux insuffisants pour faire augmenter les concentrations de peroxysomes. Le mode d'action faisant intervenir la prolifération des peroxysomes serait donc vraisemblablement un effet à seuil. S'il s'avérait que ce mode d'action intervenait dans le processus cancérogène du PCE, la pertinence des tumeurs hépatocellulaires chez l'Homme serait limitée car celui-ci produit de plus faibles concentrations de **TCA** que l'animal. Une exposition bien plus forte au PCE serait donc requise pour engendrer des concentrations suffisantes de TCA. L'activation des PPAR $\alpha$  ne suffirait pas par eux-mêmes à provoquer le développement de tumeurs hépatiques, et d'autres phénomènes déterminants inconnus pourraient jouer un rôle dans l'hépatocarcinogénèse des proliférateurs de peroxysomes.

Un dernier mode d'action considéré pour les tumeurs hépatocellulaires est la cytotoxicité découlant du stress oxydatif, qui peut entraîner une prolifération régénérative. Peu de données existent sur ce mode d'action, mais des études d'exposition chronique ont révélé une hépatotoxicité, dont une dégénérescence et une nécrose hépatocellulaires provoquées par l'exposition au PCE (NTP, 1986 ; JISA, 1993). Certaines études montrent que l'exposition au PCE produit vraisemblablement un stress oxydatif et que la neutralisation de l'activité oxydante réduit la nécrose et la dégénérescence des hépatocytes. Cependant, aucune étude ne démontre que les tumeurs hépatocellulaires produites par l'exposition au PCE sont le résultat d'une évolution de la nécrose et de la dégénérescence hépatiques. Des études sur le **TCA** et le **DCA** indiquent qu'un stress oxydatif se manifeste dans le foie des souris à des doses inférieures aux doses entraînant une prolifération cellulaire Santé Canada (2015).

### 3.3.2. Leucémie mononucléaire

Les rats Fischer 344 sont prédisposés à la LCM, et le taux de base de cette maladie est élevé chez ces animaux. Cependant, l'incidence de cette maladie était clairement plus élevée chez les rats exposés au PCE que chez les témoins historiques (NTP, 1986 ; JISA, 1993). De plus, l'exposition au PCE a également entraîné une augmentation proportionnelle à la dose de la gravité

de la LCM chez les rats femelles, de même qu'une diminution de la latence dans le développement des tumeurs chez les rats mâles et femelles (NTP, 1986). Il est difficile d'évaluer la pertinence, chez l'Homme, de la LCM observée chez le rat si l'on ne connaît pas les modes d'action possibles du PCE. Chez le rat, la LCM se manifeste d'abord au niveau de la rate qui est donc considérée comme l'organe d'origine (Stromberg *et al.*, 1990 ; Stromberg and Vogtsberger 1983). La moelle osseuse n'était touchée par la LCM que tard au cours de la progression de la maladie chez les rats, et le pourcentage de rats dont la moelle osseuse est atteinte est faible (Stromberg and Vogtsberger, 1983). L'hématopoïèse varie entre le rat et l'Homme puisqu'une hématopoïèse extramédullaire a lieu dans la rate du rat (Stefanski *et al.*, 1990). Chez l'Homme, la rate est un site d'hématopoïèse chez le fœtus et le nouveau-né, mais la moelle osseuse en devient le principal siège très tôt au cours de la vie. Même si les cellules souches hématopoïétiques peuvent migrer vers la rate lorsqu'un plus grand nombre de cellules sanguines est nécessaire (ex. : en cas d'infection, d'inflammation ou de maladie touchant la moelle osseuse), cet organe ne constitue habituellement pas un site d'hématopoïèse (Kim, 2010). **Vu les différences hématopoïétiques entre le rat et l'Homme, la LCM observée chez le rat ne s'appliquerait peut-être pas à l'Homme si la LCM était liée à l'hématopoïèse.** Cependant, comme rien ne permet de déterminer s'il s'agit là d'un mode d'action pertinent, à l'heure actuelle, on ne peut exclure la pertinence chez l'humain de la LCM observée chez le rat.

Santé Canada a considéré différents mode d'action (hausse des hormones de croissance menant à la prolifération des splénocytes, inhibition de l'apoptose entraînant des modifications des cycles cellulaires chez les cellules tueuses naturelles, immunosuppression entraînant une élimination réduite des cellules cancéreuses et génotoxicité provoquant une mutation accrue des splénocytes) pour la LCM. Aucun cependant ne possédait suffisamment de données pour en évaluer adéquatement la plausibilité ou l'importance chez l'humain. Aucune donnée concernant les effets du PCE ou de ses métabolites sur les grands lymphocytes granuleux ou leurs précurseurs n'a été relevée. Il a été constaté toutefois que l'**hydrate de chloral** à fortes concentrations induisait des micronoyaux et des échanges de chromatides sœurs dans les lymphocytes du sang périphérique chez les nourrissons (Ikbal *et al.*, 2004).

Les similarités (phénotype cellulaire, chimie clinique, chimie hématologique, chimie sérique et caractéristiques pathologiques) sont nombreuses entre la LCM relevée chez le rat et la leucémie à grands lymphocytes granuleux associée aux cellules tueuses naturelles chez l'humain (Thomas *et al.*, 2007). Certaines études épidémiologiques se sont intéressées aux associations entre l'exposition au PCE et la leucémie, mais il est difficile d'évaluer ces associations en raison de nombreux biais Santé Canada (2015).

### 3.3.3. Neurotoxicité

En raison de sa liposolubilité, le PCE passe la barrière hémato-encéphalique et placentaire. Dans son rapport de 1997, l'ATSDR indique que le PCE est capable d'altérer la structure des phospholipides et des acides aminés au niveau cérébral. Cette substance peut également s'incorporer au niveau des membranes du SNC et ainsi altérer la vitesse de conduction neurale. Ces phénomènes pourraient être à l'origine de la neurotoxicité induite par le PCE. Cependant, le mécanisme d'action n'est pas complètement élucidé (ATSDR, 1997 cité par Anses, 2009).

Des effets neurotoxiques après exposition au PCE ont clairement été répertoriés dans des études épidémiologiques environnementales et professionnelles. Ces effets sont donc pertinents chez l'Homme, même en l'absence de données sur le mode d'action, celui-ci étant probablement plus étroitement lié aux effets du composé lui-même qu'à ceux de ses métabolites (Bale *et al.*, 2011). Le métabolisme du PCE, qui est plus réduit chez l'Homme que chez l'animal de laboratoire, n'altère pas la probabilité qu'un effet se produise chez l'Homme (Santé Canada, 2015).

Santé Canada indique que le PCE pourrait avoir des effets sur l'activité de la dopamine, ce qui pourrait affecter la capacité de discrimination des couleurs et la sensibilité aux contrastes, selon des études épidémiologiques et des études en doses aiguës contrôlées (Santé Canada, 2015). La libération réduite de dopamine peut affaiblir la transmission des signaux nerveux à la rétine, ce qui peut entraîner un déclin des capacités visuelles (Gralewicz and Dyzma, 2005).

Santé Canada note également que le PCE accroît l'activation et diminue l'inactivation des canaux calciques sensibles à la tension (Bushnell *et al.*, 2005 ; Shafer *et al.*, 2005), ce qui entraîne des décalages dans le sens de l'hyperpolarisation (Santé Canada, 2015). Le PCE provoque aussi une inhibition proportionnelle à la concentration des récepteurs neuronaux nicotiques de l'acétylcholine chez le rat et l'humain (Bale *et al.*, 2005).

Selon Bale *et al.* (2011) cité par Santé Canada (2015), l'un des modes d'action présumé qui pourrait avoir une incidence sur la cognition serait la démyélinisation de l'hippocampe. Les modifications des acides gras dans le cerveau des gerbilles, notamment dans la région de l'hippocampe, pourraient indiquer des changements de la gaine de myéline (Kyrklund *et al.*, 1984 ; Kyrklund *et al.*, 1987).

### 3.4. Extrapolation de l'animal à l'Homme

Des différences métaboliques existent entre le rongeur et l'Homme, tel que l'indique l'US EPA (rapporté par l'Anses, 2013a) :

- Un métabolisme plus rapide chez le rongeur (US EPA, 2012)
- Des taux sériques de métabolites plus élevés chez le rongeur (US EPA, 2012). La demi-vie des métabolites du PCE dans l'organisme est nettement plus longue chez l'Homme par rapport aux rongeurs (144h chez l'Homme vs approximativement 10h ou moins chez les rongeurs). Une étude des différences inter espèces de métabolisation du PCE a été menée par Dekant (1986) et présentée par Volkel *et al.* (1998). Une comparaison de la métabolisation du PCE par les voies CYP et GSH a été menée chez le rat et l'Homme, exposés pendant 6h à 10, 20 et 40 ppm de PCE par inhalation (les rats ont également été exposés à la concentration de 400 ppm). Le TCA s'est révélé être le métabolite urinaire majoritaire chez les 2 espèces, toutefois sa demi-vie d'élimination est 4 fois plus lente chez l'Homme que chez le rat. La concentration plasmatique du TCA est plus élevée chez le rat à concentration d'exposition identique (3 à 8 fois selon la dose).
- L'expression du CYP2E1 dans les cellules rénales de rat, mais pas dans celles de l'Homme (les experts du GT VTR ont toutefois précisé que les travaux de Sasso *et al.* (2013) seraient en faveur d'une expression de ce cytochrome chez l'Homme (Anses, 2013a).

- La formation d'un thiol instable à partir du métabolisme du TCVG par une  $\beta$ -lyase rénale ; l'activité de cette enzyme est moindre chez l'Homme mais la différence n'est pas chiffrée.

Ces éléments indiquent une différence dans les voies métaboliques entre l'Homme et le rongeur, ce qui peut conduire à des différences dans les effets cancérigènes observés après exposition au PCE. La répartition entre les 2 voies métaboliques existantes (voie oxydative et voie de conjugaison) reste mal connue, en particulier chez l'Homme. Toutefois, la saturation de la voie oxydative dans les études portant sur de fortes doses révèle que la production de métabolites oxydatifs atteint un plateau tout en favorisant le métabolisme par la voie GST. **L'extrapolation linéaire des résultats obtenus à forte dose chez le rongeur pour estimer l'exposition chez l'Homme à de faibles doses ne serait donc pas nécessairement représentative des risques réels liés à l'exposition à de faibles concentrations de PCE (Santé Canada, 2015). L'utilisation des mesures de doses internes paraît donc plus appropriée pour l'évaluation des risques du PCE.**

#### **Hépatotoxicité** (Anses, 2010)

Les animaux (en particulier, la souris) ont une plus forte capacité hépatique de biotransformation oxydative par rapport à l'Homme, conduisant à la formation de TCA, principal métabolite du PCE hépatotoxique, quantitativement plus élevée.

#### **Néphrotoxicité** (Anses, 2010)

Du fait des différences de biotransformation, les études chez l'animal mettant en évidence une toxicité rénale doivent être considérées comme inadéquates pour l'extrapolation à l'homme.

#### **Cancer** (Anses, 2010)

Les preuves sont limitées chez l'Homme alors que l'expérimentation animale démontre en particulier l'association avec des cancers hépatiques chez la souris et rénaux chez le rat. Une explication pour cette cancérogénicité chez l'animal serait liée à des différences de métabolisme en fonction des espèces, limitant la pertinence de ces résultats en termes de transposition à l'Homme. Plusieurs modes d'action, qui diffèreraient d'un tissu cible à l'autre, seraient susceptibles de participer à la cancérogénèse du PCE d'après les données de la littérature actuelle.

#### **Reprotoxicité** (Anses, 2010)

Les données d'avortements spontanés dans plusieurs études sur les salariées d'entreprises de nettoyage à sec sont appuyées par des résultats chez l'animal concernant la diminution du poids de naissance et la mortalité précoce.

### **3.5. Populations sensibles**

Le PCE induit des effets sur le système nerveux central, le foie et les reins. L'Anses a précisé que de ce fait, les personnes atteintes de maladies rénales ou hépatiques pouvaient être prédisposées aux effets du PCE (Anses, 2009). Les personnes présentant des atteintes du système nerveux peuvent également être plus sensibles aux effets neurotoxiques du PCE (Anses, 2009).

En raison du développement continu du système nerveux central, le fœtus ou l'enfant peut être particulièrement sensible au PCE (Anses, 2009). Les études chez les souris suggèrent que le PCE est capable de passer la barrière placentaire et que le TCA peut se concentrer au niveau du fœtus. Le PCE non métabolisé peut être excrété dans le lait maternel et a été détecté chez des enfants en bas âge exposés et présentant des dommages hépatiques (ATSDR, 1997).

## 4. Recueil des valeurs toxicologiques de référence par inhalation

### 4.1. VTR aiguës par inhalation

Les VTR aiguës par inhalation du PCE existantes sont présentées dans le Tableau 7 ci-dessous :

Tableau 7 : VTR aiguës pour des expositions par inhalation

Organisme	Effet critique et études sources	Espèce	Dose critique)	UF	Valeur VTR
ATSDR (1997)	Neurotoxicité visual memory, simple reaction time test and continuous performance test <i>Altmann et al. (1990 et 1992)</i>	Homme	NOAEC = 69 mg.m <sup>-3</sup> (10 ppm) <u>Ajustement temporel</u> (4h /24h) : NOAEC <sub>ADJ</sub> = 13,8 mg.m <sup>-3</sup> (2 ppm)	10 UF <sub>H</sub> = 10	MRL = 1,38 mg.m <sup>-3</sup> (0,2 ppm) (1 à 14 jours)
ATSDR (2014, draft)	Neurotoxicité Vision des couleurs <i>Cavalleri et al. (1994)</i>	Homme	LOAEC = 50 mg.m <sup>-3</sup> (7,3 ppm) <u>Ajustement temporel</u> (8h /24h x 5j /7j) : LOAEC <sub>ADJ</sub> = 11,9 mg.m <sup>-3</sup> (1,7 ppm)	300 UF <sub>H</sub> = 10 UF <sub>L</sub> = 10 UF <sub>D</sub> = 3	MRL = 0,04 mg.m <sup>-3</sup> (0,006 ppm) (1 à 14 jours)
OEHHA (2008)	- Neurotoxicité - Irritations oculaires, nasales et de la gorge <i>Stewart et al. (1970)</i>	Homme	LOAEC = 700 mg.m <sup>-3</sup> (101,5 ppm) <u>Ajustement temporel</u> (à 1h) : LOAEC <sub>ADJ</sub> = 1200 mg.m <sup>-3</sup> (174 ppm)	60 UF <sub>H</sub> =10 UF <sub>L</sub> = 6	REL = 20 mg.m <sup>-3</sup> (2,9 ppm) (1 heure)
TCEQ (2008, révisé en 2015)	Neurotoxicité <i>Altmann et al. (1992)</i>	Homme	NOAEC = 69 mg.m <sup>-3</sup> (10 ppm) Pas d'ajustement temporel	10 UF <sub>H</sub> = 10	ReV = 6,8 mg.m <sup>-3</sup> (1 ppm) (4 heures)

**L'ATSDR a proposé en 1997 un MRL de 0,2 ppm (1,38 mg.m<sup>-3</sup>) pour une exposition aiguë par inhalation (ATSDR, 1997).** Cette valeur a été établie à partir d'études d'exposition contrôlées chez des volontaires (Altmann, 1992 ; Altmann, 1990). Un ajustement temporel a été appliqué à la NOAEC de 10 ppm identifiée dans ces études, afin d'obtenir une concentration continue équivalente sur 4j, soit 2 ppm en valeur arrondie. L'application d'un facteur d'incertitude de variabilité au sein de la population (UF<sub>H</sub>) de 10 a permis d'obtenir un MRL de 0,2 ppm pour les expositions aiguës par inhalation.

**L'ATSDR a proposé en 2014 un nouveau MRL de 0,006 ppm (0,04 mg.m<sup>-3</sup>) dans un rapport préliminaire soumis à consultation public (ATSDR, 2014).** L'ATSDR estime plus pertinent pour élaborer leur MRL aigu de prendre comme point de départ (POD) la LOAEC de 1,7 ppm (après ajustement temporel) basée sur l'atteinte de la vision des couleurs dans l'étude d'exposition chronique de Cavalleri *et al.* (1994), plutôt que la NOAEC de 2 ppm issue des études-clés d'exposition aiguë retenues en 1997. Étant donné que les concentrations de PCE dans le sang

après une exposition aiguë ou chronique sont très proches, le MRL chronique a été adopté comme MRL aigu.

**L'OEHHA propose un Reference Exposure Level (REL) de 20 mg.m<sup>-3</sup> (2,9 ppm) pour une exposition aiguë par inhalation au PCE (OEHHA 2008).** Cette valeur est déterminée à partir de l'étude de Stewart *et al.* (1970) portant sur des groupes de 6 à 8 volontaires exposés à des concentrations dans l'air de 96 à 109 ppm (662 à 752 mg.m<sup>-3</sup>) de PCE, 7h / jour pendant 5 jours. Trois volontaires ont présenté des céphalées, des sensations d'ébriété, des irritations modérées des yeux, du nez et de la gorge et des anomalies du test modifié de Romberg<sup>3</sup> après 3h d'exposition. Sur la base de ces effets, l'OEHHA a déterminé une LOAEC de 700 mg.m<sup>-3</sup>. Cette LOAEC a été ajustée sur une durée d'exposition d'une heure à l'aide de la relation  $c^2 \times t = k$  (soit  $700^2 \times 3h = c^2 \times 1h$ ). La LOAEC ainsi ajustée est de 1200 mg.m<sup>-3</sup>. Un facteur d'incertitude total de 60 (correspondant à un facteur lié à l'utilisation d'une LOAEC (UF<sub>L</sub>) de 6 et un facteur de 10 pour la variabilité interindividuelle (UF<sub>H</sub>)) a été appliqué.

**Le TCEQ propose une Reference Value (ReV) de 6,8 mg.m<sup>-3</sup> (1 ppm) pour une exposition aiguë par inhalation au PCE (TCEQ, 2008, révisé 2015).**

La NOAEC (pour les effets neurologiques) de 10 ppm identifiée par Altmann *et al.* (1992) est utilisée comme POD. Les experts du TCEQ n'ont pas appliqué d'ajustement temporel, d'une part car les données ne permettent pas selon eux d'affirmer avec certitude que les effets neurotoxiques du PCE sont dépendants et de la concentration et de la durée d'exposition, d'autre part car la durée d'exposition dans l'étude-clé est inférieure à 8h (4h seulement). Le POD non ajusté est donc une valeur protectrice. Seul un facteur d'ajustement de 10 pour la variabilité interindividuelle a été appliqué (UF<sub>H</sub>).

## 4.2. VTR subchronique par inhalation

La seule VTR subchronique par inhalation du PCE identifiée est celle de l'ATSDR.

Tableau 8 : VTR intermédiaires pour des expositions par inhalation

Organisme	Effet critique et études sources	Dose critique	UF	Valeur VTR
ATSDR (2014, rapport préliminaire)	<b>Neurotoxicité</b> Vision des couleurs <i>Cavalleri et al. (1994)</i>	LOAEC = 50 mg.m <sup>-3</sup> (7,3 ppm) <u>Ajustement temporel</u> (8h /24h x 5j /7j) : LOAEC <sub>ADJ</sub> = 11,9 mg.m <sup>-3</sup> (1,7 ppm)	<b>300</b> UF <sub>H</sub> = 10 UF <sub>L</sub> = 10 UF <sub>D</sub> = 3	<b>MRL = 0,04 mg.m<sup>-3</sup></b> <b>(0,006 ppm)</b>

**L'ATSDR propose dans son rapport préliminaire de 2014 un MRL subchronique par inhalation. Ce MRL de 0,006 ppm (0,04 mg.m<sup>-3</sup>) est identique au MRL aigu et chronique par inhalation (ATSDR, 2014).**

Un raisonnement identique à celui décrit pour le choix de la MRL aiguë par inhalation est développé. La concentration de PCE sanguin après exposition subchronique est similaire à celles

<sup>3</sup> Le test de Romberg est un test explorant la sensibilité proprioceptive (c'est-à-dire la sensibilité profonde, qui renseigne sur la position spatiale de chaque membre par rapport aux autres). Le patient doit se tenir debout, talons joints, bras tendus, puis fermer les yeux. Si l'on observe une déviation latéralisée du corps (tendance à chuter d'un côté) ou une oscillation des membres supérieurs, on en conclut que le patient est atteint d'une défaillance de la sensibilité proprioceptive, car il n'y a plus d'adaptation automatique. C'est ce qu'on appelle le signe de Romberg.

obtenues après exposition chronique, à même concentration d'exposition. Le modèle PBPK de Chiu and Ginsberg (2011) permet en effet de prédire que l'AUC (Area Under the plasma concentration time Curve ou Aire sous la courbe) du PCE dans le sang en fonction du temps est quasiment constante après 2 semaines d'exposition continue. La concentration de PCE sanguin atteint approximativement 90% de l'état d'équilibre après 2 semaines d'exposition continue et 99% après 90 jours. Ainsi, la MRL chronique par inhalation a été adoptée comme MRL subchronique par inhalation.

### 4.3. VTR chroniques par inhalation

#### 4.3.1. VTR non cancérogène

##### 4.3.1.1. VTR de Santé Canada

Santé Canada propose une concentration admissible (CA) de 0,36 mg.m<sup>-3</sup> pour une exposition chronique par inhalation (Santé Canada, 1996).

