

Valeurs guides de qualité d'air intérieur

Le trichloroéthylène

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



AVIS

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

Relatif à la proposition de valeurs guides de qualité de l'air intérieur pour le trichloroéthylène (TCE)

Auto-Saisine Afsset (2004)

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

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

Contexte

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

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

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

Présentation de la question posée

En raison de l'enjeu sanitaire que présente la qualité de l'air intérieur, l'Afsset s'est auto-saisie en 2004 pour proposer des valeurs guides de qualité de l'air intérieur. Ce travail d'expertise a pour objectif d'apporter aux pouvoirs publics des éléments utiles à la gestion de ce risque. Elle répondait à un des objectifs majeurs du Plan National Santé Environnement (PNSE 1) 2004-2008 : « garantir un air et une eau de bonne qualité » et s'inscrit dans la continuité des conclusions du Grenelle de l'environnement en 2007 et du PNSE 2 qui prévoit notamment plusieurs actions sur la qualité de l'air intérieur.

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

Organisation de l'expertise

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

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

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

La démarche adoptée par le groupe de travail pour proposer les VGAI du trichloroéthylène (TCE) se décompose en trois étapes :

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

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

Le trichloroéthylène a été examiné au cours des 9 réunions du groupe de travail entre le 6 mars 2007 et le 27 avril 2009. Le groupe de travail a présenté ses résultats au CES « Evaluation des risques liés aux milieux aériens » lors des séances du 6 février et 30 mai 2008 et 30 juin 2009.

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

Le rapport a également été présenté au CES « Evaluation des substances chimiques » lors de la séance du 20 septembre 2007.

Cet avis se base sur le rapport final d'expertise collective « Propositions de Valeurs Guides de qualité d'Air Intérieur – trichloroéthylène, juin 2009 » adopté par le CES lors de sa séance du 30 juin 2009.

Avis et recommandations de l'Afsset

Les résultats de la campagne nationale « logements » de l'Observatoire de la qualité de l'air intérieur (OQAI) en 2007 montrent que la médiane des concentrations en trichloroéthylène dans la pièce principale est de $1 \mu\text{g.m}^{-3}$ avec le percentile 75 à $1,6 \mu\text{g.m}^{-3}$ et le maximum à $4087 \mu\text{g.m}^{-3}$.

La présence de trichloroéthylène dans l'environnement est quasi exclusivement d'origine anthropique. Il existe des sources spécifiques dans les locaux, comme l'émission de certains produits domestiques ou de construction et celle de sols ou d'eau contaminés par une pollution historique sous le bâtiment ou à proximité. L'utilisation du trichloroéthylène est soumise à une réglementation du fait de son classement en tant que cancérigène de catégorie 2 au niveau européen.

L'inhalation est la voie d'exposition prépondérante pour la population générale. Toutefois, dans le cas de situations exceptionnelles de forte contamination de l'eau destinée à la consommation humaine, l'ingestion est alors la voie d'exposition majoritaire.

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

Les effets observés chez l'Homme liés à une exposition court terme ont été décrits pour des cas d'intoxications à des concentrations élevées de l'ordre de milliers de mg.m^{-3} . Des atteintes du système nerveux central (perte des réflexes et de la coordination motrice etc.) pouvant évoluer vers le coma ainsi que des lésions neurologiques périphériques (nerf optique trijumeau) ont été observées. Des troubles cardiaques pouvant conduire au décès ont également été rapportés.

Concernant les effets non cancérigènes associés à une exposition intermédiaire et long-terme, les études chez l'Homme montrent une neurotoxicité (céphalées, troubles de la mémoire, incoordination motrice, etc.).

Les données sur les effets reprotoxiques et cancérigènes issues d'études épidémiologiques sont difficilement interprétables du fait notamment des co-expositions. Les constats épidémiologiques sur les malformations (notamment cardiaques) et les retards de croissance intra-utérins (exposition principalement via l'eau de boisson) concordent avec les résultats des études animales ou mécanistiques. Sur la base de ces études, il n'est pas possible de conclure sur le caractère reprotoxique de la substance.

Sur la base des études chez l'Homme et chez l'animal, le trichloroéthylène a été classé en cancérigène probable pour l'Homme, catégorie 2 au niveau européen (2001) et groupe 2A par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) (1995).

Les études épidémiologiques, qui ont servi de base à la classification, ont rapporté des excès de risques de lymphomes non hodgkiniens et de cancers du foie et des voies biliaires. Cependant, les études de cohorte disponibles montrent des limites méthodologiques liées, d'une part aux co-expositions, et, d'autre part, au faible nombre de sujets étudiés et, pour certaines études, à l'absence de quantification des expositions.

Les mécanismes de la génotoxicité du trichloroéthylène ne sont pas bien connus, mais les métabolites jouent probablement un rôle important. Il est considéré que le trichloroéthylène peut entraîner un risque de cancers chez l'homme, bien qu'il soit difficile de prédire ce risque avec un niveau de confiance suffisant sur la base des mécanismes avancés chez l'animal. Les experts ont retenu par défaut l'absence de seuil pour les effets cancérigènes du trichloroéthylène chez l'homme.

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

- **Pour une exposition court terme**, il n'existe pas de valeurs guides. De plus, les experts n'ont pas souhaité retenir la VTR de l'ATSDR de 11 mg.m^{-3} étant donné l'insuffisance des données;
- **Pour une exposition intermédiaire**, la VTR de l'ATSDR de $0,8 \text{ mg.m}^{-3}$ a été retenue.
- **Pour une exposition long terme**,
 - * Concernant les effets non cancérigènes, il n'existe pas de valeur guide. La VTR de l'OEHHA de 600 mg.m^{-3} n'a pas été retenue par les experts dans ce contexte au vu des critères définis par le groupe de travail.
 - * Concernant les effets cancérigènes, l'excès de risque unitaire (ERU) de l'OMS de $4,3.10^{-7} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$ a été retenu pour la proposition de valeurs guides de qualité d'air intérieur.

Proposition de VGAI

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

Pour des expositions intermédiaires de plus de deux semaines à moins de un an au trichloroéthylène, la VGAI proposée est de :

VGAI intermédiaire :

$800 \mu\text{g.m}^{-3}$ pour les effets non cancérigènes pour une durée d'exposition de plus de deux semaines à moins de un an.