Tableau 9 : VTR chronique à seuil pour des expositions par inhalation

Organisme	Effet critique et études sources	Dose critique	UF	Valeur VTR
Santé Canada (1996)	Effets respiratoires, hépatiques et rénaux NTP (1986)	LOAEC = 678 mg.m <sup>-3</sup> (100 ppm) Ajustement temporel : (6h /24h et 5j /7j)	1000 UF <sub>H</sub> = 10 UF <sub>A</sub> = 10 UF <sub>L</sub> = 10	0,36 mg.m <sup>-3</sup> (0,05 ppm) (pour une population âgée de 5 -11 ans)

Cette valeur est basée sur l'étude par inhalation chez la souris du NTP (1986). A la dose la plus faible testée (100 ppm = 678 mg.m<sup>-3</sup>) les souris ont présenté des effets au niveau respiratoire (congestion aigüe passive pulmonaire), hépatique (dégénérescence hépatocellulaire) et rénal (caryomégalie des tubules rénaux). Cette dose est donc une LOAEC pour cette étude. Un facteur d'incertitude global de 1000 a été appliqué (10 pour la variabilité intra-espèce UF<sub>H</sub>, 10 pour la variabilité inter-espèce UF<sub>A</sub> et 10 pour l'utilisation d'une LOAEC UF<sub>L</sub>). Des facteurs d'ajustement ont été appliqués afin d'obtenir une valeur basée sur les caractéristiques physiologiques d'une population âgée de 5 à 11 ans (ventilation de 12 m<sup>3</sup> et poids moyen de 27 kg) : 678 mg.m<sup>-3</sup> x 5 j/7j x 6h/24h x (0,04 m<sup>3</sup>/j/0,03 kg) / (12 m<sup>3</sup>/j/27 kg) x 1/1000 = 0,36 mg.m<sup>-3</sup>.

##### 4.3.1.2. VTR de l'ATSDR

L'ATSDR a révisé sa valeur de 1997 dans son rapport préliminaire soumis à consultation publique de 2014, en sélectionnant d'une étude-clé différente.

Tableau 10 : VTR chroniques à seuil pour des expositions par inhalation (ATSDR, 1997 et 2014)

Organisme	Effet critique et étude source	Dose critique	UF	VTR
ATSDR (1997)	Neurotoxicité Temps de réaction Ferroni <i>et al.</i> (1992)	LOAEC = 103 mg.m <sup>-3</sup> (15 ppm) Ajustement temporel : LOAEC <sub>ADJ</sub> = 15 ppm x 8/24h x 5/7j = 3,57 ppm	100 UF <sub>H</sub> = 10 UF <sub>L</sub> = 10	0,28 mg.m <sup>-3</sup> (0,04 ppm)
ATSDR (2014, draft)	Neurotoxicité Vision des couleurs Cavalleri <i>et al.</i> (1994)	LOAEC = 50 mg.m <sup>-3</sup> (7,3 ppm) Ajustement temporel : LOAEC <sub>ADJ</sub> = 7,3 ppm x 8/24h x 5/7j = 11,9 mg.m <sup>-3</sup> (1,7 ppm)	300 UF <sub>H</sub> = 10 UF <sub>L</sub> = 10 UF <sub>D</sub> = 3	0,04 mg.m <sup>-3</sup> (0,006 ppm)

L'ATSDR proposait en 1997 un MRL de 0,04 ppm (0,28 mg.m<sup>-3</sup>) pour une exposition chronique par inhalation (ATSDR, 1997). Cette valeur a été établie à partir de l'étude de Ferroni *et al.* (1992), qui évalue les effets neurologiques du PCE (au moyen de 5 tests neurocomportementaux). Une LOAEC de 15 ppm (103 mg.m<sup>-3</sup>) de PCE, correspondant à l'augmentation du temps de réaction du groupe de femmes exposées à cette concentration moyenne, comparativement au groupe contrôle a été déterminée. Celle-ci a été ajustée à une exposition continue (15 ppm x 8h / 24h x 5j / 7j = 3,57 ppm). Un facteur d'incertitude global de 100 a été appliqué (facteur de 10 car la valeur utilisée est une LOAEC et un facteur 10 pour la variabilité au sein de la population) : 3,57 ppm x 1/100 = 0,036 ppm arrondi à 0,04 ppm.

Dans son draft de 2014 soumis à consultation public, l'ATSDR propose un MRL par inhalation de 0,006 ppm (0,04 mg.m<sup>-3</sup>) (ATSDR, 2014).

Celui-ci est dérivé de l'étude Cavalleri *et al.* (1994) avec, à l'appui, l'étude de Gobba *et al.* (1998). Cavalleri *et al.* (1994) ont évalué la vision des couleurs de 35 travailleurs exposés au PCE (22 nettoyeurs à sec et 13 repasseurs) par le test de vision des couleurs de Lanthony (D-15d) Les ICC moyens étaient de 1,192 ± 0,133 pour les nettoyeurs à sec et de 1,089 ± 0,117 pour les sujets contrôle (p=0,007). Une LOAEC de 7,3 ppm (50 mg.m<sup>-3</sup>) a été identifiée dans cette étude. L'étude de suivi menée pendant 2 ans par Gobba *et al.* (1998) indiquent que les effets semblent se perpétuer dans le temps, comme l'indiquent les hausses d'ICC notées dans un groupe de travailleurs exposés à des concentrations plus fortes et des ICC inchangés pour les travailleurs exposés à des concentrations plus faibles.

La LOAEC de 7,3 ppm (50 mg.m<sup>-3</sup>) a été ajustée temporellement pour obtenir un équivalent d'exposition continue de 1,7 ppm (7,3 ppm x 8h / 24h x 5j / 7j). L'application de facteurs d'incertitudes de 10 pour la variabilité humaine, de 10 pour l'utilisation d'une LOAEC et de 3 pour l'incertitude sur les données (informations inadéquates des effets du PCE sur le système immunitaire à faible dose observés chez l'animal) à la LOAEC ajustée de 1,7 ppm permet d'obtenir une MRL chronique d'inhalation de 0,006 ppm (0,04 mg.m<sup>-3</sup>).

#### 4.3.1.3. VTR du RIVM

Le RIVM propose une concentration tolérable dans l'air (TCA) de 0,25 mg.m<sup>-3</sup> (0,04 ppm) pour une exposition chronique par inhalation au PCE (RIVM, 2001).

Tableau 11 : VTR chroniques à seuil pour des expositions par inhalation

Organisme	Effet critique et études sources	Dose critique	UF	Valeur VTR
<b>RIVM</b> (2001)	Néphrotoxicité Mutti <i>et al.</i> (1992)	LOAEC = 100 mg.m <sup>-3</sup> (15 ppm)	100 UF <sub>H</sub> = 10 UF <sub>L</sub> = 10	0,25 mg.m <sup>-3</sup> (0,04 ppm)

Cette valeur est celle établie comme valeur guide pour la qualité de l'air par l'OMS en 1995 et retenue en 2000 (valeur révisée et modifiée en 2010). Elle a été établie à partir d'une étude épidémiologique transversale (Mutti *et al.*, 1992) portant sur 50 employés d'établissement de nettoyage à sec exposés en moyenne depuis 10 ans au PCE, à une concentration médiane de 100 mg.m<sup>-3</sup> (traces - 580 mg.m<sup>-3</sup>). En comparaison avec le groupe contrôle (n = 50), les travailleurs exposés ont présenté des valeurs élevées par rapport aux valeurs témoins pour un certain nombre de marqueurs urinaires (albumine, transferrine, phosphatase alcaline non-spécifique, glycosaminoglycanes, fibronectine...). Les auteurs ont émis l'hypothèse que ces anomalies puissent représenter un stade clinique précoce (silencieux mais évolutif), de pathologie rénale chronique. La LOAEC de 100 mg.m<sup>-3</sup> retenu dans l'étude pour 40 h d'exposition / semaine a été converti en exposition continue (168h / semaine), puis un UF<sub>H</sub> de 10 et un UF<sub>L</sub> de 10 ont été appliqués pour générer un TCA de 0,25 mg.m<sup>-3</sup>. Du fait de l'incertitude liée à l'intervalle étendu des concentrations d'exposition au PCE des travailleurs, un calcul alternatif basé sur l'étude de carcinogénèse sur souris du NTP (1986) a été effectué. La valeur obtenue après multiplication de la LOAEC de 680 mg.m<sup>-3</sup> de cette étude par un UF global de 1000 étant du même ordre de grandeur que le TCA de 0,25 mg.m<sup>-3</sup> à partir de l'étude de Mutti *et al.* (1992), celui-ci a été retenu. Le RIVM précise toutefois que la fiabilité de cette valeur est moyenne.

#### 4.3.1.4. VTR du TCEQ

Le TCEQ propose depuis 2001 une RfC de 0,37 mg.m<sup>-3</sup> (0,05 ppm). Cette valeur a été maintenue en 2015 (TCEQ, 2008, révisé 2015).

Tableau 12 : VTR chronique à seuil pour des expositions par inhalation (TCEQ, 2008 ; révisé en 2015)

Organisme	Effet critique et études sources	Dose critique	UF	Valeur VTR
<b>TCEQ</b> (2001 révisée en 2008 puis 2015)	Neurotoxicité Ferroni <i>et al.</i> (1992)	LOAEC = 103 mg.m <sup>-3</sup> (15 ppm) Ajustement temporel + prise en compte des débits de ventilation : 15 ppm x (10/20 m <sup>3</sup> ) x (5j / 7j) = 5,36 ppm	100 UF <sub>H</sub> = 10 UF <sub>L</sub> = 10	0,37 mg.m <sup>-3</sup> (0,05 ppm)

Une LOAEC de 15 ppm (103 mg.m<sup>-3</sup>) issue de l'étude de Ferroni *et al.* (1992) a été choisie comme POD. Les temps de réaction ont été significativement allongé pour le test SRT (Simple Reaction Time) (p<0,0001), pour le test d'altération de la vigilance SC-V (Shape Comparison constructed to test Vigilance) (p<0,005), ainsi que pour le test au stress (SC-S (Shape Comparison constructed to test Stress) (p<0,005) chez 60 nettoyeuses à sec exposées à une concentration moyenne de 15 ppm, comparativement aux sujets contrôle non exposés. Les auteurs précisent que le design transversal de l'étude empêche de distinguer les effets aigus des effets chroniques. Ce biais de

sélection engendrerait selon l'US EPA en 2013 une sous-évaluation du risque, même si cette étude est de bonne qualité et bien menée. La LOAEC de 15 ppm identifié dans cette étude a été multiplié par un facteur d'ajustement de dose afin de passer d'une durée d'exposition professionnelle à une exposition continue, avec des débits de ventilation et des durées d'exposition professionnelles et non professionnelles pris par défaut :  $15 \text{ ppm} \times (10/20 \text{ m}^3) \times (5 \text{ j}/7\text{j}) = 5,36 \text{ ppm}$  (avec  $10 \text{ m}^3/\text{j}$  = débit ventilatoire professionnel sur 8h ;  $20 \text{ m}^3/\text{j}$  = débit ventilatoire non professionnel sur 24h ; 5 j = fréquence d'exposition hebdomadaire dans l'étude ; 7 j = fréquence d'exposition hebdomadaire résidentiel). Des études supports viennent appuyer cette LOAEC (Lauwerys *et al.*, 1983b ; Cai *et al.*, 1991 ; Altmann *et al.*, 1995).

Des facteurs d'incertitude de 10 pour la variabilité inter-espèces ( $UF_H$ ) et de 10 pour l'utilisation d'une LOAEC ( $UF_L$ ) ont été appliqués. Un facteur de 1 a été appliqué pour la durée d'exposition dans l'étude (durée moyenne d'exposition de 10,1 années dans l'étude de Ferroni *et al.* (1992) > à 10% de la durée de vie humaine). La qualité de l'étude étant considérée comme élevée, un facteur de 1 pour la fiabilité des données a été attribué. Une valeur de référence chronique de  $0,37 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$  (0,05 ppm) a ainsi été fixée. Le TCEQ propose des indices nommés "Effects Screening Levels (ESL)", équivalents des VTR par inhalation (concentrations seuils d'une substance chimique dans l'air, établies afin de protéger la population générale incluant les personnes les plus sensibles tels qu'enfants, personnes âgées, femmes enceintes et personnes malades, des effets néfastes de la substance en cause). Un Chronic Health-based Effects Screening Level for Nonlinear Dose-response Noncancer Effects ( ${}^{\text{chronic}}\text{ESL}_{\text{nonlinear(c)}}$ ) de  $0,11 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$  (0,016 ppm) a été calculé après multiplication par un quotient de risque de 3.

#### 4.3.1.5. VTR de l'OMS

**L'OMS propose une concentration journalière tolérable (TDI) de  $0,2 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$  pour une exposition chronique par inhalation (OMS, 2006a).**

Tableau 13 : VTR chronique à seuil pour des expositions par inhalation (OMS, 2006a)

Organisme	Effet critique et études sources	Dose critique	UF	Valeur VTR
OMS (2006)	Neurotoxicité Effets perception, attention, détection visuelle Seeber <i>et al.</i> (1989)	LOAEC = $83 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$ (12 ppm)	100 $UF_H = 10$ $UF_L = 10$	$0,2 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$ (0,03 ppm)

Cette valeur est basée sur l'étude de Seeber (1989) réalisée auprès de 101 employés de pressing exposés pendant au moins 10 ans. Le choix de cette étude porte sur le fait que la cohorte soit importante, qu'un groupe de sujet-contrôle soit suivi et que la mesure de la concentration atmosphérique de PCE soit fiable (port de badge individuel de prélèvement). Le biais de sélection est évité, les scientifiques supervisant les tests neurophysiologiques ne connaissant pas le statut d'exposition du sujet. Dans cette étude, deux niveaux d'exposition ont été identifiés : niveau d'exposition faible à 12 ppm ( $83 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$ ) avec 57 employés exposés, niveau d'exposition élevé à 54 ppm ( $373 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$ ) avec 44 individus exposés. Une LOAEC de 12 ppm ( $83 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$ ) a été déterminée pour des effets neurologiques (vitesse de perception retardée, détérioration de l'attention et de la détection visuelle). Un ajustement de l'exposition discontinue à une exposition continue a été réalisé ( $83 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3} \times 8\text{h} / 24\text{h} \times 5\text{j} / 7\text{j}$ ) soit un LOAEC ajusté de 2,9 ppm ( $20 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$ ). Un facteur d'incertitude global de 100 a été appliqué ( $UF_H$  de 10 pour l'utilisation

d'une LOAEC et  $UF_L$  de 10 pour les variations au sein de la population humaine) :  $20 \text{ mg.m}^{-3} \times 1/100 = 0,2 \text{ mg.m}^{-3}$  (0,03 ppm).

#### 4.3.1.6. VTR de l'OMS

L'OMS a proposé une valeur guide dans l'air en 2000, révisée et maintenue en 2010 :

**Tableau 14 : VTR chronique à seuil pour des expositions par inhalation (OMS, 2000 et 2010)**

Organisme	Effet critique et études sources	Dose critique	UF	Valeur VTR
OMS (2000)	Néphrotoxicité <i>Mutti et al. (1992)</i>	LOAEC = $102 \text{ mg.m}^{-3}$ (14,8 ppm)	100 $UF_H$ 10 $UF_L$ 10	$0,25 \text{ mg.m}^{-3}$ (0,04 ppm)
OMS (2010)	Néphrotoxicité <i>Mutti et al. (1992)</i>	LOAEC = $102 \text{ mg.m}^{-3}$ (14,8 ppm)	100 $UF_H$ 10 $UF_L$ 10	$0,25 \text{ mg.m}^{-3}$ (0,04 ppm)
	Neurotoxicité <i>Ferroni et al. (1992)</i>	LOAEC = $103 \text{ mg.m}^{-3}$ (14,9 ppm)	100 $UF_H$ 10 $UF_L$ 10	$0,28 \text{ mg.m}^{-3}$ (0,04 ppm)

**L'OMS proposait en 2000 une valeur guide (VG) de  $0,25 \text{ mg.m}^{-3}$  pour une exposition chronique par inhalation (OMS, 2000).**

Une valeur guide de  $0,25 \text{ mg.m}^{-3}$  a été construite pour protéger des effets liés à une exposition respiratoire à long terme (OMS, 2000). Étant donné les limites des données épidémiologiques et l'incertitude sur la pertinence de l'extrapolation des effets cancérigènes chez les animaux à l'homme, l'OMS a choisi les effets rénaux non néoplasiques comme effets critiques. Cette valeur a été établie à partir de l'étude épidémiologique de *Mutti et al. (1992)* sur des travailleurs exposés à une concentration médiane de  $102 \text{ mg.m}^{-3}$  (de traces à  $576 \text{ mg.m}^{-3}$ ) pendant 10 ans. Cette étude montrait que des effets néphrotoxiques apparaissaient à ce niveau d'exposition. Cette LOAEC de  $102 \text{ mg.m}^{-3}$  a été ajustée au temps afin d'être applicable pour une exposition continue (division par un facteur de 4,2 soit 168 h/40 h). La LOAEC ajustée a ensuite été corrigée par un facteur d'incertitude global de 100 (10 pour la prise en compte de l'incertitude liée à l'utilisation d'une LOAEC et 10 pour la variabilité inter-individuelle).

**La VG du PCE dans l'air a été révisée par l'OMS en 2010 : la recommandation d'une VG de  $0,25 \text{ mg.m}^{-3}$  a été maintenue (OMS, 2010). Une MRL de  $0,28 \text{ mg.m}^{-3}$  est également proposée.**

La VG retenue est inchangée par rapport à celle proposée en 2000, avec une LOAEC toujours basée sur l'étude de *Mutti et al. (1992)*. Le MRL proposé par l'ATSDR en 1997, basé sur un LOAEC avec la neurotoxicité comme effet critique dans l'étude de *Ferroni et al. (1992)* est également retenu par l'OMS.

#### 4.3.1.7. VTR de l'US EPA

**L'US EPA propose une RfC de  $0,04 \text{ mg.m}^{-3}$  (0,006 ppm) pour une exposition chronique par inhalation (US EPA, 2012).**

Tableau 15 : VTR chronique à seuil par inhalation (US EPA, 2012)

Organisme	Effet critique et étude source	Dose critique	UF	VTR
US EPA (2012)	Neurotoxicité Temps de réaction, effets cognitifs <i>Echeverria et al. (1995)</i>	LOAEC = 156 mg.m <sup>-3</sup> (22 ppm) <u>Ajustement temporel</u> LOAEC <sub>ADJ</sub> = 56 mg.m <sup>-3</sup> (8,1 ppm)	1000 UF <sub>H</sub> 10 UF <sub>L</sub> 10 UF <sub>D</sub> 10	0,04 mg.m <sup>-3</sup> (0,006 ppm) (basé sur la moyenne des 2 LOAEC <sub>ADJ</sub> )
	<b>Neurotoxicité</b> Vision des couleurs <i>Cavalleri et al. (1994)</i>	LOAEC = 41 mg.m <sup>-3</sup> (6 ppm) <u>Ajustement temporel :</u> LOAEC <sub>ADJ</sub> = 15 mg.m <sup>-3</sup> (2,2 ppm)		

Cette valeur est établie à partir de 2 études chez des travailleurs exposés professionnellement au PCE (*Echeverria et al.*, 1995, *Cavalleri et al.*, 1994). Ces études mettent en évidence la survenue d'effets neurotoxiques : augmentation du temps de réaction, altération des performances au cours de 3 tests cognitifs (*Echeverria et al.*, 1995) et confusion des couleurs (*Cavalleri et al.*, 1994). Ces études ont permis de déterminer une LOAEC ajusté temporellement de 56 mg.m<sup>-3</sup> (8,1 ppm) pour les effets cognitifs et une LOAEC ajusté temporellement de 15 mg.m<sup>-3</sup> (2,2 ppm) pour la dyschromatopsie. Ces études ne permettent pas d'établir une relation dose-effet du fait de l'absence de groupe témoin ou du manque de covariance suffisante. De ce fait, la valeur retenue de 35,5 mg.m<sup>-3</sup> (moyenne arithmétique des LOAEC issues de ces deux études) sert de POD pour le calcul de la VTR. Un facteur d'incertitude global de 1000 a été appliqué, correspondant à un facteur de 10 pour la variabilité au sein de la population humaine (UF<sub>H</sub>), un facteur de 10 pour tenir compte de l'utilisation d'une LOAEC (UF<sub>L</sub>) et un facteur de 10 en raison de l'absence de données adéquates pour caractériser le danger et la relation dose effet dans la population humaine (UF<sub>D</sub>).

#### 4.3.1.8. VTR du Danish EPA

Le Danish EPA propose depuis 2014 une valeur guide dans l'air (Health-based Quality Criterion in air) de 0,05 mg.m<sup>-3</sup> de PCE (Danish EPA, 2014).

Tableau 16 : VTR chronique à seuil pour des expositions par inhalation (Danish EPA, 2014)

Organisme	Effet critique et études sources	Dose critique	UF	Valeur VTR
Danish EPA (2014)	Neurotoxicité Vision des couleurs <i>Cavalleri et al. (1994)</i>	LOAEC = 41 mg.m <sup>-3</sup> (6 ppm) <u>Ajustement temporel :</u> 41 x 10/20 x 5j / 7j = 15 mg.m <sup>-3</sup> (2,2 ppm)	300 UF <sub>H</sub> = 10 UF <sub>L</sub> = 3 UF <sub>D</sub> = 10	0,05 mg.m <sup>-3</sup> (0,007 ppm)

Les effets critiques sélectionnés sont les effets neurotoxiques observés dans les études de terrain d'*Echeverria et al.* (1995) et de *Cavalleri et al.* (1994). Une LOAEC de 41 mg.m<sup>-3</sup> (6 ppm), basée sur l'altération globale de la vision des couleurs de 35 employés exposés au PCE (*Cavalleri et al.*, 1994) a été choisie. Cette LOAEC a été ajustée temporellement à une exposition continue (41 mg.m<sup>-3</sup> x 10 / 20 (débit ventilatoire) x 5j / 7j). La LOAEC résultante de 15 mg.m<sup>-3</sup> est considérée

par le Danish EPA comme protectrice des effets de cancérogénèse hépatique et néphrologique, ainsi que des effets sur le développement. Il diffère de la valeur de  $61 \text{ mg.m}^{-3}$  (exposition continue) identifiée pour les effets hépatiques chez la souris dans l'étude de Kjellstrand *et al.* (1984), qui avait servi de base pour la construction de la valeur guide de  $0,01 \text{ mg.m}^{-3}$  du Danish EPA en 2001 (Danish EPA, 2014).

La valeur guide dans l'air est établie en multipliant le LOAEC par un facteur d'incertitude de 10 pour la variabilité inter-espèce ( $UF_H$ ), de 3 pour l'extrapolation LOAEC à NOAEC ( $UF_L$ ) et de 10 pour l'incertitude des données ( $UF_D$ ), c'est-à-dire la pertinence pour l'Homme des tumeurs rénales observées chez le rat mâle, des tumeurs hépatiques observées chez la souris et donc de la difficulté d'extrapoler des modes d'action encore mal élucidés des rongeurs à l'Homme.

#### 4.3.1.9. VTR de Santé Canada

Santé Canada a élaboré en 2015 une valeur d'apport quotidien tolérable (AQT) dans son rapport portant sur les "Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada" (Santé Canada, 2015). Cette VTR par voie orale de  $4,7 \text{ mg/kg}$  de poids corporel par jour a été élaborée en se basant sur des études par inhalation. De ce fait, la démarche de construction de cette valeur est détaillée ci-dessous. Une NOAEC de  $4,8 \text{ ppm}$  ( $33 \text{ mg.m}^{-3}$ ) a été établie pour la confusion des couleurs, telle que caractérisée dans l'étude clé de Cavalleri *et al.* (1994). Santé Canada a calculé une  $BMD_{10\%}$  de  $7,2 \text{ ppm}$  ( $50 \text{ mg.m}^{-3}$ ) et une  $BMD_{10\%L_{95\%}}$  de  $6,6 \text{ ppm}$  ( $46 \text{ mg.m}^{-3}$ ) à l'aide d'un modèle exponentiel et en se servant des statistiques sommaires sur les ICC (moyenne et écart-type pour l'ICC et l'exposition des témoins, des repasseurs et des nettoyeurs à sec). La  $BMD_{10\%}$  a été ensuite soumise à un modèle PBPK afin d'extrapoler des doses orales équivalentes à partir de l'exposition par inhalation. Le calcul de BMD n'est pas détaillé dans leur rapport d'expertise.

#### 4.3.2. VTR pour les effets cancérogènes

##### 4.3.2.1. VTR de l'US EPA (2012)

L'US EPA propose un ERUi de  $2,6 \cdot 10^{-7} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$  soit  $1,8 \cdot 10^{-3} (\text{ppm})^{-1}$  pour une exposition chronique par inhalation (US EPA, 2012).

Tableau 17 : VTR chronique sans seuil pour des expositions par inhalation (US EPA, 2012)

Organisme	Espèces	Effet critique et études sources	Modélisation	ERU
US EPA (2012)	Souris ♂ Crj:BDF1	Adénomes et carcinomes hépatocellulaires JISA (1993)	$BMC_{10\%L_{95\%}} = 3,9 \cdot 10^5 \mu\text{g.m}^{-3}$ (modèle multi-étapes) Modèle PBPK animal de Chiu et Ginsberg (2011) $BMC_{10\%L_{95\%}} \text{ CEH}$ (quantité de métabolites issus de la voie oxydative) $= 2,1 \text{ mg} \cdot (\text{kg}^{3/4})^{-1}$ $= 2,06 \text{ mg} \cdot (\text{kg}^{3/4})^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$ Modèle PBPK Homme de Chiu et Ginsberg (2011)	$2,6 \cdot 10^{-7} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$ $(1,8 \cdot 10^{-3} (\text{ppm})^{-1})$  Air Unit Risk = $38 \text{ mg.m}^{-3}$ [C] associées à des niveaux de risque : $10^{-4}$ : $400 \mu\text{g.m}^{-3}$ $10^{-5}$ : $40 \mu\text{g.m}^{-3}$ $10^{-5}$ : $4 \mu\text{g.m}^{-3}$

À partir de l'étude de JISA (1993), une  $BMC_{10\%L_{95\%}}$  a été calculée par l'US EPA. La BMC est calculée à partir de l'incidence des adénomes et carcinomes hépatocellulaires observés sur les

souris mâle et d'un modèle multi-étapes (multistage)<sup>4</sup>. La dose utilisée est déduite du métabolisme oxydatif total dans le foie calculé à partir d'un modèle PBPK. La  $BMC_{10\%}$  et  $BMC_{10\%L_{95\%}}$  sont ainsi exprimées en **quantités de métabolites d'oxydation dans le foie calculées et ajustées chez l'Homme** à partir du modèle PBPK de Chiu and Ginsberg (2011). La  $BMC_{10\%}$  CEH est alors de 2,9 et la  $BMC_{10\%L_{95\%}}$  CEH de 2,1  $mg.(kg^{3/4})^{-1}$ .

Le modèle PBPK de Chiu and Ginsberg (2011) a été publié par l'US EPA en 2011 suite aux recommandations émises par le NRC en 2010 (NRC, 2010). Ce modèle s'appuie sur les modèles construits antérieurement, dont ceux sur le TCE. Ce nouveau modèle porte à la fois sur les rongeurs (rats, souris) mais aussi sur l'Homme. Il prend en compte une exposition au PCE orale et par inhalation. Les mesures de doses internes prédites par le modèle sont : i) l'AUC sanguine du PCE, ii) le taux d'oxydation hépatique et l'AUC du TCA et iii) le taux de conjugaison au GSH au niveau du rein.

Les 2 premières mesures de doses internes sont considérées plus fiables. Les 2 principales voies métaboliques (oxydation hépatique, rénale et pulmonaire et conjugaison au GSH au niveau hépatique et rénal) ont bien été prises en compte. La cinétique du TCA issue de la voie d'oxydation a également été modélisée à l'aide d'un second modèle PBPK ainsi que l'excrétion urinaire du DCA et du NAcTCVC. Les paramètres initiaux (coefficients de partage sang/tissus, constantes enzymatiques...) ont été renseignés à partir de données expérimentales *in vitro*, chaque fois que cela était possible. Deux jeux de données expérimentales *in vivo* ont été utilisés: l'un pour calibrer le modèle, l'autre pour le valider. Les principaux enseignements de ce modèle concernent l'influence des voies métaboliques sur l'interprétation des résultats. Ainsi, chez l'Homme, l'importance de la voie de conjugaison au GSH n'est pas connue et un facteur de 3000 existe entre les estimations obtenues à l'issue des différents essais statistiques lors de l'optimisation du modèle. L'US EPA considère que ce modèle permet toutefois de réconcilier les résultats disparates prédits par les modèles antérieurs en termes de métabolisme. En effet, les modèles qui considéraient uniquement le métabolisme oxydatif conduisent à une faible métabolisation chez l'Homme alors que ceux qui conduisent en faveur d'une métabolisation importante du PCE chez l'Homme prennent en compte directement ou indirectement la conjugaison au GSH. L'US EPA précise cependant que l'hypothèse d'une conjugaison élevée au GSH chez l'Homme reste empreinte d'un fort degré d'incertitude. Des données de concentrations des conjugués au GSH chez l'Homme permettraient de réduire ces incertitudes.

À partir de la  $BMC_{10\%L_{95\%}}$  CEH de 2,06  $mg.(kg^{3/4}.j)^{-1}$ , le calcul de la pente ou excès de risque unitaire a été calculé suivant la formule :  $Pente = BMR/BMC_{10\%L_{95\%}}$  CEH. Pour un BMR (extra risk) de 10%, cela revient à un excès de risque unitaire de 0,1 / 2,06 soit 0,00485 arrondi à 0,0049 / unité de dose interne ( $mg.m^{-3}$ )<sup>-1</sup>. Cet excès de risque exprimé par unité de dose interne a été ensuite converti à l'aide du modèle PBPK de Chiu and Ginsberg (2011) en excès de risque unitaire exprimé par  $\mu g.m^{-3}$  ou ppm soit  $2,6.10^{-7}$  ( $\mu g.m^{-3}$ )<sup>-1</sup> ou  $1,8.10^{-3}$  (ppm)<sup>-1</sup>.

<sup>4</sup> Pour le calcul de la BMC, le modèle théorique retenu est un modèle multistage à un degré, car c'est le modèle traditionnellement utilisé par l'EPA pour les effets cancer, lorsque les modes d'action ne justifient pas l'utilisation d'un autre modèle. L'utilisation de degrés plus élevés n'améliore pas la qualité de l'ajustement de la courbe modélisée aux données expérimentales. L'adéquation visuelle du modèle aux données est mauvaise notamment du fait de la non monotonie signalée, car le modèle est monotone. Cependant, ce cas est assez fréquemment rencontré. La valeur de la BMCL est de l'ordre de grandeur de la première dose testée et n'entraîne donc pas de critique particulière. En outre le rapport BMC / BMCL est de 1,4 (<5) ce qui donne à penser que les incertitudes sur les manipulations sont relativement faibles.

### 4.3.2.2. VTR du MassDEP

Le MassDEP propose depuis 2014 un ERUi de  $3.10^{-6}$  ( $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ )<sup>-1</sup> pour une exposition au PCE par inhalation (MassDEP, 2014).

Tableau 18 : VTR chronique cancérogène sans seuil pour des expositions par inhalation (MassDEP, 2014)

Organisme	Espèces	Effet critique et études sources	Unité de dose	Modélisation	ERU
MassDEP (2014)	Rat	Leucémies mononucléaires JISA (1993)	Quantité totale de métabolites (voie CYP + voie GSH)	Modèle PBPK de Chiu and Ginsberg (2011) BMC <sub>10%</sub> L <sub>95%</sub> CEH = 2,3 mg de PCE métabolisé / kg <sup>3/4</sup> -jour	$3.10^{-6}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ) <sup>-1</sup> ( $2,12.10^{-2}$ ppm <sup>-1</sup> )

Cet ERUi pour la cancérogénicité du PCE a été établi à partir des incidences des LCM des rats mâles et femelles de l'étude de la JISA (1993) (avec des valeurs ajustées sur le nombre de morts précoces). Le modèle dose-réponse multi-étapes du logiciel BMDS (US EPA 2011) avec extrapolation linéaire du POD a été utilisé (modélisation de la relation entre dose interne de PCE métabolisé et incidence des LCM). Le modèle PBPK de Chiu and Ginsberg (2011) a permis l'extrapolation des concentrations externes d'exposition par inhalation chez le rat en dose interne humaine, en se basant sur **la quantité totale de PCE métabolisé (quantité de métabolites générés par la voie oxydative et par la voie de la GSH)**. Un BMC<sub>10%</sub>L<sub>95%</sub> de 2,3 mg de PCE métabolisé/kg<sup>3/4</sup>-jour et un risque unitaire associé de 0,0442 par unité de dose de PCE métabolisé/kg<sup>3/4</sup>-jour a été calculé (BMR de 0,01 / BMC<sub>10%</sub>L<sub>95%</sub>). Le Dr. Weihsueh Chui a transmis au MassDEP un facteur de conversion permettant de passer d'une dose interne humaine de PCE métabolisé à une dose externe d'exposition au PCE par inhalation (Chiu 2012 - OEHHA personal communication). Ces données portant sur les doses totales de PCE métabolisé n'ont pas été présentées par le rapport d'analyse de l'US EPA (2012). Ce facteur de conversion (0,473 mg de PCE métabolisé / (kg<sup>3/4</sup>-jour) par ppm) a été appliqué au risque unitaire de 0,0442 de PCE métabolisé/kg<sup>3/4</sup>-jour afin d'obtenir un ERU de  $2,12.10^{-2}$  par ppm de PCE atmosphérique (soit  $3.10^{-6}$  ( $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ )<sup>-1</sup>) (Tableau 19).

Tableau 19 : Extrapolation de la concentration interne humaine à la concentration externe humaine de PCE

Concentration humaine interne <sup>a</sup> Risque unitaire: 0,0442 mg de PCE métabolisé (kg <sup>3/4</sup> -jour) <sup>-1</sup>	
Étapes du processus de dérivation à partir de la concentration humaine interne	Risque unitaire par inhalation
Facteur de conversion PBPK <sup>b</sup> : Facteur de conversion d'unité de dose pour ajuster la valeur interne du risque cancérogène à la concentration externe d'exposition par inhalation	Facteur PBPK : 0,473 mg de PCE métabolisé.(kg <sup>3/4</sup> -jour) <sup>-1</sup> par ppm
Unité de risque (UR) par unité de dose externe (= UR concentration humaine interne x facteur PBPK)	$2,12.10^{-2}$ par ppm
Unité appropriée en évaluation du risque, arrondissement à un chiffre significatif	<b><math>3.10^{-6}</math> par <math>\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}</math></b>

<sup>a</sup> basé sur l'incidence des LCM (ajustée sur la survie) des rats mâles et femelles exposés par inhalation au PCE dans l'étude de la JISA (1993)

<sup>b</sup> Le facteur de conversion PBPK a été dérivé par Weihsueh Chui (Chiu, 2012 - OEHHA personal communication).

### 4.3.2.3. TR du TCEQ

**LE TCEQ propose un ERUi de  $3,8 \cdot 10^{-7}$  ( $\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$ )<sup>-1</sup> pour une exposition au PCE par inhalation (TCEQ, 2008, révisé 2015).**

**Tableau 20 : VTR chronique sans seuil pour des expositions par inhalation (TCEQ, 2008 ; révisé 2015)**

Organisme	Espèces	Effet critique et études sources	Unité de dose	Modélisation	ERU
TCEQ (2015)	Souris B6C3F1	Adénomes ou carcinomes hépatocellulaires NTP (1986)	Quantité de métabolites de la voie CYP (TCA)	Modèle PBPK de Gearhart <i>et al.</i> (1993) (calibration sur données humaines de Volkel <i>et al.</i> , 1998)	$3,8 \cdot 10^{-7}$ ( $\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$ ) <sup>-1</sup>

Selon le TCEQ, le mode d'action pour l'hépatotoxicité chez la souris ferait intervenir l'induction de la prolifération des peroxyosomes par le TCA (générant une augmentation de peroxyde d'hydrogène et des dommages oxydatifs), ou la cytotoxicité associée aux intermédiaires réactifs générés durant la phase de métabolisation oxydative du PCE (Clewell *et al.*, 2005). Du fait des incertitudes liées au mode d'action, le TCEQ a choisi par défaut une approche linéaire (sans seuil) de la relation dose-réponse pour les effets cancérogènes suite à une exposition au PCE.

Le TCEQ estime que le modèle humain PBPK de Gearhart *et al.* (1993) fournit les prédictions les plus fiables concernant l'excrétion urinaire de TCA mesurée pour des expositions de PCE à faibles doses (avec comme hypothèse que le métabolisme total du PCE génère 60% de TCA). Ce modèle de Gearhart *et al.* (1993) a été calibré sur des données expérimentales (Volkel *et al.*, 1998) de PCE sanguin, de TCA sanguin et de TCA urinaire chez 6 volontaires exposés au PCE à 10, 20 ou 40 ppm pendant 6 h. Le risque unitaire du PCE par inhalation a été estimé par Clewll *et al.* (2005), en se basant sur les tumeurs hépatiques des souris de l'étude du NTP (1986), avec pour unité de dose la quantité moyenne de PCE métabolisé dans le foie pour une vie entière, par unité de poids du foie (soit la quantité de métabolites générés par la voie oxydative). Cette approche permet de déterminer un ERU de  $3,8 \cdot 10^{-7}$  ( $\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$ )<sup>-1</sup>. Un "chronic health-based ESL for linear dose-response cancer effect" ( $^{\text{chronic}}\text{ESL}_{\text{linear(c)}}$ ) à niveau non significatif de risque de  $10^{-5}$  a été ensuite calculé :  $^{\text{chronic}}\text{ESL}_{\text{linear(c)}} = 1 \cdot 10^{-5} / [3,8 \cdot 10^{-7} (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}] = 26 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3} = 3,8 \text{ ppb}$ .

### 4.3.2.4. VTR de l'OEHHA

**L'OEHHA a proposé en 2005 un ERUi de  $5,9 \cdot 10^{-6}$  ( $\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$ )<sup>-1</sup> pour une exposition par inhalation.** Cette valeur avait été estimée à partir de l'augmentation dose-dépendante de l'incidence des carcinomes hépatocellulaires chez les souris des 2 sexes exposés par inhalation 6 h/j, 5j/sem, pendant 103 semaine dans l'étude du NTP (1986).

**L'OEHHA propose actuellement un ERUi de  $6,1 \cdot 10^{-6}$  ( $\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$ )<sup>-1</sup>, cette valeur ayant été révisée en 2016 (OEHHA 2016).**

L'ERU proposé en 2016 dérive d'une méthode de construction originale basée sur une moyenne d'ERU de tumeurs tissus-spécifiques et multi-sites, observées dans les études du NTP (1986) et de la JISA (1993).

Tableau 21 : VTR chronique à seuil pour des expositions par inhalation (OEHHA, 2016)

Organisme	Etudes sources	Espèces	Effet critique	Unité de dose	Modélisation	ERU
OEHHA (2016)	NTP (1986)	Rat ♂ F344/N	Tumeurs multi-sites (LCM, cellules interstitielles testiculaires, adénomes ou carcinomes rénaux, gliomes du cerveau)	Quantité totale de métabolites (voie CYP + voie GSH)	BMD <sub>5%</sub> L95% multi-sites et sites-spécifiques Modèle PBPK de <i>Chiu et Ginsberg (2011)</i>	ERU <sub>i</sub> = $6,1 \cdot 10^{-6}$ ( $\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$ ) <sup>-1</sup> (moyenne géométrique de 4 ERU)
		Souris ♂ B6C3F1	Adénomes ou carcinomes hépatocellulaires			
	JISA (1993)	Rat ♂ F344/DuCrj	LCM			
		Souris ♂ Crj:BDF1	Tumeurs multi-sites (Adénomes / carcinomes hépatocellulaires, adénome de la glande de Harder, hémangiomes / hémangiosarcomes)			

Le risque unitaire est dérivé à partir de l'augmentation de l'incidence de différents types de tumeurs observées chez les souris et les rats des études du NTP (1986) et de la JISA (1993). Elle a été obtenue par modélisation multi-étapes à partir des doses totales de PCE métabolisé (Tableau 23), calculées grâce à une adaptation du modèle PBPK de Chiu and Ginsberg (2011) (extraction des lignes de code du modèle relatives à une exposition par inhalation uniquement). En effet, contrairement à l'US EPA (2012), **l'OEHHA se base sur la quantité totale de métabolites du PCE.**

Tableau 22 : Doses totales de métabolites estimées par modèle PBPK

<b>Souris (JISA, 1993)</b> <b>(Poids mâle et femelle : 0,048 et 0,035 kg)</b>		
<b>Concentration d'exposition (ppm)</b>	<b>Mâle (mg.(kg-jour)<sup>-1</sup>)</b>	<b>Femelle (mg.(kg-jour)<sup>-1</sup>)</b>
10	5,10	5,22
50	18,15	18,44
250	72,73	73,94
<b>Rat (JISA, 1993)</b> <b>(Poids mâle et femelle : 0,45 et 0,30 kg)</b>		
<b>Concentration d'exposition (ppm)</b>	<b>Mâle (mg.(kg-jour)<sup>-1</sup>)</b>	<b>Femelle (mg.(kg-jour)<sup>-1</sup>)</b>
50	1,82	1,88
200	6,47	6,67
600	15,32	15,83
<b>Souris (NTP, 1986)</b> <b>(Poids mâle et femelle : 0,037 et 0,025 kg)</b>		
<b>Concentration d'exposition (ppm)</b>	<b>Mâle (mg.(kg-jour)<sup>-1</sup>)</b>	<b>Femelle (mg.(kg-jour)<sup>-1</sup>)</b>
100	32,78	33,38
200	60,25	61,40
<b>Rat (NTP, 1986)</b> <b>(Poids mâle et femelle : 0,44 et 0,32 kg)</b>		
<b>Concentration d'exposition (ppm)</b>	<b>Mâle (mg.(kg-jour)<sup>-1</sup>)</b>	<b>Femelle (mg.(kg-jour)<sup>-1</sup>)</b>
200	6,48	6,63
400	11,38	11,66

La version 2.6.0.1 du modèle multi-étapes "US EPA Benchmark Dose Software" (BMDS) a été utilisée avec un benchmark risque de 5% (BMR<sub>5%</sub>), afin de calculer les BMD<sub>5%</sub> pour chaque type de tumeurs, ainsi que leurs limites d'intervalle de confiance à 95% (BMD<sub>5%</sub>L<sub>95%</sub>). Le Tableau 23 résume les valeurs multi-sites ou sites-spécifiques des BMD, BMDL et BMDL ajustés allométriquement. L'ajustement allométrique de l'animal à l'homme a été effectué grâce à la formule suivante :  $BMDL_{(Homme)} = BMDL_{(Animal)} \times [Poids\ corporel_{(Animal)} / Poids\ corporel_{(Homme)}]^{1/4}$ .