Sur la base de l'ERU de l'OMS de $4,3.10^{-7} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$ et en fonction des niveaux de risque choisis, la VGAI pour des expositions vie entière au trichloroéthylène associées à des effets cancérigènes pourra être :

VGAI long terme :

- **$20 \mu\text{g.m}^{-3}$ (valeur arrondie) pour les effets chroniques cancérigènes et une durée d'exposition vie entière, correspondant à un excès de risque de 10^{-5} .**
- **$2 \mu\text{g.m}^{-3}$ (valeur arrondie) pour les effets chroniques cancérigènes et une durée d'exposition vie entière, correspondant à un excès de risque de 10^{-6} .**

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

Pour l'exposition intermédiaire :

Les niveaux de concentration en trichloroéthylène mesurés en France dans différents environnements intérieurs sont de l'ordre du $\mu\text{g.m}^{-3}$. Les valeurs extrêmes de l'ordre du mg.m^{-3} témoignent de situations anormales. La valeur maximale recensée est d'environ 4 mg.m^{-3} . Il s'agit du seul logement sur les 567 résidences principales investiguées dans le cadre de la campagne OQAI qui a une concentration intérieure en trichloroéthylène supérieure à la VGAI intermédiaire retenue ($0,8 \text{ mg.m}^{-3}$).

La VGAI intermédiaire est fondée sur une étude chez le rat ayant montré des effets neurologiques : diminution de la vigilance et modifications du sommeil, pour des expositions de 270 mg.m^{-3} .

Chez l'Homme, des effets neurologiques associés à une exposition de 7 ans en milieu professionnel ont été observés pour des concentrations 50 à 150 fois plus élevés que la VGAI intermédiaire.

Ainsi, pour des situations spécifiques lors de fortes contaminations du logement, compte tenu des données chez l'homme et chez l'animal, il n'y a pas lieu de s'attendre à l'apparition d'effets non cancérigènes liés à cette exposition au trichloroéthylène, autres que l'effet critique (diminution de la vigilance et troubles du sommeil observés chez le rat).

Pour une exposition long terme :

Concernant les effets cancérigènes du trichloroéthylène, en l'état actuel des connaissances, il est considéré par défaut un mécanisme sans seuil de dose. Ainsi, les concentrations dans l'air de trichloroéthylène correspondant à différents excès de risque de développer un cancer ont été calculées.

- La concentration en trichloroéthylène de $20 \mu\text{g.m}^{-3}$ correspond à un excès de risque de survenue d'un cas de cancer dans une population de 100 000 personnes exposées durant toute leur vie. Elle est atteinte dans environ 3 %¹ des logements investigués dans la campagne OQAI.
- La concentration en trichloroéthylène de $2 \mu\text{g.m}^{-3}$ correspond à un excès de risque de survenue d'un cas de cancer dans une population de 1 000 000 personnes exposées durant toute leur vie. Elle est atteinte dans environ 19 %¹ des logements investigués dans la campagne OQAI.

Conclusion

L'agence recommande la fixation d'une valeur de gestion pour une exposition long terme concernant les effets cancérigènes du trichloroéthylène plutôt qu'une valeur de gestion pour une exposition intermédiaire.

Concernant les effets cancérigènes, les deux valeurs de concentrations associées aux excès de risque de 10^{-5} et de 10^{-6} , reconnus comme des niveaux de risque acceptables, sont pertinentes d'un point de vue sanitaire. L'Afsset considère que la valeur de $2 \mu\text{g.m}^{-3}$ est une cible à atteindre et que la valeur de $20 \mu\text{g.m}^{-3}$ est une première étape à respecter.

L'agence encourage la substitution du trichloroéthylène par d'autres substances et/ou procédés en évaluant les conséquences des solutions retenues sur la santé. L'utilisation du trichloroéthylène est soumise à une réglementation du fait de son classement en tant que cancérigène de catégorie 2 au niveau européen. Par ailleurs, en France, les émissions de produits de construction et de décoration doivent être inférieures à $1 \mu\text{g.m}^{-3}$ en trichloroéthylène pour être mis sur le marché².

Par ailleurs, l'agence se propose de reconsidérer les propositions de VGAI court terme et long terme pour prendre en compte en plus les effets non-cancérigènes, en fonction des nouvelles publications, notamment celles de l'OMS et de l'US EPA attendues prochainement.

Concernant les concentrations élevées de trichloroéthylène dans l'air intérieur pouvant être rencontrées, une des hypothèses est une contamination de sols ou de nappes souterraines par du trichloroéthylène pouvant engendrer une pollution de l'air intérieur dans des bâtiments situés à proximité. Selon la base de données sur les sites et sols pollués BASOL, les solvants halogénés représentent ainsi environ 15% des polluants retrouvés (2007).

L'agence recommande de documenter les niveaux d'exposition dans les bâtiments construits sur ou à proximité de sols pollués par des solvants halogénés.

¹ Pourcentage établi sur la base du poids 2008 qui prend en compte la saison et le ménage

² Arrêté du 30 avril 2009 relatif aux conditions de mise sur le marché des produits de construction et de décoration contenant des substances cancérigènes, mutagènes et reprotoxiques de catégorie 1 et 2.

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

Le Directeur général



Martin GUESPEREAU

Proposition de valeurs guides de qualité d'air intérieur

Trichloroéthylène (TCE)

Auto-saisine

RAPPORT d'expertise collective

CES « Evaluation des risques liés aux milieux aériens »

Groupe de travail « Valeurs guides de qualité d'air intérieur »

Juin 2009

Mots clés

Recommandations, valeurs guides, qualité, air intérieur, trichloroéthylène, effet santé, population générale

Présentation des intervenants

GROUPE DE TRAVAIL

Président

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

Membres

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

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

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

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

Organismes

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

RAPPORTEURS

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

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

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

ADOPTION DU RAPPORT PAR LE(S) COMITE(S) D'EXPERTS SPECIALISES

Ce rapport a été soumis pour commentaires à monsieur Robert Tardif, membre du CES « Évaluation des risques liés aux substances chimiques » en juillet 2007.

Il a ensuite été soumis au CES :

- Evaluation des risques liés aux milieux aériens – 6 février 2008 ; 30 mai 2008 ; 30 septembre 2008 ; 30 juin 2009

Président

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

Membres

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Après prise en compte des commentaires, le rapport a été approuvé par les membres du groupe de travail le 27 avril 2009.

Il a été adopté par le CES « évaluation des risques liés aux milieux aériens » le 30 juin 2009.

COORDINATION SCIENTIFIQUE

Mme Nathalie BONVALLOT – Toxicologue, chef de projets scientifiques – Afsset

Mme Séverine KIRCHNER – Docteur en chimie de la pollution – CSTB

REDACTEURS DE LA FICHE

M. Jean-Ulrich MULLOT – Pharmacien – service de santé des armées

Mme Nathalie BONVALLOT – Toxicologue, chef de projets scientifiques – Afsset

Appui scientifique de l’Afsset

M. Guillaume BOULANGER – Afsset

Mme Marion KEIRSBULCK – Afsset

Secrétariat administratif

Mme Séverine BOIX – Afsset

SOMMAIRE

Présentation des intervenants	3
Abréviations	13
Liste des tableaux	16
Liste des figures	16
1 Contexte, objet et modalités de traitement de la saisine	17
1.1 Contexte.....	17
1.2 Objet de la saisine.....	18
1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation	18
2 Introduction	19
3 Informations générales	20
3.1 Identification de la substance.....	20
3.2 Propriétés physico-chimiques.....	20
3.3 Sources d'émission	21
3.3.1 Sources liées au milieu intérieur (hors milieu professionnel à pollution spécifique).....	21
3.3.2 Sources liées au milieu extérieur	21
3.4 Données de concentrations dans l'air	22
3.4.1 Concentrations dans l'air intérieur	22
3.4.1.1 Concentrations dans l'habitat	22
3.4.1.2 Concentrations dans les écoles et crèches	23
3.4.1.3 Concentrations dans les bureaux	24
3.4.1.4 Concentrations dans les locaux accueillant du public	24
3.4.1.5 Concentrations dans les transports	24
3.4.2 Concentrations dans l'air extérieur	24
3.4.3 Ratio des concentrations intérieur / extérieur	25
3.5 Contribution relative des différents milieux dans l'exposition globale	26
4 Synthèse des données toxicologiques	28
4.1 Toxicocinétique.....	28
4.2 Effets sanitaires	30
4.2.1 Effets non cancérogènes	30
4.2.1.1 Effets aigus	30
4.2.1.2 Effets subchroniques et chroniques	30
4.2.2 Effets reprotoxiques	33
4.2.3 Effets cancérogènes	35
4.2.3.1 Génotoxicité	35
4.2.3.2 Cancérogenèse	37
4.3 Mécanisme d'action	39
4.4 Populations sensibles	41

4.5	Seuil olfactif	41
4.6	Interaction potentielle entre le tétrachloroéthylène et le trichloroéthylène	42
5	Recueil des valeurs guides et valeurs toxicologiques de référence	43
5.1	Valeurs guides	43
5.1.1	Valeurs guides établies par des instances supranationales ou lors d'expertises nationales récentes	43
5.1.2	Autres valeurs guides	44
5.2	Valeurs toxicologiques de référence	45
5.2.1	VTR pour des expositions aiguës	45
5.2.2	VTR pour des expositions intermédiaires	46
5.2.3	VTR pour des expositions chroniques	46
5.2.3.1	VTR à seuil.....	46
5.2.3.2	VTR sans seuil pour les effets cancérogènes induits par le trichloroéthylène.....	47
6	Choix de la valeur guide française	50
6.1	Avis sur les différentes VG et VTR du TCE	50
6.1.1	Considérations préalables	50
6.1.1.1	Effets critiques retenus.....	50
6.1.1.2	Mécanisme d'action proposé pour le TCE.....	51
6.1.1.3	Durées d'exposition à prendre en compte pour la proposition de VGAI française	51
6.1.2	Avis sur les valeurs de référence collectées.....	51
6.1.2.1	Expositions de courtes durées	51
6.1.2.2	Expositions intermédiaires	51
6.1.2.3	Expositions chroniques	51
6.1.2.3.1	<i>Effets non cancérogènes</i>	51
6.1.2.3.2	<i>Effets cancérogènes</i>	52
6.2	Proposition de VGAI françaises	53
6.2.1	Expositions de courtes durées.....	53
6.2.2	Expositions intermédiaires	53
6.2.3	Expositions chroniques	53
6.2.3.1	Effets non cancérogènes.....	53
6.2.3.2	Effets cancérogènes.....	53
7	Conclusions du groupe de travail	55
8	Mise en perspective	56
9	Bibliographie	59
ANNEXES		63
Annexe 1	Synthèse des déclarations publiques d'intérêts des experts par rapport au champ de la saisine	64
Annexe 2	Dispositions réglementaires applicables en France pour le TCE	74
Annexe 3	Méthodes de mesure dans l'environnement	75

Expertise collective : synthèse et conclusions



EXPERTISE COLLECTIVE : SYNTHÈSE ET CONCLUSIONS

Relatif à la proposition de valeurs guides de qualité d'air intérieur pour le trichloroéthylène

Auto-Saisine Afsset (2004)

Ce document synthétise d'une part les travaux du groupe de travail « Valeurs guides de qualité d'air intérieur » et présente d'autre part les éventuels compléments du Comité d'Experts Spécialisés « Evaluation des risques liés aux milieux aériens ».

Présentation de la question posée

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

En France, une volonté d'approfondissement des connaissances dans ce domaine est demandée dans le cadre du Plan National Santé Environnement (PNSE, 2004-2008). En 2007, le Grenelle de l'environnement a proposé plusieurs actions sur la qualité de l'air intérieur dont l'élaboration d'un nouveau PNSE. Le PNSE 2 intègre ainsi des mesures relatives à l'amélioration de la qualité de l'air intérieur.

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

Organisation de l'expertise

L'Agence a mis en place en 2005 un groupe de travail co-piloté avec le Centre Scientifique et Technique du Bâtiment (CSTB). L'Agence a ensuite confié au Comité d'Experts Spécialisés (CES) « Evaluation des risques liés aux milieux aériens » l'instruction de cette auto-saisine lors de sa séance du 18 décembre 2005. Le groupe de travail en place a été ce jour rattaché au CES pour la réalisation des travaux d'expertise.

L'organisation et les travaux d'expertise relatifs au trichloroéthylène ont été soumis régulièrement au CES « Evaluation des risques liés aux milieux aériens ». Le rapport produit par le groupe de travail tient compte des observations et éléments complémentaires transmis par les membres du CES.

Ces travaux d'expertise sont ainsi issus d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires. Ils ont été réalisés dans le respect de la norme NF X 50-110 « qualité en expertise » avec pour objectif de respecter les points suivants : compétence, indépendance, transparence, traçabilité.

Description de la méthode

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

• Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail
263 av. du Général Leclerc 94701 Maisons-Affort Cedex
Tél. 01.56.29.19.30 Fax 01.43.99.37.67 M@il afsset@afsset.fr
www.afsset.fr

une référence pour protéger des effets néfastes sur la santé de l'exposition à certaines substances chimiques pouvant être fréquemment rencontrées dans les différents environnements intérieurs (logements, écoles, bureaux,...hors locaux à pollution spécifique). Cette définition est généralement applicable dans le cadre de valeurs guides construites pour protéger d'effets à seuil de dose.

Dans le cas d'effets sans seuil de dose identifiés, tels que certains effets cancérogènes dont le mode d'action est génotoxique, il existe aussi des valeurs guides mais celles-ci sont exprimées sous la forme de concentrations correspondant à des probabilités de survenue de la maladie. C'est le cas du trichloroéthylène.