Tableau 23 : BMD et BMDL modélisées à partir des études de la JISA (1993) et du NTP (1986)

Etude	Sexe	Type de tumeur	BMD <sub>5%</sub> (mg de métabolite s.kg-jour <sup>-1</sup> )	BMD <sub>5%</sub> L <sub>95%</sub> (mg de métabolite s.kg-jour <sup>-1</sup> )	Poids de l'animal (kg)	BMD <sub>5%</sub> L <sub>95%</sub> ajusté sur le poids corporel de l'Homme (mg de métabolites.(kg-jour <sup>-1</sup> )
<b>Etudes sur souris</b>						
JISA	M	Adénomes ou carcinomes hépatocellulaires	3,06	2,16	0,048	<b>0,350</b>
		Adénome de la glande de Harder	38,56	12,34	0,048	<b>1,997</b>
		Hémangiomes ou hémangiosarcomes	26,61	12,98	0,048	<b>2,100</b>
		Tumeurs multi-sites (combinées)	2,73	1,85	0,048	<b>0,300</b>
	F	Adénomes ou carcinomes hépatocellulaires	10,33	3,84	0,035	<b>0,574</b>
NTP	M	Adénomes ou carcinomes hépatocellulaires	2,46	1,79	0,037	<b>0,272</b>
	F	Adénomes ou carcinomes hépatocellulaires	11,27	3,15	0,025	<b>0,432</b>
<b>Etudes sur rats</b>						
JISA	M	LCM	1,34	0,89	0,45	<b>0,251</b>
	F	LCM	3,99	1,84	0,30	<b>0,472</b>
NTP	M	LCM	0,92	0,51	0,44	<b>0,144</b>
		Cellules interstitielles testiculaires	1,06	0,48	0,44	<b>0,136</b>
		Adénomes ou carcinomes rénaux	6,76	3,24	0,44	<b>0,913</b>
		Gliomes du cerveau	9,45	5,07	0,44	<b>1,426</b>
		Tumeurs multi-sites (combinées)	0,46	0,28	0,44	<b>0,078</b>
	F	LCM	1,24	0,72	0,32	<b>0,188</b>

Une fois les BMDL multi-sites et site-spécifiques obtenues et ajustées allométriquement à l'homme (en fonction du poids corporel), le modèle toxicocinétique humain modifié de Chiu et Ginsberg (2011) a été utilisé afin d'estimer les concentrations atmosphériques continues sur 24 h de PCE capables de générer les concentrations métabolisées équivalentes journalières chez un homme adulte. Les différentes valeurs de risques cancérogènes ont ensuite été calculées en divisant le BMR de 0,05 par les BMDL correspondantes. Le Tableau 24 reprend ces différentes valeurs de risques dérivées, exprimées en ERU.

Tableau 24 : ERU à partir des études de cancérogénèse du NTP (1986) et de la JISA (1993)

Etude	Sexe	Types de tumeurs	BMD <sub>5%</sub> L <sub>95%</sub> ajusté sur le poids corporel (mg métabolites.(kg-j) <sup>-1</sup> )	CEH (ppm)	ERU (µg.m <sup>-3</sup> ) <sup>-1</sup>
<b>Etudes sur souris</b>					
<b>JISA</b>	<b>M</b>	Adénomes ou carcinomes hépatocellulaires	0,350	2,14	3,5.10 <sup>-6</sup>
		Adénome de la glande de Harder	1.997	12,20	6,0.10 <sup>-7</sup>
		Hémangiomes ou hémangiosarcomes	2,100	12,83	5,7.10 <sup>-7</sup>
		<b>Tumeurs multi-sites (combinées)</b>	0,300	1,83	<b>4,0.10<sup>-6</sup> (*)</b>
	<b>F</b>	Adénomes ou carcinomes hépatocellulaires	0,574	3,51	2,1.10 <sup>-6</sup>
<b>NTP</b>	<b>M</b>	<b>Adénomes ou carcinomes hépatocellulaires</b>	0.272	1,66	<b>4,4.10<sup>-6</sup> (*)</b>
	<b>F</b>	Adénomes ou carcinomes hépatocellulaires	0,432	2,64	2,8.10 <sup>-6</sup>
<b>Etudes sur rat</b>					
<b>JISA</b>	<b>M</b>	<b>LCM</b>	0,251	1,53	<b>4,8.10<sup>-6</sup> (*)</b>
	<b>F</b>	LCM	0,472	2,88	2,6.10 <sup>-6</sup>
<b>NTP</b>	<b>M</b>	LCM	0,144	0,88	8,4.10 <sup>-6</sup>
		Cellules interstitielles testiculaires	0,136	0,83	8,9.10 <sup>-6</sup>
		Adénomes ou carcinomes rénaux	0,913	5,57	1,3.10 <sup>-6</sup>
		Gliomes du cerveau	1,426	8,71	8,5.10 <sup>-7</sup>
		<b>Tumeurs multi-sites (combinées)</b>	0,078	0,47	<b>1,6.10<sup>-5</sup> (*)</b>
	<b>F</b>	LCM	0,188	1,15	6,4.10 <sup>-6</sup>

(\*) ERU sélectionnés pour établir un ERU global en faisant une moyenne géométrique

Les observations de l'OEHHA sur les ERU obtenus sont les suivantes :

- les valeurs de risque unitaire calculées à partir de l'étude de la JISA, quoique plus faibles, sont du même ordre de grandeur que les valeurs de risque unitaire issues de l'étude du NTP (tumeurs hépatiques des souris : ratio ERU<sub>JISA</sub> / ERU<sub>NTP</sub> ≈ 0,8 pour

mâles ou femelles ; LCM, ratio  $ERU_{JISA} / ERU_{NTP} = 0,6$  pour les mâles et 0,4 pour les femelles).

- dans les 2 études, les rats et souris mâles sont plus sensibles que les femelles aux effets cancérogènes du PCE
- l'OEHHA juge les valeurs d'ERU des tumeurs hépatiques de souris et des LCM des rats comme les plus pertinentes du fait de l'accord qualitatif et quantitatif entre les 2 études animales de cancérogénèse ; de plus des tumeurs hépatiques chez les souris ont également été trouvées dans l'étude d'exposition par voie orale du NCI (1977).
- Les tumeurs simples observées dans l'étude du NTP, telles que les tumeurs rénales sont importantes à considérer. En effet, le rein est un site potentiellement affecté par le potentiel carcinogène de la voie de métabolisation par la GST.
- même s'il est probable que l'exposition au PCE engendre une augmentation de l'incidence des tumeurs testiculaires chez le rat, les valeurs de risque relativement élevées obtenues dans l'étude de la NTP ne sont pas pertinentes au regard de l'incidence élevée dans le groupe contrôle (71%).

L'OEHHA estime que la moyenne géométrique de 4 ERU calculés à partir des incidences de tumeurs chez les rats et souris mâles des 2 études principales de cancérogénèse constitue la meilleure estimation du potentiel carcinogène du PCE. Cette moyenne géométrique des ERU a été arrondie à  $6,1 \cdot 10^{-6} (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$  (Tableau 25).

Un ajustement temporel a ensuite été réalisé afin de passer de la durée d'exposition des études animales à une dose moyenne par inhalation sur une vie entière. Une dose équivalente humaine a ensuite été calculée pour la population générale (personne de 70 kg respirant  $20 \text{ m}^3 \cdot \text{j}^{-1}$ ), soit un facteur de pente relatif au cancer de  $2,1 \cdot 10^{-2} (\text{mg} \cdot \text{kg} \cdot \text{j}^{-1})^{-1}$ .

**Tableau 25 : ERU identifiés à partir des études de la JISA (1993) et du NTP (1986)**

Espèce	Etudes	ERU ( $\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$
Souris mâles	JISA (tumeurs multiples)	$4,02 \cdot 10^{-6}$
	NTP (foie)	$4,44 \cdot 10^{-6}$
Rats mâles	JISA (LCM)	$4,81 \cdot 10^{-6}$
	NTP (tumeurs multiples)	$1,57 \cdot 10^{-5}$
	<b>Moyenne géométrique</b>	<b><math>6,06 \cdot 10^{-6}</math></b>

#### 4.3.2.1. VTR de Santé Canada

**Santé Canada a fixé en 2015 un AQT relative aux effets cancérogènes du PCE de  $0,0068 \text{ mg} \cdot (\text{kg de PC} \cdot \text{jour})^{-1}$ . Cette valeur de VTR par voie orale a été calculée à partir d'études animales par inhalation. La méthode est par conséquent décrite ci-dessous.** Un modèle PBPK a été employé pour estimer les mesures de doses internes chez les souris des études du NTP (1986) et de la JISA (1993). Le modèle utilisé dans la démarche de construction de valeur est basé sur celui de Gearhart *et al.* (1993) avec des ajustements à partir de paramètres physiologiques et métaboliques de Reitz *et al.* (1996) et Clewell *et al.* (2005). Le modèle résultant (Nong, 2013) permet d'estimer :

- 1) la concentration ainsi que l'AUC de la concentration en fonction du temps du PCE dans le sang, le foie et les reins ;

- 2) le taux de métabolisme dans le foie et les reins ;
- 3) la concentration et l'AUC pour le TCA dans le sang.

Cependant, le modèle ne permet pas d'estimer les concentrations de TCA dans les tissus. Comme les effets neurotoxiques sont soupçonnés être attribuables au PCE lui-même et que l'exposition de pointe est souvent le paramètre pertinent dans le cas des effets neurologiques associés aux solvants, les mesures pertinentes de doses sont les concentrations de pointe de PCE. En l'absence de compartiment cérébral dans le modèle PBPK, les reins ont été utilisés comme substitut pour caractériser l'exposition du cerveau (concentrations de pointe de PCE dans le cerveau remplacées par celles dans les reins).

En se basant d'une part sur les tumeurs hépatocellulaires comme effet critique et d'autre part sur les LCM, des calculs de  $BMD_{10\%}$  et  $BMD_{10\%L95\%}$  à partir des études du NTP (1986) et de JISA (1993) ont été effectués à l'aide du logiciel BMDS (US EPA, 2011) (Tableau 26). La mesure de dose jugée la plus appropriée concernant les tumeurs hépatocellulaires est le métabolisme oxydatif hépatique. Santé Canada estime en effet que la génération de métabolites oxydatifs dans le foie est le phénomène susceptible d'être le plus étroitement associé aux tumeurs. Le mode d'action à l'origine des LCM n'étant pas connu, il était impossible de déterminer quelle mesure de la dose est la plus appropriée ; par conséquent la concentration de TCA dans le sang (mesure la plus conservatrice) a été choisie. Après avoir obtenu les  $BMD_{10\%}$  pour les doses internes, le modèle PBPK humain a été appliqué afin d'estimer l'exposition par voie orale associée aux doses internes en question. Aucun des modèles appliqués n'était adéquatement ajusté aux données sur les tumeurs hépatocellulaires tirées de l'étude de la JISA (1993). Toutefois, la valeur calculée à partir de l'étude du NTP (1986) a été jugée appropriée puisque les points de départ externes pour d'autres mesures de la dose interne étaient similaires dans les deux études, les résultats de l'étude du NTP (1986) étant légèrement plus prudents. La valeur de dose associée à l'excès de risque de cancer de  $10^{-5}$  la plus protectrice a été retenue, soit 0,0002 mg/kg de poids corporel par jour dans le cas des tumeurs hépatocellulaires à partir de l'étude du NTP (1986). La  $BMD_{10\%L95\%}$  associée est de 1,7 ppm ( $12 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$ ).

Santé Canada estime que l'ensemble des éléments probants concernant le PCE laisse supposer un mode d'action non mutagène prédominant pour les tumeurs hépatocellulaires. Une approche avec seuil pour l'évaluation des risques est adoptée. Un AQT pour les effets cancérigènes du PCE (soit une VTR par voie orale) est obtenu par application de facteurs d'incertitude à la  $BMD_{10\%L95\%}$ .

**Tableau 26 : Résultats de modélisation de la relation dose-réponse à partir des études du NTP (1986) et de la JISA (1993) dans le cas des effets cancérogènes (Santé Canada, 2015)**

Effet critique Espèce, Etude	POD	Mesure de dose	Modèle de la relation dose-réponse	POD externe (mg.kg pc.j <sup>-1</sup> )	
Tumeurs hépatocellulaires, souris mâles (JISA, 1993)	10 <sup>-5</sup>	<b>Taux de métabolisme oxydatif hépatique</b>	Tous les modèles ont été rejetés à cause d'un manque de compatibilité; pas de PD externe		
	10 <sup>-6</sup>				
	BMD <sub>10</sub>				
	BMDL <sub>10</sub>				
Tumeurs hépatocellulaires, souris mâles (NTP, 1986)	10 <sup>-5</sup>		Multi-étapes		0,0002
	10 <sup>-6</sup>				0,00002
	BMD <sub>10</sub>				6,2
	BMDL <sub>10</sub>				1,7
LCM, rats mâles (JISA, 1993)	10 <sup>-5</sup>	<b>Concentration de TCA dans le sang</b>	Multi-étapes	0,0004	
	10 <sup>-6</sup>			0,00004	
LCM de stade 3, rats mâles (NTP, 1986)	10 <sup>-5</sup>		Multi-étapes		0,0004
	10 <sup>-6</sup>				0,00004

#### 4.4. Synthèse des VTR existantes par voie respiratoire

Les tableaux ci-dessous décrivent les VTR par voies respiratoire du PCE établies par différents organismes internationaux pour des expositions aiguë, subchronique et chronique.

Tableau 27 : VTR disponibles pour une exposition aiguë par inhalation

	VTR aiguë par inhalation			
Organisme	ATSDR	ATSDR	OEHHA	TCEQ
Année	1997	2014, rapport préliminaire	2008	2015
VTR	MRL	MRL	REL	ReV
Valeur VTR	1,38 mg.m <sup>-3</sup> (0,2 ppm) (*)	0,04 mg.m <sup>-3</sup> (0,006 ppm)	20 mg.m <sup>-3</sup> (2,9 ppm)	6,8 mg.m <sup>-3</sup> (1 ppm)
Effet critique	<b>Neurotoxicité</b> ↑ de la latence des pics de PEV ↓ de la vigilance ↓ de la coordination mains-yeux	<b>Neurotoxicité</b> ↓ de la vision des couleurs	<b>Neurotoxicité</b> (céphalées, ébriétés) <b>Irritations</b> (nez, yeux, gorge)	<b>Neurotoxicité</b> ↑ de la latence des pics de PEV ↓ de la vigilance ↓ de la coordination mains-yeux
Espèce	Homme	Homme	Homme	Homme
Type d'exposition	<b>Expé, inhalation (4 h/j, 4j)</b> 10 ppm (69 mg.m <sup>-3</sup> ) et 50 ppm (340 mg.m <sup>-3</sup> )	<b>Terrain, inhalation (106 mois)</b>	<b>Expé, inhalation (7h / j, 5j)</b> 96 - 109 ppm (662-752 mg.m <sup>-3</sup> )	<b>Expé, inhalation (4 h/j, 4j)</b> 10 ppm (69 mg.m <sup>-3</sup> ) et 50 ppm (340 mg.m <sup>-3</sup> )
Dose critique	<b>NOAEC = 69 mg.m<sup>-3</sup> (10 ppm)</b> <b>LOAEC = 340 mg.m<sup>-3</sup> (50 ppm)</b>	<b>LOAEC = 50 mg.m<sup>-3</sup> (7,3 ppm)</b>	<b>LOAEC = 700 mg.m<sup>-3</sup> (101 ppm)</b>	<b>NOAEC = 69 mg.m<sup>-3</sup> (10 ppm)</b> <b>LOAEC = 345 mg.m<sup>-3</sup> (50 ppm)</b>
Ajustements	Temporel (4h / 24h)	Temporel (8h / 24h x 5j / 7j)	Temporel (1h / 3h)	Aucun
UF	<b>10</b> UF <sub>H</sub> = 10	<b>300</b> UF <sub>H</sub> = 10 UF <sub>L</sub> = 10 UF <sub>D</sub> = 3	<b>60</b> UF <sub>H</sub> = 10 UF <sub>L</sub> = 6	<b>10</b> UF <sub>H</sub> = 10
Référence	Altmann <i>et al.</i> (1990 et 1992)	Cavalleri <i>et al.</i> (1994)	Stewart <i>et al.</i> (1970)	Altmann <i>et al.</i> (1992)

\* Retenue par l'Anses en 2009 (Anses, 2009)

Tableau 28 : VG / VTR à seuil pour des effets non cancérogènes disponibles pour des expositions subchronique / chronique par inhalation

Organisme	VTR subchronique	VTR chroniques sans effets cancérogènes												
	ATSDR	OEHHA	Santé Canada	ATSDR	RIVM	TCEQ	OMS CICAD	OMS		US EPA	ATSDR	Danish EPA		
Année	2014, draft	1991	1992	1997	2001	2001	2006	2010		2012	2014, draft	2014		
VTR	MRL	REL	CA	MRL	TCA	RfC	TDI	MRL	VG air	RfC	MRL	Health-based Quality Criterion in air		
Valeur VTR	0,04 mg.m <sup>-3</sup> (0,006 ppm)	0,035 mg.m <sup>-3</sup> (0,005 ppm)	0,36 mg.m <sup>-3</sup> (0,05 ppm) (*)	0,28 mg.m <sup>-3</sup> (0,04 ppm)	0,25 mg.m <sup>-3</sup> (0,04 ppm)	0,37 mg.m <sup>-3</sup> (0,05 ppm)	0,20 mg.m <sup>-3</sup> (0,03 ppm)	0,28 mg.m <sup>-3</sup> (0,04 ppm)	0,25 mg.m <sup>-3</sup> (0,04 ppm)	0,04 mg.m <sup>-3</sup> (0,006 ppm) (**)	0,04 mg.m <sup>-3</sup> (0,006 ppm)	0,05 mg.m <sup>-3</sup> (0,007 ppm)		
Effet critique	Neurotox ↑ de la vision des couleurs	Neurotox Effets pulmonaires, oculaires	Effets pulmonaires, hépatiques et rénaux	Neurotox ↑ tps de réponse aux tests de tps de réaction, de vigilance, de stress	Néphrotox anomalies marqueurs urinaires	Effets pulmonaires, hépatiques et rénaux	Neurotox ↑ tps de réponse aux tests de tps de réaction, de vigilance, de stress	Neurotox ↓ vitesse de perception, attention, détection visuelle	Néphrotox anomalies marqueurs urinaires	Neurotox ↓ de la vision des couleurs	Neurotox ↓ temps de réaction, vision des couleurs		Neurotox ↓ de la vision des couleurs	Neurotox ↓ de la vision des couleurs
Espèce	Homme		Souris	Homme	Homme	Souris	Homme	Homme	Homme	Homme	Homme	Homme	Homme	
Type d'exposition	Terrain, inhalation 106 mois		Expé, inhalation 6h/24h, 5j/7j 103 sem	Terrain, inhalation ~10 ans	Terrain, inhalation ~10 ans	Terrain, inhalation 6h/24h, 5j/7j 103 sem	Terrain, inhalation ~10 ans	Terrain, inhalation ~10 ans	Terrain, inhalation ~10 ans	Terrain, inhalation ~10 ans	Terrain, inhalation 1-15 ans	Terrain, inhalation 106 mois	Terrain, inhalation 106 mois	Terrain, inhalation 106 mois
Dose critique	LOAEC 50 mg.m <sup>-3</sup> (7,3 ppm)		LOAEC 678 mg.m <sup>-3</sup> (98,3 ppm)	LOAEC 103 mg.m <sup>-3</sup> (14,9 ppm)	LOAEC 100 mg.m <sup>-3</sup> (14,5 ppm)	LOAEC 680 mg.m <sup>-3</sup> (98,6 ppm)	LOAEC 103 mg.m <sup>-3</sup> (14,9 ppm)	LOAEC 83 mg.m <sup>-3</sup> (12 ppm)	LOAEC 102 mg.m <sup>-3</sup> (14,8 ppm)	LOAEC 103 mg.m <sup>-3</sup> (14,9 ppm)	LOAEC ajusté 56 mg.m <sup>-3</sup> (8,1 ppm)	LOAEC ajusté 15 mg.m <sup>-3</sup> (2,2 ppm)	LOAEC 50 mg.m <sup>-3</sup> (7,3 ppm)	LOAEC 15 mg.m <sup>-3</sup> (2,2 ppm)
Ajustements	Temporel		Temporel	Temporel	Temporel		Temporel + débit respiratoire	Temporel	Temporel				Temporel	

<b>UF</b>	300 UF <sub>H</sub> = 10 UF <sub>L</sub> = 10 UF <sub>D</sub> = 3		1000 UF <sub>H</sub> = 10 UF <sub>A</sub> = 10 UF <sub>L</sub> = 10	100 UF <sub>H</sub> = 10 UF <sub>L</sub> = 10	1000 UF <sub>H</sub> = 10 UF <sub>L</sub> = 10 UF <sub>D</sub> = 10	300 UF <sub>H</sub> = 10 UF <sub>L</sub> = 10 UF <sub>D</sub> = 3	300 UF <sub>H</sub> = 10 UF <sub>L</sub> = 3 UF <sub>D</sub> = 10							
<b>Référence</b>	Cavalleri <i>et al.</i> (1994)		NTP (1986)	Ferroni <i>et al.</i> (1992)	Mutti <i>et al.</i> (1992)	NTP (1986)	Ferroni <i>et al.</i> (1992)	Seeber <i>et al.</i> (1989)	Mutti <i>et al.</i> (1992)	Ferroni <i>et al.</i> (1992)	Echeverria <i>et al.</i> (1995)	Cavalleri <i>et al.</i> (1994)	Cavalleri <i>et al.</i> (1994)	Cavalleri <i>et al.</i> (1994)

\* basé pour une population d'enfants de 5-11 ans ; \*\* non retenue par le CES Substances de l'Anses (2013) (Anses 2013b)