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

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

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

Résultat de l'expertise collective

Sources de trichloroéthylène dans l'air intérieur

La présence de trichloroéthylène (TCE) dans l'environnement est quasi exclusivement d'origine anthropique. Bien que le TCE soit soumis à une importante réglementation, il subsiste des sources spécifiques dans les locaux, comme certains produits domestiques ou de construction, ainsi que les émissions de sols ou d'eau contaminés par une pollution historique sous le bâtiment ou à proximité.

Synthèse des données toxicologiques

On dispose de nombreuses données sur la toxicité du TCE chez l'Homme comme chez l'animal, mais beaucoup d'études présentent des résultats équivoques.

Toxicocinétique : l'absorption du TCE se fait par toutes les voies d'exposition. Par inhalation, il est rapidement absorbé et distribué dans l'ensemble du corps avec une distribution préférentielle dans les tissus adipeux et le foie. Le TCE est rapidement métabolisé dans le foie et une saturation des mécanismes a été mise en évidence pour certaines espèces (le rat mais pas l'Homme). La toxicité du TCE serait principalement liée à l'action de ses métabolites.

Effets aigus : chez l'Homme, lors d'intoxications massives (plusieurs centaines de mg.m^{-3}), le TCE entraîne des troubles de l'excitabilité cardiaque et surtout une dépression du système nerveux central caractérisée par une perte des réflexes et de la coordination motrice pouvant conduire au décès. Une excitation et une asthénie sont observées dans les formes plus légères. L'analyse des données indique que l'Homme serait plus sensible que l'animal pour ces effets neurologiques.

Effets subchroniques et chroniques non cancérogènes : Chez l'Homme, des atteintes neuropsychiques et neurologiques ont été observées, dont certaines pour des expositions de l'ordre de 40 à 80 mg.m^{-3} . Chez l'animal, on retrouve le même type d'effets, mais également des atteintes pulmonaires, rénales et hépatiques, qui sont équivoques chez l'Homme. Les études souffrent de limites méthodologiques importantes, notamment dans la caractérisation des expositions. Les études animales les plus récentes font état de modifications des concentrations d'hormones stéroïdes pour des expositions de 80 mg.m^{-3} mais la signification sanitaire n'a pas été investiguée.

Concernant les effets reprotoxiques, chez l'Homme, les constats épidémiologiques sur les malformations (notamment cardiaques) et les retards de croissance intra-utérins sont difficilement interprétables du fait de co-expositions mais vont dans le sens des résultats des études animales ou mécanistiques. A ce jour, aucune conclusion définitive n'a été avancée.

Effets cancérogènes et génotoxiques : certaines études épidémiologiques font état d'associations positives entre une exposition au TCE (exposition professionnelle par inhalation ou exposition environnementale par l'eau de boisson) et un excès de risque de cancers du foie et des voies biliaires, rénaux et des lymphomes non hodgkiniens. Ces études n'ont pas établi clairement de lien de cause à effet entre l'exposition et les cancers en raison de limites méthodologiques (absence de quantification des expositions de TCE, co-expositions, faible nombre de sujets étudiés). Néanmoins, elles ont servi de base à la classification du TCE en cancérigène de catégorie 2 au niveau européen (2001). Les mécanismes de la génotoxicité du TCE ne sont pas bien connus, mais les métabolites ont probablement un rôle important. Plus récemment, une association statistiquement significative a été observée entre l'exposition de travailleurs au TCE et la fréquence de mutations du gène suppresseur de tumeurs VHL (von Hippel-Landau), elles-mêmes associées à un excès de risque de carcinome rénal.

Choix de Valeurs Guides de Qualité d'Air Intérieur

Plusieurs VGAI sont proposées pour des expositions intermédiaire et chronique au TCE par inhalation. Les effets considérés pour le choix de ces VGAI sont les effets non cancérigènes sur le système nerveux central et les effets cancérigènes.

- **Pour une exposition aiguë**, aucune VG n'est disponible et seule la VTR de l'ATSDR de 11 mg.m^{-3} a été recensée. Cette valeur est élaborée pour des effets neuropsychiques (fatigue, somnolence) à partir d'une étude chez 6 volontaires humains. Le nombre d'individus exposés (6) et le nombre de groupes d'exposition (un seul) sont considérés comme insuffisants pour pouvoir retenir cette VTR dans l'objectif de proposer une VGAI. Ainsi, aucune VGAI court-terme n'est proposée.
- **Pour une exposition intermédiaire**, aucune valeur guide n'est disponible et seule la VTR de $0,8 \text{ mg.m}^{-3}$ établie par l'ATSDR a été recensée. Cette valeur, élaborée pour des effets neurotoxiques à partir d'une étude menée chez des rats, répond aux critères de qualité scientifique fixés par le groupe de travail (cf. document de cadrage méthodologique, 2007). Ainsi, il est proposé de retenir cette VTR de $0,8 \text{ mg.m}^{-3}$ comme VGAI française.
- **Pour une exposition chronique** : Le groupe de travail a étudié les valeurs établies pour des effets neurotoxiques non cancérigènes d'une part et des effets cancérigènes d'autre part.

Pour les effets non cancérigènes, l'analyse approfondie a conclu à l'absence de valeur guide et de VTR jugée de bonne qualité scientifique. La seule VTR existante de l'OEHA est fixée à $600 \text{ } \mu\text{g.m}^{-3}$. L'analyse détaillée de l'étude source et des facteurs d'incertitude appliqués a conduit à ne pas retenir cette valeur pour plusieurs raisons : le nombre d'individus est insuffisant, les effets sur la santé ne sont pas objectifs, aucun facteur de sécurité lié au manque de données n'a été appliqué. Le groupe de travail ne propose pas de VGAI long terme pour les effets non cancérigènes dans l'attente des travaux ultérieurs de l'US-EPA.

Pour les effets cancérigènes, en l'état actuel des connaissances, les différentes hypothèses posées ne permettent pas d'identifier de manière précise les événements clés responsables de l'apparition de cancers à différents sites (poumons, foie, reins...). En conséquence et par défaut, on considère l'absence de seuil pour ces effets. L'OMS a proposé des valeurs guides sur la base d'un ERU de $4,3.10^{-7} (\text{ } \mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$ élaboré à partir de données animales (cancers testiculaires chez le rat - tumeurs des cellules de Leydig). Cet ERU est retenu parce que ce mécanisme cancérigène est considéré comme étant transposable à l'Homme. En outre, la valeur de cet ERU n'est pas remise en cause par les publications récentes portant sur les données humaines. Ainsi, la VGAI proposée

Expertise collective : synthèse et conclusions

Autosaisine

s'appuiera sur l'ERU de l'OMS de $4,3 \cdot 10^{-7}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$)⁻¹. En fonction des niveaux de risque choisis, la VGAI pourra être par exemple de : i) $23 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ pour un excès de risque vie entière de 10^{-5} et ii) $2,3 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ pour un excès de risque vie entière de 10^{-6} .