Tableau 29 : VTR pour des effets cancérogènes disponibles pour des expositions chroniques par inhalation

	VTR chroniques pour des effets cancérogènes				
Organisme	US EPA	MassDEP	TCEQ	OEHHA	
Année	2012	2014	2015	2016	
VTR	ERU	ERU	ERU	ERU	
Valeur VTR	$2,6 \cdot 10^{-7} (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1} (*)$	$3 \cdot 10^{-6} (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$	$3,8 \cdot 10^{-7} (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$	$6,1 \cdot 10^{-6} (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$ Moyenne géométrique de 4 ERU calculées à partir de BMDL	
Effet critique	Adénomes/carcinomes hépatocellulaires	Leucémies mononucléaires	Adénomes/carcinomes hépatocellulaires	Tumeurs multiples - LCM - cellules interstitielles testiculaires - adénomes/carcinomes rénaux - gliomes du cerveau Adénomes/carcinomes hépatocellulaires	Tumeurs multiples - adénomes/carcinomes hépatocellulaires - adénome de la glande de Harder - hémangiomes/hémangiosarcomes Leucémies mononucléaires
Espèce	Souris	Souris	Souris	Rats mâles	Souris mâles
Type d'exposition	Inhalation 0, 10, 50, 250 ppm 6/24h, 5/7j ; 104 sem	Inhalation 0, 10, 50, 250 ppm 6/24h, 5/7j ; 104 sem	Inhalation 0, 100, 200 ppm 6/24h, 5/7j ; 103 sem	Inhalation 0, 100, 200 ppm 6/24h, 5/7j ; 103 sem	Inhalation 0, 10, 50, 250 ppm 6/24h, 5/7j ; 104 sem
Mesure de dose	Métabolisme de la voie oxydative (foie)	Métabolisme des voies oxydative et de conjugaison	Métabolisme de la voie oxydative (foie)	Métabolisme des voies oxydative et de conjugaison	
Dose critique	$\text{BMC}_{10\%L95\%} = 3,9 \cdot 10^5 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$ $\text{BMC}_{10\%L95\%} \text{ CEH} = 2,1 \text{ mg de métabolites de la voie CYP.}(\text{kg}^{3/4})^{-1}$ $= 2,06 \text{ mg de métabolites de la voie CYP.}(\text{kg}^{3/4})^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$	$\text{BMC}_{10\%L95\%} = 2,26 \text{ mg de métabolites/kg}^{3/4} \cdot \text{j}$	$\text{LED}_{10} = 34,1 \text{ mg de TCA ds foie/ kg foie}$	$\text{BMC}_{5\%L95\%} = 1,85 \text{ mg.}(\text{kg} \cdot \text{j})^{-1}$ $\text{BMC}_{5\%L95\%} = 1,79 \text{ mg.}(\text{kg} \cdot \text{j})^{-1}$ $\text{BMC}_{5\%L95\%} \text{ CEH} = 0,30 \text{ mg.}(\text{kg} \cdot \text{j})^{-1}$ $\text{BMC}_{5\%L95\%} \text{ CEH} = 0,272 \text{ mg.}(\text{kg} \cdot \text{j})^{-1}$ 1	$\text{BMC}_{5\%L95\%} = 0,28 \text{ mg.}(\text{kg} \cdot \text{j})^{-1}$ $\text{BMC}_{5\%L95\%} = 0,89 \text{ mg.}(\text{kg} \cdot \text{j})^{-1}$ $\text{BMC}_{5\%L95\%} \text{ CEH} = 0,078 \text{ mg.}(\text{kg} \cdot \text{j})^{-1}$ $\text{BMC}_{5\%L95\%} \text{ CEH} = 0,251 \text{ mg.}(\text{kg} \cdot \text{j})^{-1}$
	ERU dose interne $= 4,9 \cdot 10^{-3} / \text{u. dose int} (\text{mg} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$	ERU dose interne $= 4,42 \cdot 10^{-3} / \text{u. dose int} (\text{mg} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$			
Extrapolation	Modèle PBPK de Chiu et Ginsberg 2011	Modèle PBPK de Chiu et Ginsberg 2011	Modèle PBPK de Gearhart <i>et al.</i> 1993	Modèle PBPK de Chiu et Ginsberg 2011 adapté	
Référence	JISA (1993)	JISA (1993)	NTP (1986) Clewell <i>et al.</i> (2005)	NTP (1986)	JISA (1993)

\* Retenue par le CES Substances de l'Anses en 2013 (Anses 2013b)

## 5. Proposition de VTR aiguë par voie respiratoire

### 5.1. Choix de l'effet critique

Les différents organes cibles du PCE sont le SNC, les reins, le foie, les systèmes immunologique et hématologique ainsi que le développement et la reproduction (Guyton *et al.*, 2014 ; US EPA, 2012). La conclusion de l'évaluation approfondie de la relation-réponse pour les effets non cancérogènes du PCE indique que la **neurotoxicité** est l'effet sanitaire jugé le plus pertinent dans l'évaluation des risques autres que le cancer (US EPA, 2012 ; Santé Canada, 2015). Parmi les effets neurologiques étudiés, les troubles de la vision des couleurs en particulier sont décrits comme les effets les plus sensibles, survenant pour les plus faibles niveaux d'exposition au PCE.

### 5.2. Analyse des VTR aiguës existantes

L'ATSDR en 1997 retient la neurotoxicité comme effet critique (trouble de la mémoire) pour la construction d'une VTR par inhalation aiguë et se base sur les études expérimentales d'Altmann, 1990 et d'Altmann, 1992. Les résultats de ces études montrent un déficit psychomoteur (augmentation de la latence des PEV, trouble de la coordination et de la vigilance) chez les sujets exposés à 50 ppm vs ceux exposés à 10 ppm. Un NOAEC de 10 ppm est donc identifié à partir de ces 2 études (Tableaux 6 et 27). Un ajustement temporel d'un facteur de 4/24 a été appliqué au NOAEC de 10 ppm afin d'obtenir une exposition continue sur 24h. Or par simulation cinétique d'une exposition continue à la NOAEC de 10 ppm on observe que la concentration de PCE dans le sang artériel continue d'augmenter entre 1 et 14j d'exposition (Figure 3) pour atteindre un plateau à 14 jours. La VTR de l'ATSDR élaborée en 1997 par ajustement temporel sur 24h ne sera donc pas protectrice au-delà de cette durée.

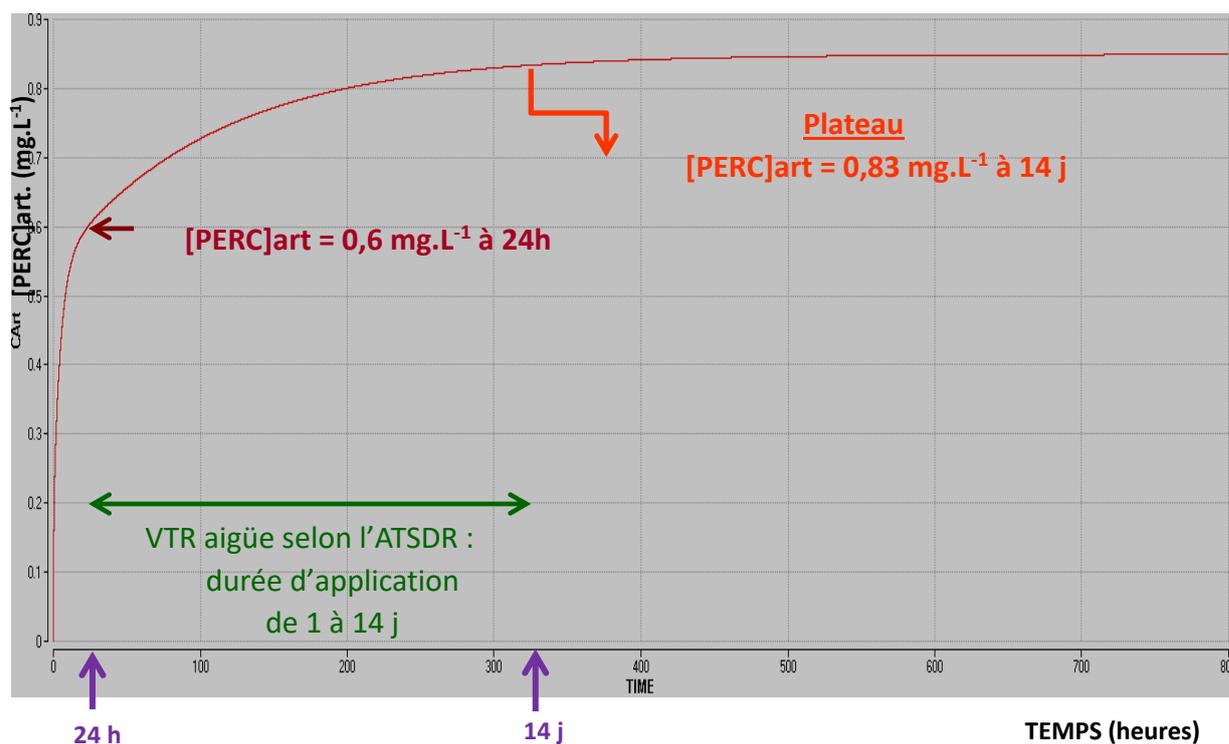


Figure 3 : Exposition continue au PCE à la NOAEC de 10 ppm

L'**OEHHA (2008)** retient la neurotoxicité ainsi que les **irritations ORL et oculaires** comme effets critiques, à partir de l'étude de Stewart *et al.* (1970) (Tableaux 6 et 27). Cette valeur a été évaluée par les experts du GT VTR en 2009 (Anses, 2009). Le GT avait alors estimé que l'étude source de Stewart *et al.* (1970) présentait une méthodologie et des résultats moins solides que l'étude d'Altmann *et al.* (1992) (Anses, 2009). L'ajustement au temps proposé par l'OEHHA n'a par ailleurs pas été jugé pertinent par les experts du GT VTR (Anses, 2009).

L'**ATSDR (draft)** retient la neurotoxicité comme effet critique, mais en se basant cette fois sur la vision des couleurs à partir de l'étude d'exposition chronique de Cavalleri *et al.* (1994) (Tableaux 6 et 27). La démarche des experts consiste à adopter la VTR chronique élaborée à partir de cette étude, afin d'avoir une valeur protectrice jusqu'à 14j d'exposition. En effet, le plus faible niveau d'apparition d'effets identifié dans les études-clés retenues en 1997, soit la NOAEC de 2 ppm (après ajustement temporel) issues d'Altmann *et al.* 1990 et 1992), est basé sur une durée d'exposition de 4 jours à raison de 4h/j. Or, l'ATSDR indique qu'il est peu probable que cette valeur soit protectrice lors de plus longues durées d'expositions (jusqu'à 14 jours), car les concentrations de PCE dans les prélèvements de sang veineux réalisés avant chacune des expositions quotidiennes de 4h à 10 ppm de PCE dans l'étude d'Altmann *et al.* (1990), augmentaient quotidiennement (de 36  $\mu\text{g.L}^{-1}$  avant la seconde exposition jusqu'à 56  $\mu\text{g.L}^{-1}$  après la 4<sup>ème</sup> exposition de 4h). L'étude de Chiu *et al.* (2007) met également en évidence l'augmentation progressive des concentrations de PCE sanguin 4 à 6h après l'exposition de volontaires masculins à 1 ppm de PCE pendant 6h. Ces données suggèrent qu'une exposition continue ou répétée

(> 4 jours) puisse générer des concentrations de PCE sanguin plus élevées que celles mesurées après 4 expositions quotidiennes de 4h.

Les experts du **TCEQ (2015)** retiennent Altmann *et al.* (1992) comme étude clé, choix identique à celui de l'ATSDR en 1997. Ils n'effectuent toutefois pas d'ajustement temporel du NOAEC de 10 ppm pour l'élaboration de leur VTR, du fait de l'incertitude portant sur la dépendance des effets neurotoxiques du PCE par rapport à la concentration et la durée d'exposition à cette substance.

### 5.3. Construction de VTR aiguë par voie respiratoire

#### 5.3.1. Choix de l'étude clé

Les experts du CES retiennent Altmann *et al.* (1992) comme étude clé (décrite au chapitre 3.2.1.1). Douze volontaires masculins ont été soumis à une batterie de tests neurocomportementaux avant et après exposition au PCE afin d'estimer les performances et la coordination motrices, la concentration, la reconnaissance des formes, l'apprentissage, l'humeur.

#### 5.3.2. Choix de la dose critique

Douze volontaires masculins ont donc été exposés à 10 ppm et 16 volontaires à 50 ppm de PCE pendant 4j, 4h / jour. À 50 ppm, une augmentation significative des latences N75, P100 et N150 des pics des PEV par rapport aux niveaux de base de pré-exposition a été notée ( $p < 0,05$ ), ainsi que des déficits significatifs de performance dans la vigilance ( $p = 0,04$ ) et dans la coordination yeux-main ( $p = 0,05$ ), comparativement aux sujets exposés à 10 ppm de PCE pour lesquels aucun effet n'a été observé.

Les experts du CES choisissent comme concentration critique un **NOAEC de 69 mg.m<sup>-3</sup> (10 ppm)**

#### 5.3.3. Ajustement temporel

Pour tenir compte de la discontinuité de l'exposition, un ajustement temporel a été effectué :

$$\text{NOAEC}_{\text{ADJ}} = 69 * 4/24 \text{ soit } 1,6 \text{ ppm valeur arrondie à } 2 \text{ ppm soit } 13,8 \text{ mg.m}^{-3}$$

#### 5.3.4. Choix des facteurs d'incertitude

Le calcul de la VTR a été effectué à l'aide des facteurs d'incertitude suivants (Anses, 2015) :

- Variabilité inter-espèces ( $UF_A$ ) : néant (étude réalisée chez l'Homme)
- Variabilité interindividuelle ( $UF_H$ ) : 10. Aucune donnée scientifique permettant de réduire la valeur par défaut n'étant disponible, la valeur de 10 est utilisée.
- Transposition subchronique à chronique ( $UF_S$ ) : néant
- Utilisation d'une BMCL, d'un LOAEC ou d'un NOAEC ( $UF_{B/L}$ ) : 1
- Insuffisance des données ( $UF_D$ ) : 1

Un facteur d'incertitude global de **10** est donc utilisé pour la construction de la VTR.

#### 5.3.5. Proposition de VTR aiguë par voie d'inhalation

$$\text{VTR} = 1,38 \text{ mg.m}^{-3} \text{ soit } 0,2 \text{ ppm}$$

### 5.3.6. Niveau de confiance

Le niveau de confiance global a été attribué à cette VTR en se basant sur les critères suivants :

- Niveau de confiance dans la nature et la qualité des données : **fort**.

L'analyse bibliographique a révélé qu'il existait de nombreuses études sur le PCE.

- Niveau de confiance dans le choix de l'effet critique et le mode d'action : **fort**

L'effet est bien décrit par les auteurs, et retrouvé dans d'autres publications.

- Niveau de confiance dans choix de l'étude clé : **fort**

Il s'agit d'une étude de neurotoxicité bien détaillée chez l'Homme.

- Niveau de confiance dans le choix de la dose critique : **moyen**

La modélisation de la relation dose réponse n'a pas pu être réalisée.

**Le niveau de confiance global pour cette VTR est donc fort**

## 6. Proposition de VTR chronique et subchronique par voie respiratoire

### 6.1. Choix de l'effet critique

Comme pour les expositions aiguës, la **neurotoxicité** est l'effet sanitaire jugée le plus pertinent dans l'évaluation des risques autres que le cancer (US EPA, 2012 ; Santé Canada, 2015).

### 6.2. Analyse des VTR subchroniques et chroniques

#### 6.2.1. VTR subchronique

La seule VTR subchronique existante est celle présentée dans le rapport préliminaire de l'ATSDR de 2014. Selon l'ATSDR, les études ayant évalué les effets neurologiques ou neurocomportementaux chez l'animal pour une durée d'exposition au PCE intermédiaire (entre 24 heures et 90 jours) (Karlsson *et al.*, 1987 ; Kyrklund and Haglid, 1990b ; Mattsson *et al.*, 1998 ; Rosengren *et al.*, 1986 ; Tinston, 1995 ; Wang *et al.*, 1993) ont identifié des niveaux d'effets beaucoup plus importants que les études d'exposition aiguës chez l'Homme (Altmann *et al.*, 1990 ; Altmann *et al.*, 1992 ; Hake, 1977). De plus, les données disponibles suggèrent que les faibles niveaux d'effets observés chez l'Homme après exposition aiguë sont similaires à ceux observés après exposition chronique à la LOAEC de 1,7 ppm de Cavalleri *et al.* (1994) (concentration ajustée en exposition continue). Ceci suggère qu'une même VTR serait applicable pour toutes les durées d'exposition. Le modèle PBPK de Chiu and Ginsberg (2011) a été utilisé afin d'évaluer l'influence de la durée d'exposition sur la concentration de PCE dans le sang artériel, ainsi que sur l'AUC de la courbe de concentration du PCE sanguin en fonction du temps pour une exposition continue à 1,7 ppm.

#### 6.2.2. VTR chroniques

L'**OEHHA** recommande une VTR construite anciennement par l'US EPA. La méthode de construction n'étant pas explicitée et cette valeur ayant été révisée depuis par l'US EPA, on peut considérer celle-ci comme obsolète, aux vues des données publiées depuis.

**Santé Canada** propose une valeur élaborée à partir de données animales (NTP, 1986), alors que tous les autres organismes proposent des valeurs à partir de données humaines. Cette valeur a été évaluée dans le rapport d'expertise de l'Anses sur les VGAI et n'a pas été retenue, le GT privilégiant les VTR construites sur la base de données humaines, pour lesquelles l'incertitude est moindre (absence de transposition inter-espèces) (Anses, 2009).

Le **RIVM** reprend une VTR établie comme valeur guide pour la qualité de l'air par l'OMS en 1995, retenant comme effet critique une toxicité rénale chez l'homme (LOAEC de 100 mg.m<sup>-3</sup> soit 15 ppm) à partir de l'étude de Mutti *et al.* (1992). Cette valeur n'est pas pertinente, car la

signification toxicologique des marqueurs de lésions rénales étudiés est peu claire, aucune information sur les niveaux normaux de ces paramètres n'étant fournie. Par ailleurs, les niveaux sériques en créatinine et en  $\beta$ 2-microglobuline n'ont pas été altérés par l'exposition au PCE, indiquant que la fonction rénale n'avait pas été gravement altérée. D'autre part, cet effet n'est pas celui apparaissant aux plus faibles niveaux d'exposition, il n'est donc pas retenu.

L'**OMS** a maintenu sa VG dans l'air établie en 1995. Cette valeur, adoptée par le RIVM en 2001 n'est pas retenue pour les raisons citées dans le paragraphe précédent.

L'**ATSDR** a retenu en **1997** une LOAEC de 15 ppm ( $100 \text{ mg.m}^{-3}$ ) pour des effets neurocomportementaux (diminution de la vigilance, de la coordination yeux-bras et augmentation du temps de réaction), mesurés sur une population de travailleurs dans l'étude de Ferroni *et al.* (1992). Or, cette étude ne comporte qu'un seul degré d'exposition, ce qui empêche de mesurer une relation dose-réponse (Santé Canada, 2015). Le NRC qui a mené une analyse de la robustesse méthodologique des différentes études rapportées dans la littérature portant sur les effets neurologiques du PCE, ne retient pas cette étude parmi celles recevables (INERIS, 2000). De plus, l'étude-clé choisie et la valeur de VTR sont en passe d'être remplacées, tel que le suggère le rapport préliminaire soumis à consultation publique en 2014 (ATSDR, 2014).

De même que l'ATSDR en 1997, le **TCEQ** retient la LOAEC de 15 ppm ( $100 \text{ mg.m}^{-3}$ ) à partir de l'étude de Ferroni *et al.* (1992) et applique un double ajustement : temporel et en fonction du débit respiratoire. L'étude-clé choisie n'est pas la plus pertinente (cf. paragraphe précédent), de plus la démarche d'ajustement effectuée n'est pas prévue par le guide méthodologique de l'Anses.

L'**OMS CICAD** retient une LOAEC de 12 ppm issue de l'étude de Seeber (1989), pour des effets de vitesse de perception visuelle retardée, perte de l'attention et de la détection visuelle, chez des individus résidant à proximité du pressing). L'analyse de la robustesse méthodologique des études portant sur les effets neurologiques du PCE menée par le NRC, ne retient pas cette étude (INERIS, 2000). Santé Canada précise que les effets néfastes ont été signalés chez le groupe de sujet faiblement exposé, mais pas chez le groupe de sujets fortement exposés.

L'**US EPA (2012)** propose une valeur basée sur deux études épidémiologiques menées chez des travailleurs : l'une sur les troubles de la vision pour une LOAEC ajustée de 2,2 ppm ( $15 \text{ mg.m}^{-3}$ ) Cavalleri *et al.* (1994) et l'autre sur des troubles comportementaux pour une LOAEC ajustée de 8,1 ppm ( $56 \text{ mg.m}^{-3}$ ) (Echeverria *et al.*, 1995). La valeur RfC développée a été évaluée par le CES Substance en 2013 (Anses, 2013a). Le CES et le GT VTR avaient alors identifié plusieurs limites relatives à la construction de cette valeur :

- 1) le choix des études clé ("l'effet observé est très sensible et le test utilisé également" ; "l'absence d'aspect cumulatif (absence de corrélation avec la durée d'exposition) fait penser à un effet aigu et il semble difficile de construire une VTR chronique basée sur ce type d'effet") ;

- 2) la démarche de construction, qui avec le fait de moyenniser plusieurs VTR n'est pas en adéquation avec la méthode de construction de VTR telle que suivie par le GT VTR. Il avait également été estimé que la dose de  $15 \text{ mg.m}^{-3}$  issue de l'étude de Cavalleri *et al.* (1994) ne pouvait pas être considérée comme un LOAEC, cette valeur étant considérée comme un NOAEC dans d'autres études basées sur un nombre suffisant de sujets ;
- 3) les facteurs d'incertitude ("un  $UF_L$  de 3 aurait été suffisant pour passer du LOAEC au NOAEC ; un  $UF_H$  de 5 aurait été nécessaire du fait même de la sensibilité de l'anomalie relevée et la valeur de 10 pour l' $UF_D$  semble excessive étant donné le nombre d'études chez l'Homme et chez l'animal disponibles sur cette substance").