Le Comité d'Experts Spécialisés « Evaluation des risques liés aux milieux aériens » adopte le rapport d'expertise collective lors de sa séance du 30 juin 2009 et fait part de cette adoption à la direction générale de l'Afsset.

Conclusions de l'expertise collective

Les valeurs suivantes correspondant à différents types d'effets pour des durées d'exposition différentes sont proposées :

VGAI long terme :

- $20 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ (valeur arrondie) pour les effets chroniques cancérogènes et une durée d'exposition vie entière, correspondant à un excès de risque de 10^{-6} .
- $2 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ (valeur arrondie) pour les effets chroniques cancérogènes et une durée d'exposition vie entière, correspondant à un excès de risque de 10^{-5} .

VGAI Intermédiaire :

- $800 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ pour une exposition d'une durée supérieure à 15 jours et ne dépassant pas un an.


L'ensemble des valeurs concernant les effets à seuil doit être respecté afin de protéger la santé humaine. Pour ce qui concerne les effets cancérogènes sans seuil, il appartient au décideur de fixer le niveau de risque acceptable et donc la valeur associée.

Au vu des résultats de l'expertise, le CES recommande de reconsidérer la possibilité de fixer une VGAI aigue et long terme pour les effets non-cancérogènes, notamment en réalisant une analyse critique des VG et VTR dont la publication est attendue prochainement (OMS, US EPA)

Enfin, le CES note que les VGAI proposées ne préjugent pas des modalités d'échantillonnage et de mesure à adopter pour en évaluer le respect dans les environnements intérieurs. En ce sens, le CES insiste sur la nécessité d'entreprendre rapidement des travaux visant à établir des protocoles de mesures appropriés destinés à accompagner les VGAI proposées et à en évaluer leur respect.

Maisons-Alfort, le 30 juin 2009

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


Le vice-président du CES,
Christophe Paris
CENTRE DE CONSULTATIONS
DE PATHOLOGIE PROFESSIONNELLE
Professeur Christophe Paris
C.H.U. NANCY
HOPITAL FOURMIER
54000 NANCY
33 83 85 24 43

4 / 4

Abréviations

ADN :	Acide Désoxyribonucléique
Afsset :	Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement et du Travail
ALT :	alanine aminotransférase
Atmosf'Air Bourgogne :	Association de surveillance de la qualité de l'air en Bourgogne
AST :	aspartate aminotrasférase
ATSDR :	Agency for Toxic Substances and Disease Registry
BAF :	« BioAccumulation Factor »: facteur de bioaccumulation
BCF :	« BioConcentration Factor »: facteur de bioconcentration
BMD:	Benchmark Dose
CalEPA :	California Environmental Protection Agency
CES :	Comité d'Experts Spécialisés
CIRC :	Centre International de Recherche contre le Cancer
CITEPA :	Centre Interprofessionnel Technique d'Études de la Pollution Atmosphérique
CL ₅₀ :	Concentration Létale 50 %
CMR :	Cancérogène, Mutagène et toxique sur la Reproduction et le développement
COV :	Composés Organiques Volatils
CSTB :	Centre Scientifique et Technique du Bâtiment
CYP450 :	Cytochromes P450
DCA :	Acide dichloroacétique
DCVC :	Dichlorovynilcystéine
DCVG :	Dichlorovynilglutathion
DG SANCO :	Direction Générale « Santé et Protection des Consommateurs » de la Commission Européenne
DHEA :	Dihydroepiandrosterone
DL ₅₀ :	Dose Létale 50 %
ERU :	Excès de risque unitaire
FSH :	Fresh human sera
GST :	Glutathion S-transférase
GT :	Groupe de travail
IC :	Intervalle de confiance
INERIS :	Institut National de l'EnviRonnement industriel et des rISques

INRS :	Institut National de Recherche et de Sécurité
InVS :	Institut de veille sanitaire
LD :	Limite de Détection
LMS :	« Linearized Multi-Stage » (modèle mutli-étapes linéarisé)
LOAEL :	« Lowest Observed Adverse Effect Level »
LQ:	Limite de Quantification
MJC :	Maison des Jeunes et de la Culture
MRL :	Minimal Risk Level : VTR de l'ATSDR
NIOSH :	National Institute for Occupational Safety and Health (Etats-Unis)
NOAEL :	« No Observed Adverse Effect Level »
NRC :	National Research Council Canada
NTP :	National Toxicology Program
OEHHA :	Office of Environmental Health and Hazard Assessment
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé (en anglais WHO : World Health Organization)
OQAI :	Observatoire de la Qualité de l'Air Intérieur
OR :	Odds ratio
PBPK :	Physiologically Based- Pharmacokinetic (modèle pharmacocinétique physiologique)
PNSE :	Plan National Santé Environnement
ppb :	partie par milliard (1ppb = 10 ⁻⁹)
ppm :	partie par million (1ppm= 10 ⁻⁶)
REL :	Reference Exposure Level : VTR voie respiratoire de l'OEHHA
RIVM :	National Institute for Public Health and the Environment (Netherlands)
RfC :	Reference Concentration : VTR de l'US EPA
RR :	Risque relatif
SBS :	Sick Building Syndrome (syndrome des bâtiments malsains)
SHBG :	Sex hormone binding globin
SIR :	Standardized Incidence Ratio
SMR :	Standardized Mortality Ratio
SNC :	Système nerveux central
TC _{0,05} :	Tumorigenic Concentration 5 % : VTR de Santé Canada spécifique aux effets cancérogènes par voie respiratoire
TCA :	Acide Trichloroacétique
TCE :	Trichloroéthylène
TERA :	Toxicology Excellence for Risk Assessment
UF :	Uncertainty factor : facteur d'incertitude

US EPA : United States Environmental Protection Agency
VG : Valeur Guide
VHL : Von Hippel-Lindau
VGAI : Valeur Guide de qualité d'Air Intérieur
VME : Valeur moyenne d'exposition professionnelle
VTR : Valeur Toxicologique de Référence