Les experts de l'Anses n'avaient par conséquent pas retenu la RfC proposée par l'US EPA (2012) comme VTR chronique pour le PCE. La LOAEC identifiée dans l'étude de Cavalleri *et al.* (1994) dérive de la concentration d'exposition moyenne du sous-groupe d'employés assignés au repassage ( $33 \text{ mg.m}^{-3}$  soit 4,8 ppm). Toutefois lorsque la corrélation entre dose d'exposition au PCE et augmentation d'ICC est effectuée en stratifiant selon les sous-groupes d'employés, une différence significative d'ICC par rapport au groupe contrôle n'est obtenue que pour les employés les plus fortement exposés, soit les nettoyeurs à secs. De façon plus appropriée, la LOAEC devrait donc correspondre à la concentration d'exposition moyenne de ces derniers, soit 7,3 ppm ( $50 \text{ mg.m}^{-3}$ ) et après ajustement temporel 1,8 ppm ( $12 \text{ mg.m}^{-3}$ ).

Dans son rapport préliminaire, l'**ATSDR** retient comme effet critique l'altération de la vision des couleurs évaluée par le test de Lanthony D-15d. Par contre, contrairement à l'US EPA, l'ATSDR détermine de cette étude une LOAEC de 7,3 ppm ( $50 \text{ mg.m}^{-3}$ ), correspondant à la concentration d'exposition du sous-groupe des nettoyeurs à secs, pour lequel une augmentation significative d'ICC est observée lorsque l'analyse stratifie l'ensemble des employés exposés en deux sous-groupes selon les tâches occupées (et donc de leurs concentrations d'exposition moyennes) (cf. paragraphe précédent).

Les experts de l'EU DRAR ont estimé que l'ICC moyen du groupe exposé (1,14) se situait dans l'intervalle de référence normal en fonction de l'âge (INERIS, 2000). Ainsi, si ce faible score d'ICC était relié à l'exposition au PCE, alors l'effet sur la discrimination des couleurs serait très modéré. Au total, ces experts estiment que cette étude ne fournit pas de preuve convaincante d'un effet du PCE à faible concentration sur la vision des couleurs.

Le **Danish EPA** retient, de la même façon que l'US EPA (2012), une LOAEC de 2,2 ppm ( $15 \text{ mg.m}^{-3}$ ) pour les troubles de la vision Cavalleri *et al.* (1994). Un ajustement temporel à une exposition continue est effectué, en tenant compte du débit ventilatoire (facteur 10/20). La LOAEC choisie n'est pas pertinente (cf. paragraphe sur l'US EPA, 2012) et l'ajustement en fonction du débit respiratoire n'est pas prévu dans la méthode de construction des VTR de l'Anses.

La VTR de Santé Canada a été calculée pour une exposition par voie orale seulement. Le choix de Cavalleri *et al.* (1994) comme étude-clé après revue détaillée des études existantes vient appuyer la pertinence de cette étude dans l'évaluation de risque des effets non cancérogènes du PCE. La

méthode de calcul (non détaillée) d'une BMDL à partir des ICC et des concentrations d'exposition des sujets indiquée dans l'étude paraît surprenante, les données étant peu nombreuses. Cette méthode n'apparaît pas comme étant la plus pertinente.

Parmi les VTR chroniques existantes (ATSDR, 1997 et 2014 ; OEHHA, 2008 ; Danish EPA, 2014), le CES Substances estime qu'aucune de ces valeurs ne peut être retenue en raison du choix de l'effet critique (jugé non pertinent), l'application des facteurs d'incertitude non conforme à la méthodologie Anses.

**Le CES propose de construire une VTR chronique sur la base de l'étude de Cavalleri *et al.* (1994) avec comme effet critique, la diminution de vision des couleurs.**

## 6.3. Proposition de VTR chronique par voie respiratoire

### 6.3.1. Choix de l'étude clé

Les experts du CES retiennent Cavalleri *et al.* (1994) comme étude clé (cf. chapitre 3.2.1.3). Cette étude a porté sur 35 employés d'entreprises de nettoyage à sec et sur un groupe de 35 sujets témoins non exposés. Le test de discrimination des couleurs 15 Hue désaturé de Lanthony<sup>5</sup> (Lanthony D15d) a été utilisé.

### 6.3.2. Choix de la dose critique

La moyenne d'exposition globale était de 6,2 ppm soit 41 mg.m<sup>-3</sup> (7,3 ppm (50 mg.m<sup>-3</sup>) pour les 22 opérateurs et 4,8 ppm (33 mg.m<sup>-3</sup>) pour les 13 personnes affectées au repassage). La durée d'exposition moyenne était de 8,8 années. Les résultats sur les 35 personnes montrent une augmentation significative de l'Index de Confusion des Couleurs (ICC)<sup>6</sup>. Cette augmentation n'est pas significative pour le sous-groupe des personnes affectées au repassage.

Les experts du CES retiennent un **LOAEC de 50 mg.m<sup>-3</sup> (7,3 ppm)**.

### 6.3.3. Ajustement temporel

Pour tenir compte de la discontinuité de l'exposition, un ajustement temporel a été effectué :

$$\text{LOAEC}_{\text{ADJ}} = 50 * [(8\text{h}/24\text{h}) \times (5\text{j}/7\text{j})] \text{ soit } 12 \text{ mg.m}^{-3} (1,8 \text{ ppm})$$

### 6.3.4. Choix des facteurs d'incertitude

Le calcul de la VTR a été effectué à l'aide des facteurs d'incertitude suivants (Anses, 2015) :

- Variabilité inter-espèces (UF<sub>A</sub>) : 1

<sup>5</sup> Le test de Farnsworth 15 Hue désaturé de Lanthony est un test qualitatif qui permet de détecter les déficiences partielles ou totales de la distinction des couleurs (dyschromatopsies). Le sujet doit ordonner 15 pastilles dont la "couleur" ne diffère que par la tonalité, en partant de la pastille de référence. Ce test semble être le plus efficace dans la détection des dyschromatopsies acquises, particulièrement du domaine bleu-jaune (Smith *et al.* 1991). Cependant son manque de sensibilité peut être responsable de sous estimations lors de dyschromatopsies complexes (Geller et Hudnell, 1997 ; Iregren, 2002).

<sup>6</sup> L'ICC est un indice qui permet de quantifier les erreurs dans le test de Lanthony. Il correspond au ratio entre le Total Colour Distance Score du patient et la valeur optimale de ce score basé sur la somme des distances mesurées entre les points du test de vision des couleurs. Une altération de la vision des couleurs se traduit par un ICC supérieur à 1.

- Variabilité interindividuelle ( $UF_H$ ) : 10. Aucune donnée scientifique permettant de réduire la valeur par défaut n'étant disponible, la valeur de 10 est utilisée.
- Transposition subchronique à chronique ( $UF_S$ ) : 1
- Utilisation d'une BMCL, d'une LOAEC ou d'une NOAEC ( $UF_{B/L}$ ) : 3
- Insuffisance des données ( $UF_D$ ) : 1

Un facteur d'incertitude global de **30** est donc utilisé pour la construction de la VTR.

### 6.3.5. Proposition de VTR chronique pour les effets non cancérogènes par voie inhalation

$$VTR = 0,4 \text{ mg.m}^{-3} \text{ soit } 0,06 \text{ ppm}$$

### 6.3.6. Niveau de confiance

Le niveau de confiance global a été attribué à cette VTR en se basant sur les critères suivants :

- Niveau de confiance dans la nature et la qualité des données : **fort**

L'analyse bibliographique a révélé qu'il existait de nombreuses études sur le PCE.

- Niveau de confiance dans le choix de l'effet critique et le mode d'action : **fort**

L'effet est bien décrit par les auteurs, et retrouvé dans d'autres publications.

- Niveau de confiance dans choix de l'étude clé : **fort**

Il s'agit d'une étude de neurotoxicité bien détaillée chez l'homme

- Niveau de confiance dans le choix de la dose critique : **moyen**

La modélisation de la relation dose réponse n'a pas pu être réalisée.

**Le niveau de confiance global pour cette VTR est donc fort**

## 6.4. Proposition de VTR subchronique par voie inhalation

Les résultats de modélisation cinétique de PCE indiquent que la concentration de PCE sanguin atteint un état d'équilibre après environ 2 semaines d'exposition continue et qu'une durée d'exposition plus longue ne génère à priori pas de concentration de PCE sanguin plus élevée.

Ces résultats indiquent que la concentration de PCE sanguin atteint un état d'équilibre après environ 2 semaines d'exposition continue et qu'une durée d'exposition plus longue ne génère à priori pas de concentration de PCE sanguin plus élevée.

Pour une exposition continue à la LOAEC de 7,3 ppm, une simulation cinétique de la concentration de PCE dans le sang artériel indique qu'environ 14j sont nécessaires pour atteindre un état d'équilibre. Ce résultat appuie l'approche récente de l'ATSDR d'adopter leur VTR chronique calculée à partir du LOAEC de 7,3 ppm ajusté temporellement à une exposition continue en tant que VTR subchronique : en effet une exposition continue à la LOAEC entre 14j et 90j générera une même concentration de PCE dans le sang. L'intensification des effets neurotoxiques sera par conséquent improbable.

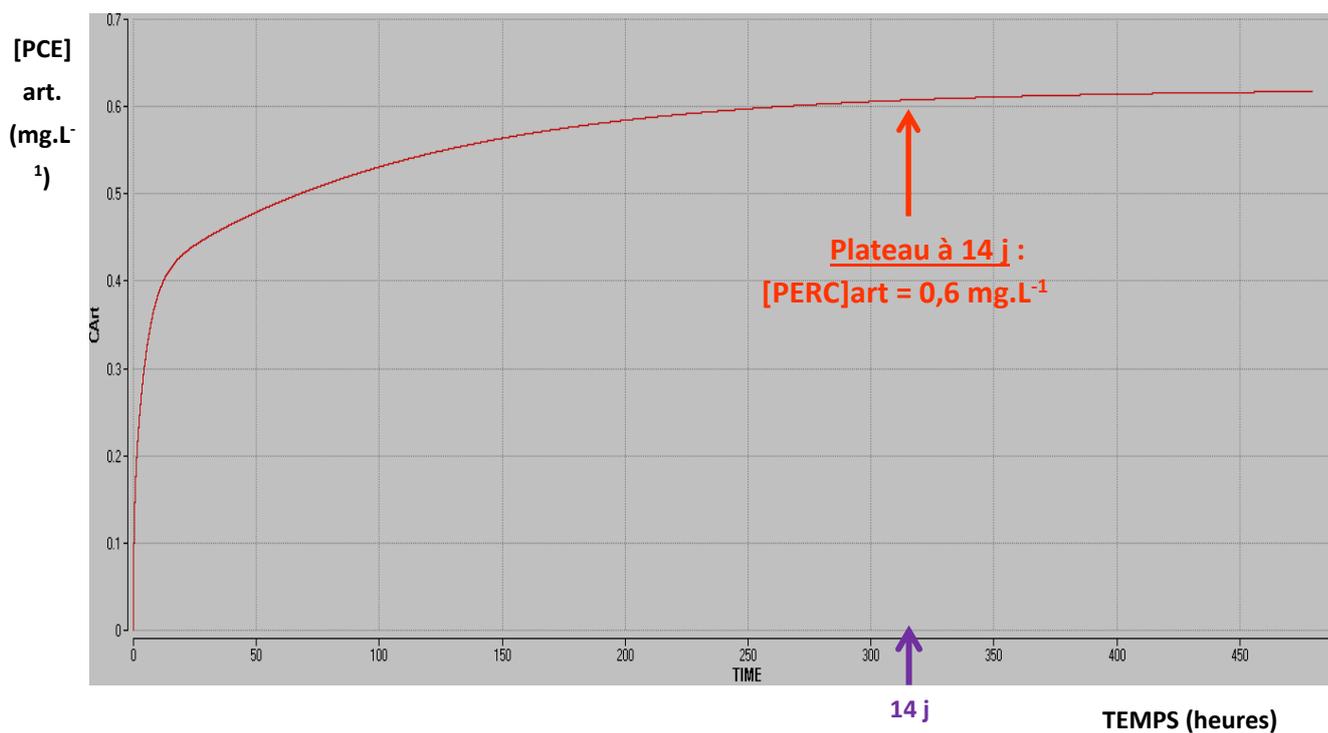


Figure 4 : Exposition continue de PCE à la LOAEC de 7,3 ppm

Les expert du CES retiennent comme VTR subchronique, la VTR chronique sur la base de l'étude de Cavalleri *et al.* (1994) avec comme effet critique, la diminution de vision des couleurs.

## 7. Proposition de VTR cancérigène par voie respiratoire

### 7.1. Choix de l'effet critique

Quatre types de cancer ont été répertoriés suite à l'exposition chronique par inhalation chez la souris et le rat (Santé Canada, 2015) :

- les **hémangioendothéliomes spléniques** chez la souris mâle (JISA, 1993) ;
- les **adénomes et les adénocarcinomes tubulaires rénaux** chez le rat mâle (NTP, 1986) ;
- les **adénomes et les carcinomes hépatocellulaires (combinés)** observés chez les souris (NTP, 1986 et JISA, 1993). Chez les mâles comme chez les femelles, on a enregistré des hausses significatives aux fortes doses administrées dans l'étude de la JISA (1993) et aux 2 doses dans l'étude du NTP (1986) ; on a également relevé des tendances positives dans les 2 études ;
- les **LCM**, pour lesquels des taux élevés ont été enregistrés chez les rats mâles et femelles (NTP, 1986 ; JISA, 1993). Les augmentations étaient significatives aux 2 doses dans l'étude du NTP (1986) et chez les mâles traités à forte dose dans l'étude de la JISA (1993).

Les analyses statistiques n'ont révélé aucune hausse significative chez les rats femelles dans cette dernière étude, mais une tendance positive significative a été signalée quant à la relation exposition-réponse. Selon le précédent rapport de l'Anses sur les VTR du PCE (Anses, 2013a), les experts du NRC considèrent peu fiable la relation dose-réponse rapportée dans ces études et estiment discutable la transposition à l'Homme de ce type de tumeurs. Ils ne recommandent donc pas d'utiliser les LCM pour dériver une valeur de référence pour des effets cancérigènes, même si elle conduirait à l'excès de risque le plus élevé. Les experts du CIRC considèrent également que le niveau de preuve en faveur d'un effet cancérigène du PCE sur les lignées sanguines est limité. Le MassDEP et Santé Canada considère cependant :

- 1) le taux de LCM chez les rats exposés était plus élevé que chez les témoins concomitants et historiques ;
- 2) la période de latence associée au développement de la LCM était plus courte chez les rats exposés ;
- 3) des hausses proportionnelles à la dose de la gravité de la maladie ont été notées.

Les experts de Santé Canada rapportent que selon les pathologistes ayant participé à l'étude du NTP (1986), des éléments indiquent clairement que le PCE est cancérigène pour les rats F344 mâles, d'après les cas de LCM et de néoplasmes tubulaires rénaux, et certains éléments indiquent que la substance est cancérigène pour les rats F344 femelles, d'après les cas de LCM seulement (Santé Canada 2015). Thomas *et al.* (2007) en se fondant sur une démarche basée sur le poids de la preuve pour analyser l'incidence de LCM chez les rats dans l'étude du NTP (1986), ont conclu que la LCM était définitivement associée à l'exposition au PCE, une déclaration réservée à

seulement 5 des 34 substances examinées dans cette étude qui étaient associées à une hausse des cas de LCM.

Selon les analyses respectives l'US EPA et de Santé Canada, les 2 premiers types de tumeurs (**hémangioendothéliomes spléniques** et **adénomes et les adénocarcinomes tubulaires rénaux**) ne sont pas considérés comme pertinents pour l'évaluation de la relation dose-réponse car : 1) les effets observés ne se sont pas répétés dans d'autres études ou chez des sujets de l'autre sexe ou d'une autre espèce dans la même étude ; 2) l'incidence des tumeurs est faible dans les études et ne dépasse que légèrement les taux de fond, sans augmentation significative par rapport aux témoins en effectuant des comparaisons par paires. De plus, les experts du NRC estiment les tumeurs rénales moins pertinentes pour dériver une valeur de référence que les tumeurs hépatiques. Les experts du CIRC considèrent également que le niveau de preuve en faveur d'un effet cancérigène rénal du PCE est modéré (Anses, 2009).

L'évaluation de la relation dose-réponse est donc axée sur les 2 autres types de cancer, soit les **adénomes et les carcinomes hépatocellulaires (combinés)** et la **LCM**.

- Les **tumeurs hépatiques sous forme d'adénomes et de carcinomes** observés chez la souris par inhalation (NTP, 1986 ; JISA, 1993) et par gavage (NCI, 1977) ayant été observées chez les mâles et les femelles, sur plusieurs souches (B6C3F1, Crj:BDF1), par plusieurs laboratoires et selon une relation dose-effet monotone, les experts du NRC considèrent qu'elles peuvent être retenues pour dériver une valeur de référence (Anses, 2013b). Les experts de l'CIRC considèrent le niveau de preuve chez l'animal en faveur d'un effet cancérigène hépatique du PCE est élevé (Anses, 2013b). Même si différents modes d'action ont été considérés, aucun n'a été désigné comme étant le seul facteur causal des tumeurs hépatocellulaires. On soupçonne le mode d'action du TCA entraînant une **prolifération des peroxysomes** et celui de la **cytotoxicité** d'être prédominants, les éléments de preuve étant plus nombreux dans le cas de la prolifération des peroxysomes. Selon Santé Canada, si les tumeurs observées chez la souris étaient dues à la prolifération des peroxysomes ou à la cytotoxicité, une évaluation de la relation dose-réponse avec seuil pourrait être jugée pertinente parce que l'on pourrait s'attendre à prévenir notamment le développement de tumeurs hépatocellulaires en prévenant l'activation des PPAR $\alpha$  ou la dégénérescence et la nécrose hépatocellulaires (Santé Canada, 2015). Ils indiquent toutefois que même si les éléments probants appuient fortement cette approche et écartent la mutagénicité, les données adéquates pour conclure avec certitude que la prolifération des peroxysomes ou la cytotoxicité est le mode d'action à l'origine des tumeurs ne sont pas disponibles. De plus, le rôle de la mutagénicité dans l'apparition de ces tumeurs ne peut pas être complètement exclu parce que des métabolites mineurs produits par la voie GST se sont montrés génotoxiques dans les essais biologiques. Même si on n'a pas de certitude absolue quant au mode d'action par lequel le PCE cause des tumeurs hépatocellulaires, les éléments de preuve étaient beaucoup plus solidement **l'approche avec seuil** plutôt que **l'utilisation d'une extrapolation linéaire aux faibles doses pour l'évaluation relative aux tumeurs hépatocellulaires**. Les experts de Santé Canada choisissent **le taux de métabolisme oxydatif hépatique** comme mesure la plus appropriée de la dose en ce qui concerne les tumeurs hépatocellulaires, en indiquant que la génération de métabolites oxydatifs dans le foie serait la plus susceptible d'être étroitement associée aux tumeurs.

- la **LCM** observée chez le rat est d'une pertinence limitée pour l'Homme, elle est toutefois similaire à la leucémie à grands lymphocytes granuleux touchant les cellules tueuses naturelles rare chez l'homme (Thomas *et al.* 2007). L'évaluation de la relation dose-réponse qui concerne la LCM possède moins de poids dans l'évaluation globale des risques puisque la relation dose-réponse chez des rats génétiquement prédisposés à la maladie n'est pas nécessairement transposable de manière quantitative aux humains sans prédisposition à la maladie (Ishmael et Dugard, 2006). Les experts de Santé Canada indiquent qu'il est impossible de déterminer quelle mesure de la dose est la plus appropriée puisque le mode d'action à l'origine des LCM est inconnu ; ils ont donc choisi la **mesure la plus conservatrice**, soit la **concentration de TCA dans le sang**. Même si aucun des modèles n'était adéquatement ajusté aux données sur les tumeurs hépatocellulaires tirées de l'étude de la JISA (1993), la valeur calculée à partir de l'étude du NTP (1986) a été jugée appropriée puisque les POD externes pour d'autres mesures de la dose interne étaient similaires dans les 2 études, les résultats de l'étude du NTP (1986) étant légèrement plus prudents.

## 7.2. Analyse des VTR cancérigènes

En 2013, les experts du GT VTR ont retenu la VTR sans seuil proposée par l'US EPA pour les effets cancérigènes par inhalation. Les connaissances ne permettant pas d'identifier de manière précise le mécanisme d'action du PCE dans l'apparition des tumeurs hépatiques, les experts du GT VTR étaient d'accord avec le choix de l'US EPA sur le fait de considérer par défaut un mécanisme d'action cancérigène sans seuil du PCE, compte tenu de la méthode de construction des VTR pour des effets cancérigènes. Il avait été souligné que cette approche était celle qui permettait de garantir le niveau de protection le plus élevé. Les experts avaient jugé le modèle PBPK de Chiu and Ginsberg (2011) applicable pour les extrapolations voie à voie et de l'animal à l'Homme. Toutefois, il avait été précisé que des incertitudes subsistaient, concernant notamment le mode d'action cancérigène du PCE au niveau hépatique, l'extrapolation à l'Homme des tumeurs du foie observées chez la souris ainsi que la part chez l'Homme de la voie métabolique de conjugaison au GSH.

D'un strict point de vue calculatoire, la BMCL fournie par l'US EPA avait été jugée de bonne qualité. Néanmoins, en raison des incertitudes mentionnées et du fait que l'étude-clé de la JISA (1993) ne soit pas publiée et l'ensemble des données n'étant pas disponibles, le GT VTR avait attribué un niveau confiance global moyen à faible à la VTR sans seuil proposée par l'US EPA et recommandait de revoir ces conclusions en fonction des résultats des évaluations en cours (Santé Canada notamment) (Anses, 2013a).

Le MassDEP retient uniquement les LCM comme effet critique pour la construction d'un ERU en dépit d'un manque de consensus des experts du NRC pour l'utilisation des données des LCM lors de la révision du rapport IRIS de l'US EPA (NRC, 2010). Les arguments du MassDEP sont que :

- 1) les LCM observés chez le rat sont pertinentes chez l'Homme. Thomas *et al.* (2007) ont en effet observé que la LCM du rat partageait de nombreuses caractéristiques et est comparable d'un point de vue morphologique, fonctionnel et clinique à une forme agressive et létale de leucémie connue chez l'Homme ;

- 2) la relation dose-réponse concernant la LCM est statistiquement significative dans les 2 études animales disponibles de cancérogénèse (NTP, 1986 ; JISA, 1993) ;
- 3) le taux de LCM était significativement augmenté chez les rats exposés au PCE par rapport aux rats du groupe contrôle, particulièrement dans l'étude de la JISA ;
- 4) les conditions associées à un bruit de fond historique élevé d'un effet critique générant des doutes par rapport au POD ne sont pas observées dans le cas de la LCM. Les experts du MassDEP estime qu'un taux de bruit de fond historique élevé en cancérogénèse est préoccupant si l'étude n'inclut pas de groupe contrôle, si seulement un des groupes d'animaux exposés présentent un effet et qu'enfin les espèces/souches d'animaux testées présentent une susceptibilité élevée de déclencher l'effet critique par un mécanisme d'action documenté non pertinent pour l'Homme. Des fluctuations aléatoires dans le bruit de fond du taux de réponse cancérogène sont possibles. Elles peuvent alors soit masquer un effet positif soit mener à un faux positif. Dans le cas du PCE, les LCM ont été observées dans 2 études indépendantes, ayant inclut chacune un groupe contrôle et des groupes exposés à différentes concentrations de PCE. Même si le bruit de fond des LCM chez les rats semble indiquer une sensibilité particulière de la souche testée à des agents responsables d'une augmentation de ce type de cancer la cause mécanistique n'est pas connue et les hommes peuvent également y être particulièrement sensibles.
- 5) le bruit de fond des LCM chez le rat dans les groupes contrôles historiques n'est pas systématiquement plus élevé que le bruit de fond des tumeurs du foie chez la souris. Les experts du MassDEP ont d'ailleurs privilégié l'étude de la JISA car les taux de LCM chez les rats contrôles sont de 22% chez les mâles et 6% chez les femelles, tandis que l'étude du NTP présente un bruit de fond de LCM plus élevé (56% chez les mâles et 36% chez les femelles) ;
- 6) en dépit du fait que le NTP ait décidé de ne plus utiliser les colonies de rats F344/N, le NTP n'a pas invalidé les données de cancérogénèse obtenu antérieurement avec cette souche.

Le MassDEP a choisi la dose totale de PCE métabolisée comme unité de dose pour calculer l'ERU cancérogène du PCE, grâce au modèle PBPK harmonisé de l'US EPA.

Le TCEQ opte par défaut pour une approche sans seuil de la relation dose-réponse pour les effets cancérogènes liés au PCE. L'unité de dose choisie est la quantité moyenne de PCE métabolisé dans le foie pour une vie entière par unité de poids du foie, soit la quantité de métabolites issue de la voie oxydative. Afin d'estimer cette quantité, le TCEQ choisi la prédiction du modèle PBPK de Gearhart *et al.* (1993), modifié par Clewell *et al.* (2005) par inclusion des données toxicocinétiques humaines publiées par Volkel *et al.* (1998). Ce modèle décrit la production, la distribution et l'excrétion du principal métabolite du PCE, le TCA. Les paramètres de métabolisation du PCE chez l'Homme ont été estimés sur la base de la cinétique d'excrétion du TCA après exposition par inhalation, en supposant que le TCA représentait 60% du métabolisme total du PCE chez l'Homme tel qu'observé chez la souris et le rat (Clewell *et al.*, 2005). Ce modèle n'inclut pas la voie de métabolisation par la GSH.

La démarche de l'OEHHA consiste à retenir deux BMD<sub>5%</sub>L<sub>95%</sub> sites-spécifiques ainsi que deux BMD<sub>5%</sub>L<sub>95%</sub> multi-sites, c'est-à-dire des incidences combinées de plusieurs cancers observés chez le rat et la souris (pour certains non transposables à l'Homme, tel que l'adénome de la glande de Harder). L'étape suivante consiste à calculer les quatre ERU associés aux BMD<sub>5%</sub>L<sub>95%</sub> et d'en effectuer la moyenne géométrique afin d'obtenir un ERU global. Cette approche ne correspond pas à la démarche adoptée par le CES Substance.

L'élaboration de la VTR par voie orale de Santé Canada rejoint en partie l'approche de l'US EPA : même effet critique (tumeurs hépatocellulaires) et même mesure de dose (quantité de métabolite de la voie oxydative). L'étude retenue par contre est celle du NTP (1986) (vs l'étude de la JISA, 1993 pour l'US EPA, 2012). Ces 2 études ont été jugées de bonne qualité, toutefois on peut relever la faiblesse de l'étude du NTP (1986) de ne comporter que 3 doses d'exposition, par rapport à l'étude de la JISA (1933) qui en comporte 4. Le modèle PBPK utilisé n'est pas publié : on peut donc émettre des doutes sur sa pertinence ou sa valeur ajoutée par rapport à celui de Chiu (2011) qui a été validé par plusieurs agences sanitaires.

En 2013, l'Anses avait retenu la VTR sans seuil (ERU) proposée par l'US EPA pour les effets cancérigènes par inhalation (Anses, 2013b). Les connaissances ne permettant pas d'identifier de manière précise le mécanisme d'action du PCE dans l'apparition des tumeurs hépatiques, l'Anses avait considéré par défaut un mécanisme d'action cancérigène sans seuil, compte tenu de la méthode de construction des VTR pour des effets cancérigènes.

Cet ERU de  $2,6 \cdot 10^{-7} (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$  est basé sur une étude animale avec comme effet critique l'augmentation concentration dépendantes des adénomes/carcinomes hépatocellulaires.

**Aucune nouvelle VTR ou nouvelle étude ne remet en cause le choix fait par l'Anses en 2013.**

### 7.3. Proposition de ERU chronique pour les effets cancérigènes par voie inhalation

ERU de  $2,6 \cdot 10^{-7} (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$

### 7.4. Niveau de confiance

Le GT VTR a attribué un niveau confiance global **moyen/faible** à la VTR sans seuil proposée par l'US EPA :

- Choix de l'effet critique et hypothèse de construction sans seuil : moyen/faible (cf. chapitres 2.4.1 et 2.4.2)
- Choix de l'étude clé : moyen/faible (cf. chapitre 2.4.3)
- Choix de la dose critique et construction de la VTR : moyen/fort (cf. chapitre 2.4.4 et 2.4.5)

Par ailleurs, le GT a souhaité indiquer que cette valeur finale est certainement très protectrice.

Les experts observent cependant que des incertitudes subsistent, notamment concernant le mode d'action cancérigène du PCE au niveau hépatique, l'extrapolation à l'Homme des tumeurs du foie observées chez la souris, la part chez l'Homme de la voie métabolique de conjugaison au GSH.

Les experts soulignent également que l'ensemble des données de l'étude clé n'est pas disponible. Ainsi, en raison de ces incertitudes, le GT VTR a attribué un niveau confiance global moyen/faible à la VTR sans seuil proposée par l'US EPA et recommande de revoir ces conclusions en fonction des résultats des évaluations en cours

## 8. Conclusions du CES

Une VTR aiguë par inhalation est proposée pour le perchloroéthylène basée sur une baisse des résultats dans les tests de coordination et de vigilance chez l'Homme (Tableau 30). Un niveau de confiance fort a été attribué à cette VTR.

Tableau 30 : VTR aiguë par inhalation Anses

Effet critique (étude clé)	Concentration critique	UF	VTR
baisse des résultats dans les tests de coordination et de vigilance Altmann <i>et al.</i> (1992)	NOAEC = 69 mg.m <sup>-3</sup> (10 ppm) <u>Ajustement temporel</u> NOAEC <sub>ADJ</sub> (4/24h) = 13,8 mg.m <sup>-3</sup> (2ppm)	10  UF <sub>H</sub> = 10	VTR = 1,38 mg.m <sup>-3</sup> Soit 0,2 ppm
			Niveau de confiance : fort

Une VTR subchronique et chronique par inhalation est proposée pour le perchloroéthylène basé sur la diminution du vision des couleurs chez l'Homme (Tableau 31). Un niveau de confiance fort a été attribué à cette VTR.

Tableau 31 : VTR subchronique et chronique par inhalation

Effet critique (étude clé)	Concentration critique	UF	VTR
Diminution de la vision des couleurs  Cavalleri <i>et al.</i> (1994)	LOAEC = 50 mg.m <sup>-3</sup> (7,3 ppm) <u>Ajustement temporel</u> LOAEC <sub>ADJ</sub> = [(8h/24h) x (5j/7j)] = 12 mg.m <sup>-3</sup> (1,8ppm)	30  UF <sub>H</sub> = 10 UF <sub>L</sub> = 3	VTR = 0,4 mg.m <sup>-3</sup> Soit 0,06 ppm
			Niveau de confiance : fort

Un ERU sans seuil par inhalation est proposé pour le perchloroéthylène basé sur Adénomes et carcinomes hépatocellulaires chez des souris mâles (Tableau 32). Un niveau de confiance moyen a été attribué à cet ERU.

**Tableau 32 : ERU (chronique) sans seuil par inhalation**

Effet critique et étude source	Méthode de construction	Valeur ERU
Adénomes et carcinomes hépatocellulaires chez des souris mâles  JISA, 1993	Calcul d'une $BMC_{10\%L_{95\%}} = 3,9.10^5 \mu\text{g.m}^{-3}$  Modèle PBPK (Chiu et Ginsberg, 2011)	$2,6.10^{-7} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$ $1,8.10^{-3} (\text{ppm})^{-1}$  Concentrations associées à plusieurs niveaux de risque : $10^{-4}$ : 400 $\mu\text{g.m}^{-3}$ $10^{-5}$ : 40 $\mu\text{g.m}^{-3}$ $10^{-6}$ : 4 $\mu\text{g.m}^{-3}$  <b>Niveau de confiance : moyen/faible</b>

**Date de validation du rapport d'expertise collective par le comité d'experts spécialisé :**  
30/03/2017

## 9. Bibliographie

- Altmann L, Böttger A, Wiegand H. (1990) Neurophysiological and psychophysical measurements reveal effects of acute low-level organic solvent exposure in humans. *Int Arch Occup Environ Health*. 1990;62(7):493-9.
- Altmann L, Böttger A, Wiegand H. (1990) Neurophysiological and psychophysical measurements reveal effects of acute low-level organic solvent exposure in humans. *Int Arch Occup Environ Health*. 1990;62(7):493-9.
- Altmann L., H. Wiegand H., Böttger A., Elstermeier F., Winneke G.. (1992). Neurobehavioural and Neurophysiological Outcomes of Acute Repeated Perchloroethylene Exposure. *Applied Psychology* 41 (3):269-279.
- Anses (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) (2009). Proposition de valeurs guides de qualité d'air intérieur - Le tétrachloroéthylène.
- Anses (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail). (2010). Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel - Le Perchloroéthylène.
- Anses (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail). (2013a). Analyse des valeurs toxicologiques de référence par inhalation de l'US EPA 2012 pour le perchloroéthylène.
- Anses (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail). (2013b). Valeur toxicologique de référence du perchloroéthylène.
- Aoki A, Suzaki H, Kawabata Y, Nomura Y. (1994) Effect of perchloroethylene inhalation on nasal mucosa in mice. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 1994;251(6):361-5.
- ATSDR (Agency for Toxic Substances and Diseases Registry). (1997). Toxicological profile for tetrachloroethylene.
- ATSDR (Agency for Toxic Substances and Diseases Registry). (2014). Draft : toxicological profile for tetrachloroethylene.
- Bale AS, Barone S Jr, Scott CS, Cooper GS. (2011) A review of potential neurotoxic mechanisms among three chlorinated organic solvents. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2011 Aug 15;255(1):113-26.
- Bale AS, Meacham CA, Benignus VA, Bushnell PJ, Shafer TJ. (2005) Volatile organic compounds inhibit human and rat neuronal nicotinic acetylcholine receptors expressed in *Xenopus* oocytes. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2005 May 15;205(1):77-88
- Benoit FM, Davidson WR, Lovett AM, Nacson S, Ngo A. (1985). Breath analysis by API/MS-human exposure to volatile organic solvents. *Int Arch Occup Environ Health*. 1985;55(2):113-20.
- Brodkin CA, Daniell W, Checkoway H, Echeverria D, Johnson J, Wang K, Sohaey R, Green D, Redlich C, Gretch D, et al. (1995). Hepatic ultrasonic changes in workers exposed to perchloroethylene. *Occup Environ Med*. 1995 Oct;52(10):679-85.
- Bushnell PJ, Shafer TJ, Bale AS, Boyes WK, Simmons JE, Eklund C, Jackson TL. (2005) Developing an exposure-dose-response model for the acute neurotoxicity of organic solvents: overview and progress on in vitro models and dosimetry. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2005 May;19(3):607-14.
- Cai SX, Huang MY, Chen Z, Liu YT, Jin C, Watanabe T, Nakatsuka H, Seiji K, Inoue O, Ikeda M. (1991) Subjective symptom increase among dry-cleaning workers exposed to tetrachloroethylene vapor. *Ind Health*. 1991;29(3):111-21.
- Carney EW, Thorsrud BA, Dugard PH, Zablony CL. (2006) Developmental toxicity studies in Crl:CD (SD) rats following inhalation exposure to trichloroethylene and perchloroethylene. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*. 2006 Oct;77(5):405-12.
- Cavalleri A., Gobba F., Paltrinieri M., Fantuzzi G., Righi E., Aggazzotti G. (1994). Perchloroethylene exposure can induce colour vision loss. *Neuroscience Letters* 179 (1-2):162-166.

- Chiesi A., Gioia T.C., Modenese A., Abbacchini C., Borsari L., Clò E., Di Rico R., Ferrari D., Gobba F.M. (2016). Early effects of PCE exposure on visual function among dry cleaning workers. *Medicina del Lavoro* 107 (1):12-21.
- Chiu W.A., Ginsberg G.L. (2011). Development and evaluation of a harmonized physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model for perchloroethylene toxicokinetics in mice, rats, and humans. *Toxicology and Applied Pharmacology* 253 (3):203-234.
- Chiu WA, Micallef S, Monster AC, Bois FY. (2007) Toxicokinetics of inhaled trichloroethylene and tetrachloroethylene in humans at 1 ppm: empirical results and comparisons with previous studies. *Toxicol Sci.* 2007 Jan;95(1):23-36.
- CITEPA (Centre Interprofessionnel Technique d'Etudes de la Pollution Atmosphérique). (2008). Inventaire des émissions de polluants dans l'atmosphère en France Séries sectorielles et analyses étendues.
- Clewell HJ, Gentry PR, Kester JE, Andersen ME. (2005) Evaluation of physiologically based pharmacokinetic models in risk assessment: an example with perchloroethylene. *Crit Rev Toxicol.* 2005 Jun;35(5):413-33.
- Dallas C.E., Chen X.M., Obarr K., Muralidhara S., Varkonyi P., Bruckner J.V. (1994). Development of a Physiologically-Based Pharmacokinetic Model for Perchloroethylene Using Tissue Concentration-Time Data. *Toxicology and Applied Pharmacology* 128 (1):50-59.
- Danish EPA (The Danish Environmental Protection Agency). (2014). Evaluation of health hazards by exposure to Tetrachloroethylene and proposal of a health-based quality criterion for ambient air.
- DECOS. (2003). The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals and the Dutch Expert Committee on Occupational Standards: 133. Tetrachloroethylene (PER)
- Dekant W. (1986). Metabolic conversion of tri- and tetrachloroethylene: formation and deactivation of genotoxic intermediates. *Developments in toxicology and environmental science* 12:211-221.
- Dekant W., Vamvakas S., Berthold K., Schmidt S., Wild D., Henschler D. (1986). Bacterial beta-lyase mediated cleavage and mutagenicity of cysteine conjugates derived from the nephrocarcinogenic alkenes trichloroethylene, tetrachloroethylene and hexachlorobutadiene. *Chem Biol Interact* 60 (1):31-45.
- Dreessen B., Westphal G., Bungler J., Hallier E., Muller M. (2003). Mutagenicity of the glutathione and cysteine S-conjugates of the haloalkenes 1,1,2-trichloro-3,3,3-trifluoro-1-propene and trichlorofluoroethene in the Ames test in comparison with the tetrachloroethene-analogues. *Mutat Res* 539 (1-2):157-66.
- Drew R.T., Patel J.M., Lin F.N. (1978). Changes in serum enzymes in rats after inhalation of organic solvents singly and in combination. *Toxicology and Applied Pharmacology* 45 (3):809-819.
- Echeverria D., White R.F., Sampaio C. (1995). A behavioral evaluation of PCE exposure in patients and dry cleaners: A possible relationship between clinical and preclinical effects. *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 37 (6):667-680.
- EU DRAR. (2005). European Union Risk Assessment Report for tetrachloroethylene - Part I : Environment. Institute for Health and Consumer Protection
- EU DRAR. (2008). European Union Draft risk assessment report - Tetrachloroethylene (PERC). European Commission
- Ferroni C., Selis L., Mutti A., Folli D., Bergamaschi E., Franchini I. (1992). Neurobehavioral and neuroendocrine effects of occupational exposure to perchloroéthylène. *NeuroToxicology* 13 (1):243-248.
- Franchini I., Cavatorta A., Falzoi M., Lucertini S., Mutti A. (1983). Early indicators of renal damage in workers exposed to organic solvents. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 52 (1):1-9.
- Frantz S.W., Watanabe P.G. (1983). Tetrachloroethylene: Balance and tissue distribution in male Sprague-Dawley rats by drinking-water administration. *Toxicology and Applied Pharmacology* 69 (1):66-72.
- Gaillard Y., Billault F., Pépin G. (1995). Tetrachloroethylene fatality: case report and simple gas chromatographic determination in blood and tissues. *Forensic Science International* 76 (3):161-168.
- Gearhart J.M., Mahle D.A., Greene R.J., Seckel C.S., Flemming C.D., Fisher J.W., Clewell Iii H.J. (1993). Variability of physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model parameters and their effects on

- PBPK model predictions in a risk assessment for perchloroethylene (PCE). *Toxicology Letters* 68 (1-2):131-144.
- Gennari P., Naldi M., Motta R., Nucci M.C., Giacomini C., Violante F.S., Raffi G.B. (1992). Gamma-glutamyltransferase isoenzyme pattern in workers exposed to tetrachloroethylene. *American Journal of Industrial Medicine* 21 (5):661-671.
- Getz K.D., Janulewicz P.A., Rowe S., Weinberg J.M., Winter M.R., Martin B.R., Vieira V.M., White R.F., Aschengrau A. (2012). Prenatal and early childhood exposure to tetrachloroethylene and adult vision. *Environmental Health Perspectives* 120 (9):1327-1332.
- Ghantous H., Danielsson B.R.G., Dencker L., Gorczak J., Vesterberg O. (1986). Trichloroacetic acid accumulates in murine amniotic fluid after tri- and tetrachloroethylene inhalation. *Acta Pharmacologica et Toxicologica* 58 (2):105-114.
- Gobba F., Righi E., Fantuzzi G., Predieri G., Cavazzuti L., Aggazzotti G. (1998). Two-year evolution of perchloroethylene-induced color-vision loss. *Archives of Environmental Health* 53 (3):196-198.
- Gralewicz S., Dyzma M. (2005). Organic solvents and the dopaminergic system. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health* 18 (2):103-113.
- Guberan E., Fernandez J. (1974). Control of industrial exposure to tetrachloroethylene by measuring alveolar concentrations: theoretical approach using a mathematical model. *British Journal of Industrial Medicine* 31 (2):159-167.
- Guyton K.Z., Hogan K.A., Scott C.S., Cooper G.S., Bale A.S., Kopylev L., Barone Jr S., Makris S.L., Glenn B., Subramaniam R.P., Gwinn M.R., Dzubow R.C., Chiu W.A. (2014). Human health effects of tetrachloroethylene: Key findings and scientific issues. *Environmental Health Perspectives* 122 (4):325-334.
- Hake C.L., Stewart R.D. (1977). Human exposure to tetrachloroethylene: Inhalation and skin contact. *Environmental Health Perspectives* Vol. 21:231-238.
- Hassoun E.A., Cearfoss J., Spildener J. (2010). Dichloroacetate- and Trichloroacetate-Induced Oxidative Stress in The Hepatic Tissues of Mice after Long Term Exposure. *Journal of applied toxicology : JAT* 30 (5):450-456.
- CIRC. (1995). Tetrachloroethylene. *CIRC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 63:159-221.
- CIRC. (2012). Carcinogenicity of trichloroethylene, tetrachloroethylene, some other chlorinated solvents, and their metabolites. *The Lancet Oncology* 13 (12):1192-1193.
- CIRC. (2014). Trichloroethylene, Tetrachloroethylene, and some other chlorinated agents.
- Ikbal M., Tastekin A., Dogan H., Pirim I., Ors R. (2004). The assessment of genotoxic effects in lymphocyte cultures of infants treated with chloral hydrate. *Mutat Res* 564 (2):159-64.
- Ikeda M. (1977). Metabolism of trichloroethylene and tetrachloroethylene in human subjects. *Environmental Health Perspectives* Vol. 21:239-245.
- Ikeda M., Otsuji H., Imamura T., Komoike Y. (1972). Urinary excretion of total trichloro-compounds, trichloroethanol, and trichloroacetic acid as a measure of exposure to trichloroethylene and tetrachloroethylene. *British Journal of Industrial Medicine* 29 (3):328-333.
- Ikeda T., Nagano C., Okada A. (1969). [Hepatotoxic effect of trichloroethylene and perchloroethylene in rats and mice]. *Igaku To Seibutsugaku* 79 (3):123-9.
- INERIS (Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques). (2000). Tétrachloroéthylène.
- INRS (Institut national de recherche et de sécurité). (2007). Profils d'exposition au perchloroéthylène dans le secteur du nettoyage à sec.
- Isenschmid D.S., Cassin B.J., Hepler B.R., Kanluen S. (1998). Tetrachloroethylene intoxication in an autoerotic fatality. *Journal of Forensic Sciences* 43 (1):231-234.
- Jang J.Y., Droz P.O., Berode M. (1997). Ethnic differences in biological monitoring of several organic solvents. I. Human exposure experiment. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 69 (5):343-349.
- JISA. (1993). Hadano, Japan.