Liste des tableaux

Tableau I : Valeurs bibliographiques des concentrations de trichloroéthylène rapportées dans l'habitat	23
Tableau II : Valeurs bibliographiques de concentrations de trichloroéthylène rapportées dans l'environnement extérieur	25
Tableau III : Ratio intérieur/extérieur des concentrations en trichloroéthylène, données OQAI	25
Tableau IV : Synthèse des études humaines et animales, pour des expositions subchroniques et chroniques (inhalation) au TCE et doses critiques associées, estimées par l'US EPA [tiré de US EPA 2001]	32
Tableau V : Synthèse des résultats de génotoxicité <i>in vivo</i> [tiré de ATSDR, 1997a]	36
Tableau VI : Résultats des études de cancérogenèse animales par inhalation pour le TCE [tiré de OMS, 2000]	39
Tableau VII : Valeurs guides du trichloroéthylène pour des expositions par inhalation	44
Tableau VIII : Autres Valeurs Guides du trichloroéthylène pour des expositions par inhalation (valeurs dont l'élaboration n'a pu être documentée et/ou impliquant des critères autres que sanitaires)	45
Tableau IX : VTR aiguës du trichloroéthylène pour des expositions par inhalation	45
Tableau X : VTR intermédiaires du trichloroéthylène pour des expositions par inhalation	46
Tableau XI : VTR chroniques à seuil du trichloroéthylène pour des expositions par inhalation	47
Tableau XII : VTR chroniques sans seuil du trichloroéthylène pour des expositions par inhalation	48
Tableau XIII : Description des données utilisées par l'OEHA pour le TCE	52
Tableau XIV : Pourcentage de logements (intérieur, garage) dépassant, à l'échelle nationale, les différentes valeurs guides proposées (Source : OQAI)	Erreur ! Signet non défini.

Liste des figures

Figure 1 : Concentrations intérieures dans les résidences principales de France métropolitaine (limite de détection (LD) : 0,4 µg.m ⁻³ ; limite de quantification (LQ) : 1,0 µg.m ⁻³).	22
Figure 2 : Concentrations intérieures en trichloroéthylène mesurées dans les garages attenants lors de la campagne nationale « Logements » de l'OQAI	22
Figure 3 : Concentrations extérieures en trichloroéthylène mesurées lors de la campagne nationale « Logements » de l'OQAI	24
Figure 4 : Métabolisme du TCE (source : ATSDR, 1997)	29

1 Contexte, objet et modalités de traitement de la saisine

1.1 Contexte

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

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

A l'échelle internationale, des valeurs de recommandations sont proposées dans certains pays et par quelques organismes reconnus, parmi lesquelles les valeurs guides pour la qualité de l'air de l'OMS¹ et celles issues du projet européen INDEX² financé par la Direction Générale de la Commission Européenne pour la santé et la protection des consommateurs (DG SANCO). Le projet INDEX avait pour but d'élaborer pour 2005 une liste de polluants chimiques prioritaires des environnements intérieurs susceptibles d'être réglementés dans le futur et de proposer des valeurs guides de qualité d'air intérieur. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) s'est plus récemment engagée dans l'élaboration de valeurs guides de la qualité de l'air spécifique pour l'air intérieur d'ici 2009 (Development of WHO guidelines for indoor air quality, Report on a working group meeting, 23 - 24 October 2006).

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

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

En France, une volonté d'approfondissement des connaissances dans ce domaine est demandée dans le cadre du Plan National Santé Environnement (PNSE, 2004-2008). En effet, l'une des douze actions prioritaires visant à répondre à l'un des trois objectifs majeurs du plan, « garantir un air et une eau de bonne qualité », est de « mieux connaître les déterminants de la qualité de l'air intérieur »³.

1.2 Objet de la saisine

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

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

1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation

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

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

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

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

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

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

2 Introduction

L'objet de ce document est de proposer une valeur guide pour la qualité de l'air intérieur (VGAI) pour le trichloroéthylène. Conformément à la méthode adoptée par le groupe⁴, la VGAI est définie pour protéger la population générale des effets néfastes sur la santé de polluants rencontrés plus spécifiquement dans les environnements intérieurs (logements, écoles, bureaux...à l'exclusion des locaux à pollution spécifique). Elle est construite exclusivement selon des critères sanitaires pour protéger des effets du trichloroéthylène par voie aérienne (synthèses bibliographiques des données toxicologiques les plus récentes, VG sanitaires et VTR existantes).

Le document est présenté en deux parties de la manière suivante :

La 1^{ère} partie regroupe les principaux éléments permettant de caractériser la substance en renseignant notamment les items suivants :

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

La 2^{ème} partie regroupe l'ensemble des données toxicologiques utiles au choix de VGAI pour le trichloroéthylène. Cette synthèse est conduite en trois grandes étapes :

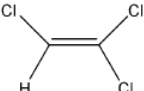
- analyse de la cohérence des données de toxicocinétique, de toxicodynamie et sur les effets pouvant être engendrés chez l'homme par la substance (chapitre 4) ;
- collecte des différentes VG de qualité d'air et VTR existantes, synthèse des études sources et méthode de construction de la valeur (chapitre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

L'élaboration de la fiche du trichloroéthylène repose sur la consultation des synthèses publiées par des organismes internationaux jusqu'à décembre 2006.

⁴ Rapport Afsset : « Valeurs guides de qualité d'air intérieur : document cadre et éléments méthodologiques, Juillet 2007 » [AFSSET 2007]. <http://www.afsset.fr>

3 Informations générales

3.1 Identification de la substance

Numéro CAS	CASRN 79-01-6 ; ENEICS 201-167-4
Nom	Trichloroéthylène
Synonymes	Fr : Trichloroéthène ; Trichlorure d'acétylène ; 1,1,2-trichloroethylene ; Trichlorure d'éthylène En : Trichloroethylene ; 1,1,2-trichloroethylene ; acetylene trichloride ; ethinyl trichloride ; ethylene trichloride
Formule brute	C ₂ HCl ₃
Formule développée	

3.2 Propriétés physico-chimiques

Forme physique	Liquide incolore, d'odeur douce rappelant celle du chloroforme
Poids moléculaire	131,5 g.mol ⁻¹
Point d'ébullition	85,9 à 88 °C à pression normale
Point de fusion	-84,7 à -87°C
Pression de vapeur	7704 à 8600 Pa à 20 °C
Densité	1,465 à 20 °C
Facteurs de conversion	1 ppm = 5,465 mg.m ⁻³ à 20 °C
Température d'auto-inflammation	420 °C
Limites d'inflammabilité dans l'air	Limite inférieure d'explosivité : 8 % en volume Limite supérieure d'explosivité : 10,5 % à 25 °C / en volume
Solubilité	Dans l'eau : 1100 mg.L ⁻¹ à 20 °C
LogKow ⁵	2,29 à 2,98
Koc ⁶	70-190 L.kg ⁻¹
BCF ⁷	4-17 L.kg ⁻¹
BAF ⁸	15 L.kg ⁻¹
Produits de dégradation environnementale	- Transformation photochimique dans l'air (radicaux hydroxyle) : chlorure de dichloroacétyle pouvant évoluer en acide dichloroacétique (t _{1/2} ~ 7 j). - Peu d'hydrolyse en système clos (t _{1/2} → 10,7 mois). - Produits de dégradation biotique : chlorure de vinyle (milieu anaérobie).

Sources : European Union, 2004 ; INERIS, 2005.

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

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

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

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

3.3 Sources d'émission

La présence de trichloroéthylène (TCE) dans les compartiments environnementaux en contact avec l'homme est quasiment exclusivement d'origine anthropique (influence négligeable de la production naturelle sur l'exposition humaine [European Union, 2004]).

3.3.1 Sources liées au milieu intérieur (hors milieu professionnel à pollution spécifique)

Le TCE est un produit soumis à une importante réglementation nationale et communautaire pour limiter les usages à l'état pur ou fortement concentré (cf. Annexe 2). Des arrêtés ont progressivement interdit la mise à disposition du public des préparations pures, la vente aux mineurs et, plus récemment, des préparations contenant plus de 0,1 % de trichloroéthylène, s'agissant d'une substance classée cancérigène de catégorie 2 au niveau européen (arrêté du 12 mars 1981, celui du 4 mai 1994 et arrêté modifié du 7 août 1997). A noter que l'arrêté du 30 avril 2009 relatif aux conditions de mises sur le marché des produits de construction et de décoration contenant des substances cancérigènes, mutagènes ou reprotoxiques de catégorie 1 ou 2 (JO du 28 mai 2009) stipule que ces produits ne peuvent être mis sur le marché que s'ils émettent moins de $1 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ de trichloroéthylène (concentration d'exposition calculée à partir du facteur d'émission spécifique mesuré en chambre d'essai d'émission selon les normes ISO 16000, à 28 jours de conditionnement du produit).

Cependant, il subsiste des sources spécifiquement intérieures d'exposition au TCE par voie respiratoire représentées principalement par [ATSDR, 1997a ; OMS, 2000 ; Olson, 2004 ; CSTB, 2005 ; CSTB, 2006] :

- l'utilisation de produits domestiques contenant du TCE (détachant moquette, nettoyant vitres, lingettes sols, *etc.*) ;
- la volatilisation à partir de biens de consommation et produits de construction dans la composition desquels intervient du TCE (dalles de moquette, dalles PVC, colles, résines, *etc.*) ;
- la volatilisation de TCE à partir d'eau contaminée (douches et autres utilisations d'eau chaude). La contamination peut intervenir soit au niveau de la ressource, soit au moment du transport (perméabilité des canalisations).

3.3.2 Sources liées au milieu extérieur

Le TCE est un solvant chloré produit commercialement à grand volume depuis 1920 dans de nombreux pays par chloration de l'éthylène ou de l'acétylène. Il est principalement employé pour le dégraissage et le nettoyage des métaux. Excellent solvant pour l'extraction des graisses, huiles, matières grasses, cires ou goudrons par exemple, il a également été utilisé dans l'industrie textile pour le nettoyage du coton, de la laine et dans la fabrication des adhésifs, des lubrifiants, des peintures et des vernis, ainsi que des pesticides. Le TCE est également utilisé comme intermédiaire de synthèse, par exemple dans la fabrication de produits pharmaceutiques, de retardateurs chimiques d'inflammation ou d'insecticides [ATSDR, 1997a, European Union, 2004, INERIS, 2005]. Le TCE n'est pratiquement plus utilisé pour le nettoyage à sec des tissus en machine [CIRC 1995, European Union 2004]. Toutefois, des concentrations atmosphériques significatives ont été rapportées à proximité de pressings en 2002, pouvant être dues à une impureté dans le produit qui l'a remplacé ou de détachants utilisés ponctuellement avant passage en machine [INERIS 2005b].

En raison de sa grande volatilité, la majeure partie du TCE produit (60 à 90 %) est rejetée dans l'atmosphère, lors de la production elle-même mais surtout lors des utilisations ultérieures comme solvant (dégraissage des métaux) ou intermédiaire de synthèse [European Union 2004, INERIS 2005]. Les installations pour l'élimination des déchets contribueraient également à la pollution atmosphérique ambiante, ainsi que les sols et eaux pollués. L'inventaire européen des émissions polluantes fait état, pour 2001, de 2 704 tonnes de TCE rejetées dans l'atmosphère à l'échelle

européenne, dont notamment 854 tonnes émises par l'industrie des métaux, 654 tonnes par les installations de traitement de surface et 34 tonnes par les installations pour l'élimination ou la valorisation des déchets.

En France métropolitaine, les émissions de trichloroéthylène sont estimées à 2 400 tonnes pour l'année 2006, principalement du fait de l'industrie manufacturière. Elles proviennent principalement du nettoyage des surfaces, activité répandue dans différentes industries notamment liées aux biens d'équipement. Une source d'importance secondaire est constituée par l'application de peinture, activité également très répandue dans différentes industries appartenant souvent au même groupe que celles visées précédemment. Cependant, les émissions ont fortement diminué depuis 1990 (elles étaient alors estimées à 28 400 tonnes) [CITEPA 2008]. Cette diminution est la conséquence de sa classification en substance cancérigène de catégorie 2 (R45) au niveau européen.

3.4 Données de concentrations dans l'air

3.4.1 Concentrations dans l'air intérieur

3.4.1.1 Concentrations dans l'habitat

Les Figure 1 et Figure 2 rapportent les distributions des concentrations retrouvées dans les logements français (chambre principale ou pièce assimilée) et dans les garages attenants lors de la campagne nationale « Logements » de l'OQAI (résultats sur échantillon redressé). Les mesures effectuées dans 541 logements et 139 garages attenants réalisées par l'OQAI de 2003 à 2005 (prélèvements passifs d'une durée de 7 jours) ont en effet été extrapolées à l'ensemble des résidences (la pondération est permise par la connaissance de plusieurs variables communes sur l'échantillon de l'OQAI d'une part, et sur l'ensemble des résidences d'autre part). La médiane des concentrations en TCE dans la chambre principale (ou pièce assimilée) est égale à **1,0 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$** (IC 95 % [$< 1,0$ (LQ); 1,1]).

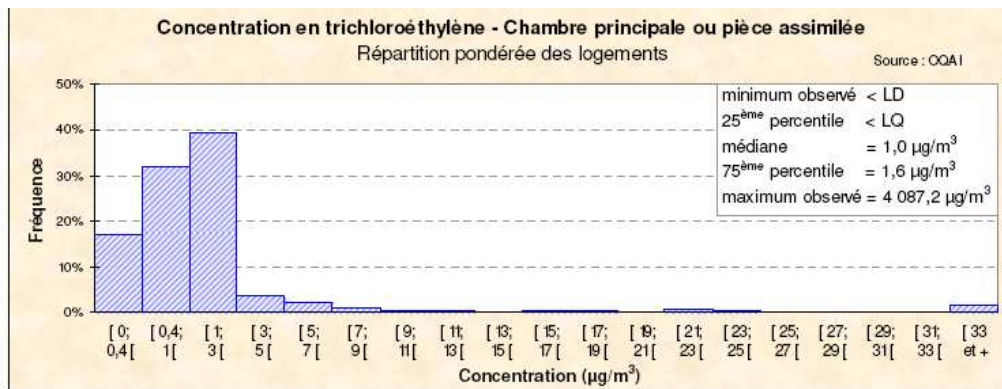


Figure 1 : Concentrations intérieures dans les résidences principales de France métropolitaine (limite de détection (LD) : $0,4 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$; limite de quantification (LQ) : $1,0 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$).