- Karlsson, J.E., Rosengren L.E., Kjellstrand P., Haglid K.G. (1987). Effects of low-dose inhalation of three chlorinated aliphatic organic solvents on deoxyribonucleic acid in gerbil brain. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health* 13 (5):453-458.
- Kezic S., Monster A.C., Van de Gevel I.A., Krüse J., Opdam J.J.G., Verberk M.M. (2001). Dermal absorption of neat liquid solvents on brief exposures in volunteers. *American Industrial Hygiene Association Journal* 62 (1):12-18.
- Kim C.H. (2010). Homeostatic and pathogenic extramedullary hematopoiesis. *Journal of blood medicine* 1:13-19.
- Köppel C., Arndt I., Arendt U., Koeppe P. (1985). Acute tetrachloroethylene poisoning - Blood elimination kinetics during hyperventilation therapy. *Clinical Toxicology* 23 (2-3):103-115.
- Kyrklund T., Alling C., Kjellstrand P., Haglid K.G. (1984). Chronic effects of perchloroethylene on the composition of lipid and acyl groups in cerebral cortex and hippocampus of the gerbil. *Toxicology Letters* 22 (3):343-349.
- Kyrklund T., Haglid K.G. (1990a). Brain lipid changes after organic solvent exposure. *Ups J Med Sci Suppl* 48:267-77.
- Kyrklund T., Haglid K.G. (1990b). Exposure of rats to high concentrations of 1,1,1-trichloroethane and its effects on brain lipid and fatty acid composition. *Pharmacology and Toxicology* 67 (5):384-386.
- Kyrklund T., Kjellstrand P., Haglid K.G. (1987). Lipid composition and fatty acid pattern of the gerbil brain after exposure to perchloroethylene. *Archives of Toxicology* 60 (5):397-400.
- Kyrklund T., Kjellstrand P., Haglid K.G. (1988). Effects of exposure to Freon 11, 1, 1, 1-trichloroethane or perchloroethylene on the lipid and fatty-acid composition of rat cerebral cortex. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health* 14 (2):91-94.
- Lash L.H., Parker J.C. (2001). Hepatic and renal toxicities associated with perchloroethylene. *Pharmacological Reviews* 53 (2):177-208.
- Lauwerys R., Herbrand J., Buchet J.P., Bernard A., Gaussin J. (1983a). Health surveillance of workers exposed to tetrachloroethylene in dry-cleaning shops. *Int Arch Occup Environ Health* 52 (1):69-77.
- Lauwerys R., Herbrand J., Buchet J.P., Bernard A., Gaussin J. (1983b). Health surveillance of workers exposed to tetrachloroethylene in dry-cleaning shops. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 52 (1):69-77.
- Levine B., Fierro M.F., Goza S.W., Valentour J.C. (1981). A tetrachloroethylene fatality. *Journal of Forensic Sciences* 26 (1):206-209.
- Lukaszewski T. (1979). Acute tetrachloroethylene fatality. *Clinical Toxicology* 15 (4):411-415.
- Lybarger J.A., Lichtveld M.Y., Amler R.W. (1999). Biomedical testing of the kidney for persons exposed to hazardous substances in the environment. *Renal Failure* 21 (3-4):263-274.
- MassDEP (Massachusetts Department of Environmental Protection). (2014). Summary of the Basis of Cancer Risk Values for Tetrachloroethylene.
- Mattsson J.L., Albee R.R., Yano B.L., Bradley G.J., Spencer P.J.. (1998). Neurotoxicologic examination of rats exposed to 1,1,2,2-tetrachloroethylene (perchloroethylene) vapor for 13 weeks. *Neurotoxicology and Teratology* 20 (1):83-98.
- Monster A., Regouin Peeters W., Van Schijndel A., Van der Tuin J. (1983). Biological monitoring of occupational exposure to tetrachloroethene. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health* 9 (3):273-281.
- Monster A.C., Boersma G., Steenweg H. (1979). Kinetics of tetrachloroethylene in volunteers; influence of exposure concentration and work load. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 42 (3-4):303-309.
- Mundt K.A., Birk T., Burch M.T. (2003). Critical review of the epidemiological literature on occupational exposure to perchloroethylene and cancer. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 76 (7):473-491.
- Mutti A., Alinovi R., Bergamaschi E., Biagini C., Cavazzini S., Franchini I., Lauwerys R.R., Bernard A.M., Roels H., Gelpi E., Roselló J., Ramis I., Price R.G., Taylor S.A., De Broe M., Nuyts G.D., Stolte H.,

- Fels L.M., Herbolt C. (1992). Nephropathies and exposure to perchloroethylene in dry-cleaners. *The Lancet* 340 (8813):189-193.
- Nakatsuka H., Watanabe T., Takeuchi Y., Hisanaga N., Shibata E., Suzuki H., Huang M.Y., Chen Z., Qu Q.S., Ikeda M. (1992). Absence of blue-yellow color vision loss among workers exposed to toluene or tetrachloroethylene, mostly at levels below occupational exposure limits. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 64 (2):113-117.
- National Advisory Committee for AEGs. (2009). Interim Acute Exposure Guideline Levels (AEGs) - Tetrachloroethylene.
- NCI. (1977). Bioassay of tetrachloroethylene for possible carcinogenicity. National Cancer Institute, Bethesda Md, National Institutes of Health
- NIOSH. (1977). A Behavioral and Neurological Evaluation of Dry Cleaners Exposed to Perchloroethylene by T.C. Tuttle, G.D. Wood, C.B. Grether, B.L. Johnson, and C. Xintaras.
- NRC. (2010). Review of the Environmental Protection Agency's draft IRIS assessment of tetrachloroethylene.
- NTP. (1986). National Toxicology Program Toxicology and Carcinogenesis Studies of Tetrachloroethylene (Perchloroethylene) (CAS No. 127-18-4) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Inhalation Studies). *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser* 311:1-197.
- Odum J., Green T., Foster J.R., Hext P.M. (1988). The role of trichloroacetic acid and peroxisome proliferation in the differences in carcinogenicity of perchloroethylene in the mouse and rat. *Toxicology and Applied Pharmacology* 92 (1):103-112.
- OEHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment). (2008). TSD for Noncancer RELs - Perchloroethylene.
- OEHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment). (2016). Air Toxics Hot Spots Program - Perchloroethylene Inhalation Cancer Unit Risk Factor \_ SRP Draft revised.
- Ohtsuki T., Sato K., Koizumi A., Kumai M., Ikeda M. (1983). Limited capacity of humans to metabolize tetrachloroethylene. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 51 (4):381-390.
- OMS. (2000). Air Quality Guidelines for Europe.
- OMS. (2006a). Concise International Chemical Assessment Document 68 - Tetrachloroethylene
- OMS. (2006b). International Programme on Chemical Safety : Concise International Chemical Assessment Document 68: Tetrachloroethene.
- OMS. (2010). Guidelines for indoor air quality : selected pollutants.
- Oshiro W.M., Krantz Q.T., Bushnell P.J. (2008). Characterization of the effects of inhaled perchloroethylene on sustained attention in rats performing a visual signal detection task. *Neurotoxicology and Teratology* 30 (3):167-174.
- Pegg D.G., Zempel J.A., Braun W.H., Watanabe P.G. (1979). Disposition of tetrachloro(14C)ethylene following oral and inhalation exposure in rats. *Toxicology and Applied Pharmacology* 51 (3):465-474.
- Price R.G., Taylor S.A., Chivers I., Arce-Tomas M., Crutcher E., Franchini I., Slinovi R., Cavazzini S., Bergamaschi E., Mutti A., Vettori M.V., Lauwerys R., Bernard A., Kabanda A., Roels H., Thielemans N., Hotz P., De Broe M.E., Elseviers M.M., Nuyts G.D., Gelpi E., Hotter G., Rosello J., Ramis I., Stolte H., Fels L.M., Eisenberger U. (1996). Development and validation of new screening tests for nephrotoxic effects. *Human and Experimental Toxicology* 15 (Suppl 1):S10-S19.
- Reitz R.H., Gargas M.L., Mendrala A.L., Schumann A.M. (1996). In vivo and in vitro studies of perchloroethylene metabolism for physiologically based pharmacokinetic modeling in rats, mice, and humans. *Toxicology and Applied Pharmacology* 136 (2):289-306.
- RIVM. (2001) Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels.
- Riihimaki V., Pfaffli P. (1978). Percutaneous absorption of solvent vapors in man. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health* 4 (1):73-85.
- Rodgers I.S., Baetcke K.P. (1993). Interpretation of male rat renal tubule tumors. *Environmental Health Perspectives* 101 (Suppl. 6):45-52.

- Rosengren L.E., Kjellstrand P., Haglid K.G. (1986). Tetrachloroethylene: Levels of DNA and S-100 in the gerbil CNS after chronic exposure. *Neurobehavioral Toxicology and Teratology* 8 (2):201-206.
- Rowe V.K., McCollister D.D., Spencer H.C., Adams E.M., Irish D.D. (1952). Vapor toxicity of tetrachloroethylene for laboratory animals and human subjects. *A. archives of industrial hygiene and occupational medicine* 5 (6):566-579.
- Santé Canada. (1996). Concentrations/doses journalières admissibles et concentrations/doses tumorigènes des substances d'intérêt prioritaire calculées en fonction de critères sanitaires
- Santé Canada. (2015). Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada : Document technique - Le tétrachloroéthylène.
- Sasso A.F., Schlosser P.M., Kedderis G.L., Genter M.B., Snawder J.E., Li Z., Rieth S., Lipscomb J.C. (2013). Application of an updated physiologically based pharmacokinetic model for chloroform to evaluate CYP2E1-mediated renal toxicity in rats and mice. *Toxicol Sci* 131 (2):360-74.
- Savolainen H., Pfäffli P., Tengén M., Vainio H. (1977). Biochemical and behavioural effects of inhalation exposure to tetrachloroethylene and dichloromethane. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* 36 (6):941-949.
- Schreiber J.S., Hudnell H.K., Geller A.M., House D.E., Aldous K.M., Force M.S., Langguth K., Prohonic E.J., Parker J.C. (2002). Apartment residents' and day care workers' exposures to tetrachloroethylene and deficits in visual contrast sensitivity. *Environ Health Perspect* 110 (7):655-64.
- Schumann A.M., Quast J.F., Watanabe P.G. (1980). The pharmacokinetics and macromolecular interactions of perchloroethylene in mice and rats as related to oncogenicity. *Toxicology and Applied Pharmacology* 55 (2):207-219.
- SCOEL (Scientific Committee on Occupational Exposure Limit(s)). (2009). Recommendation of the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for Tetrachloroethylene (Perchloroethylene)".
- Seeber A. (1989). Neurobehavioral toxicity of long-term exposure to tetrachloroethylene. *Neurotoxicology and Teratology* 11 (6):579-583.
- Seiji K., Inoue O., Jin C., Liu Y.T., Cai S.X., Ohashi M., Watanabe T., Nakatsuka H., Kawai T., Ikeda M. (1989). Dose-excretion relationship in tetrachloroethylene-exposed workers and the effect of tetrachloroethylene Co-exposure on trichloroethylene metabolism. *American Journal of Industrial Medicine* 16 (6):675-684.
- Seo M., Kobayashi R., Okamura T., Ikeda K., Satoh M., Inagaki N., Nagai H., Nagase H. (2012). Enhancing effects of trichloroethylene and tetrachloroethylene on type I allergic responses in mice. *J Toxicol Sci* 37 (2):439-45.
- Shafer T.J., Bushnell P.J., Benignus V.A., Woodward J.J. (2005). Perturbation of voltage-sensitive Ca<sup>2+</sup> channel function by volatile organic solvents. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 315 (3):1109-1118.
- Solet D., Robins T.G. (1991). Renal function in dry cleaning workers exposed to perchloroethylene. *American Journal of Industrial Medicine* 20 (5):601-614.
- Stefanski S.A., Elwell M.R., Stromberg P.C. (1990). Spleen, lymph nodes and thymus, in : Pathology of the Fischer rat: reference and atlas.
- Stewart R.D., Baretta E.D., Dodd H.C., Torkelson T.R. (1970). Experimental human exposure to tetrachloroethylene. *Arch Environ Health* 20 (2):225-9.
- Stewart R.D., Hake C.L., Wu A., Kalbleisch J., Newton P.E., Marlow S.K., Vucicevic-Salama M. (1977). Effects of perchloroethylene drug interactions on behavior and neurological function. Department of Health, Education, and Welfare (DHEW), NIOSH Publication No. 77-191
- Stromberg P.C., Grants I.S., Kociba G.J., Krakowka G.S., Mezza L.E. (1990). Serial syngeneic transplantation of large granular lymphocyte leukemia in F344 rats. *Vet Pathol* 27 (6):404-10.
- Stromberg P.C., Vogtsberger L.M. (1983). Pathology of the mononuclear cell leukemia of Fischer rats. I. Morphologic studies. *Vet Pathol* 20 (6):698-708.
- TCEQ (Texas Commission on Environmental Quality). (2008, révisé 2015). Tetrachloroethylene (PCE).

- Thomas J., Haseman J.K., Goodman J.I., Ward J.M., Loughran Jr T.P., Spencer P.J. (2007). A review of large granular lymphocytic leukemia in Fischer 344 rats as an initial step toward evaluating the implication of the endpoint to human cancer risk assessment. *Toxicological Sciences* 99 (1):3-19.
- Tinston DJ. (1995). Perchloroethylene: multigeneration inhalation study in the rat. Sponsored by Halogenated Solvents Industry Alliance HSIA/90/0002. CTL/P/4097.
- Trevisan A., Maccà I., Rui F., Carrieri M., Bartolucci G.B., Manno M. (2000). Kidney and liver biomarkers in female dry-cleaning workers exposed to perchloroethylene. *Biomarkers* 5 (6):399-409.
- US EPA (United States Environmental Protection Agency). (2012). Toxicological Review of Tetrachloroethylene (Perchloroethylene) - In support of summary information on the integrated risk information system (IRIS).
- van Beek. L. (1990). Investigation of a possibility to reduce the use of rabbits in skin irritation tests; experiments with dichloromethane, trichloroethylene, tetrachloroethylene and 1,1,1-trichloroethane. TNO-CIVO Toxicology and Nutrition Institute
- Verplanke A.J.W., Leummens M.H.L., Herber R.F.M. (1999). Occupational exposure to tetrachloroethene and its effects on the kidneys. *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 41 (1):11-16.
- Volkel W., Friedewald M., Lederer E., Pahler A., Parker J., Dekant W. (1998). Biotransformation of perchloroethene: dose-dependent excretion of trichloroacetic acid, dichloroacetic acid, and N-acetyl-S-(trichlorovinyl)-L-cysteine in rats and humans after inhalation. *Toxicol Appl Pharmacol* 153 (1):20-7.
- Vyskocil A., Emminger S., Tejral J., Fiala Z., Ettlerova E., Cermanova A. (1990). Study on kidney function in female workers exposed to perchlorethylene. *Human and Experimental Toxicology* 9 (6):377-380.
- Wang S., Karlsson J.E., Kyrklund T., Haglid K. (1993). Perchloroethylene-induced reduction in glial and neuronal cell marker proteins in rat brain. *Pharmacology and Toxicology* 72 (4-5):273-278.
- Wiley-Interscience Ed. (2004). Sax's Dangerous properties of industrial materials. 11th ed.

---

## **ANNEXES**

---

## Annexe 1 : Lettre de saisine

2016 -SA- 0 1 1 6

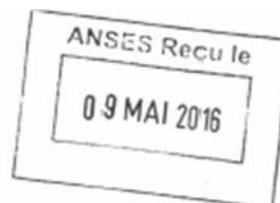
2016 -SA- 0 1 1 7

2016 -SA- 0 1 1 8

2016 -SA- 0 1 1 9



MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTÉ

**Direction générale de la santé**

Sous-direction de la prévention des risques  
liés à l'environnement et à l'alimentation  
Bureau de l'environnement extérieur et des produits chimiques  
DGS/EA1 n° 56.

Personne chargée du dossier :

Stéphanie LOYER  
Tel : 01 40 56 76 06  
Mél : [stephanie.loyer@sante.gouv.fr](mailto:stephanie.loyer@sante.gouv.fr)

Paris, le 18 MAR 2016

Le Directeur général de la santé

à

Madame la Directrice générale  
suppléante de l'Agence nationale de  
sécurité sanitaire de l'alimentation, de  
l'environnement et du travail

**Objet :** Saisine relative à la sélection ou à l'élaboration des valeurs toxicologiques de référence (VTR) pour le Trichloroéthylène (TCE), le Perchloroéthylène (PCE), l'Ammoniac et quatre Chloro-aniline.

Dans le cadre des évaluations de risques réalisées dans le traitement des dossiers relatifs aux Installations classées pour la protection de l'environnement (ICPE) ou à la gestion de sites et sols pollués, les ARS ou les bureaux d'étude interrogent régulièrement la DGS sur le choix des VTR de certaines substances. Ce choix s'effectue au regard de la note d'information N° DGS/EA1/DGPR/2014/307 du 31 octobre 2014 relative aux modalités de sélection des substances chimiques et de choix des valeurs toxicologiques de référence pour mener les évaluations des risques sanitaires dans le cadre des études d'impact et de la gestion des sites et sols pollués.

Dans cette note, l'Anses est désignée comme agence d'expertise pour le choix et la construction des VTR. Ainsi l'Anses peut être saisie pour la construction de VTR en cas d'absence de VTR pour certaines substances, comme par exemple pour les chloroanilines, en cas de remise en question des VTR existantes par l'agence, comme par exemple pour le TCE et le PCE, ou encore lorsque le choix entre plusieurs VTR existantes pose des difficultés. En effet, dans la gestion de certains dossiers, le choix de la VTR peut s'avérer crucial pour l'évaluation des risques, et faire basculer le risque d'acceptable à inacceptable.

Cette situation s'est présentée à deux reprises dans le cadre de dossiers de demande d'autorisation d'exploiter d'ICPE rejetant de l'ammoniac.

Ainsi, au regard des enjeux d'évaluation et de gestion des risques liés à la sélection des VTR, je vous demande de bien vouloir procéder successivement :

- à la réalisation d'une revue critique de la littérature afin de sélectionner, parmi les VTR existantes pour les substances listées dans le tableau ci-dessous, celle dont vous validez la construction ;
- à la construction de VTR aiguës, subchroniques et chroniques, à seuil et sans seuil, par inhalation pour les substances pour lesquelles l'étape précédente n'a pas conduit à la sélection d'une VTR déjà existante pour cette voie d'exposition.

Ces deux étapes devront être réalisées sur les substances suivantes, par ordre de priorité :

Priorité	Substances	Numéro CAS
1	TCE	79-01-6
2	PCE	127-18-4
3	Ammoniac	7664-41-7
4	4-chloroaniline	106-47-8
5	3-chloroaniline	108-42-9
6	2-chloroaniline	95-51-2
7	2,5-dichloroaniline	95-82-9

Concernant les quatre chloroaniline, lors de la revue bibliographique, vous analyserez également la pertinence de sélectionner une substance traceuse du risque. Selon les résultats de cette analyse, vous procéderez à la sélection ou la construction d'une VTR pour cette substance traceuse ou d'autant de VTR que nécessaire pour une analyse complète du risque.

Je vous remercie de bien vouloir me transmettre, dans les meilleurs délais, votre proposition de contrat d'expertise comprenant notamment les modalités de traitement et de restitution des travaux, dont les résultats pour le TCE sont attendus pour septembre 2016 au plus tard et le rendu final pour mars 2017 au plus tard.

Le Directeur Général de la Santé,



Professeur Benoît VALLET

Copies : DGPR, InVS

## Notes

---







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)