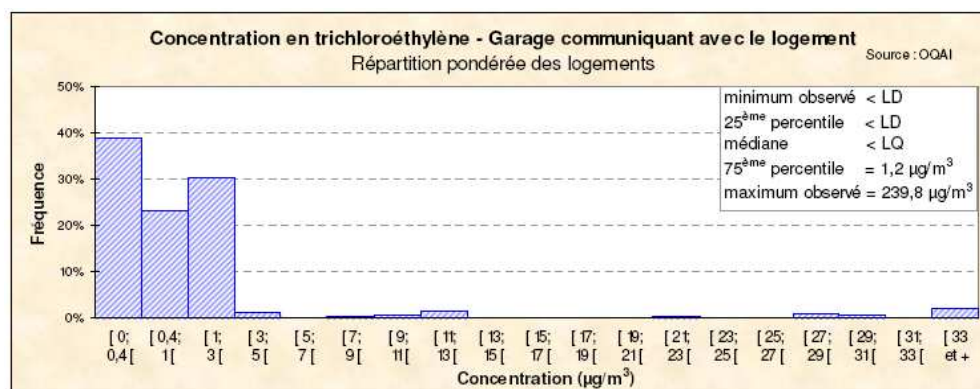


Figure 2 : Concentrations intérieures en trichloroéthylène mesurées dans les garages attenants lors de la campagne nationale « Logements » de l'OQAI

En outre, les valeurs bibliographiques figurant au Tableau I ci-contre sont également rapportées.

Tableau I : Valeurs bibliographiques des concentrations de trichloroéthylène rapportées dans l'habitat

Description de l'étude	Valeurs ($\mu\text{g.m}^{-3}$)	Source
750 logements dans 10 provinces Canadiennes (1991)*	Moyenne = 1,4 (max. = 165)	[OMS 2005]
Logements situés à Shimizu (Japon). Prélèvements de 24 heures (2000 – 2001)	Eté (n=25) Moyenne géo. = 0,22 Percentile 10 = 0,10 Percentile 90 = 0,78 Hiver (n=21) Moyenne géo. = 0,36 Percentile 10 = 0,22 Percentile 90 = 0,67	[Ohura 2006]
30 logements situés à Mexico Prélèvements de 24 heures (1998 – 1999)	Percentile 90 = 0,7 Max = 0,9 25 % de logements > 0,52	[Serrano-Trespalacios, 2004]
New York (n= 46) et Los Angeles (n= 41) logement étudiants Prélèvements de 48 heures (1999 – 2000)	Moyennes : NY (hiver) = 1,1 NY (été) = 0,3 LA (hiver) = 0,2 LA (automne) = 0,2	[Sax 2004]
Scénario moyen OMS	Moyenne = 1,4	[OMS, 2005]
Logements du Minnesota (n= 101) Prélèvements de 6 jours 1997	Moyenne = 0,6 Percentile 25 = 0,4 Percentile 95 = 1,1	[Adgate 2004]
Domiciles de six villes européennes (Athènes (43), Bâle (47), Oxford (40), Helsinki (192), Milan (46), Prague (48)) (n _{tot} = 416) Prélèvements passifs* (1996-1997)	n=146 médiane = 0,8 moyenne arithm. = 11,5 maximum = 3126 Pour chaque ville Helsinki : Moy=1 ; Max = 41 ; Med = 0,69 Athènes : Moy=4,70; Max = 76,8 ; Med = 1,03 Bâle : Moy=0,93; Max=5,3 ; Med = 0,71 Milan: Moy =88,79; Max=3126 ; Med = 8,56 Prague: Moy=4,04; Max= 95,8 ; Med =0,88 Oxford : Moy= 2,25; Max=29.5 ; Med= 1,35	EXPOLIS : www.ktl.fi
OQAI Campagne pilote (2001) Prélèvements de 7 jours. 90 logements	Médiane = 0,9	[Mosqueron 2004a et b]

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

L'ensemble de ces valeurs est relativement homogène, y compris à l'échelle mondiale. La concentration moyenne s'établit entre 1 et 2 $\mu\text{g.m}^{-3}$ avec des valeurs extrêmes supérieures de plusieurs ordres de grandeur, régulièrement relevées et témoignant de situations « anormales ».

3.4.1.2 Concentrations dans les écoles et crèches

Le réseau de surveillance de la qualité de l'air bourguignon (Atmosf'air Bourgogne) et l'Ecole Nationale de Santé Publique ont réalisé en 2002 / 2003 des travaux visant à mesurer divers composés organiques volatils (COV) dans des espaces accueillant du public. Dans cette étude, des mesures ont également été réalisées dans 3 écoles. Dans ces écoles, les concentrations intérieures mesurées par capteurs passifs (1 semaine) étaient inférieures à 1,0 $\mu\text{g.m}^{-3}$ à l'exception d'une mesure à 7,0 $\mu\text{g.m}^{-3}$ [Mosqueron 2004a et b].

3.4.1.3 Concentrations dans les bureaux

Aucune donnée française de mesure du trichloroéthylène dans les bureaux n'a été trouvée dans la base de données Pubmed, sur Internet, sur le site OQAI et les synthèses faites dans ce domaine.

Lors de l'étude américaine BASE (*Building Assessment Survey and Evaluation*), la fréquence de détection du TCE dans les échantillons prélevés sur les 56 bureaux investigués était comprise entre 40 à 61% (Girman, 1999). Les concentrations quantifiées variaient entre 0,2 et 18 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$.

3.4.1.4 Concentrations dans les locaux accueillant du public

La campagne présentée ci-avant d'Atmos'air Bourgogne comportait en outre une cafétéria, un cinéma, une gare, un bar, une halte garderie, une MJC (maison des jeunes et de la culture), une mairie et une salle de sport où l'air intérieur et l'air extérieur ont été analysés simultanément pendant deux phases distinctes correspondant à une période estivale (juillet 2002) et une période plus froide (mars 2003). Les prélèvements aériens ont été réalisés sur une période d'une semaine par des échantillonneurs passifs à diffusion axiale.

Les concentrations mesurées dans ces locaux sont inférieures à 1 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ à l'exception d'un cinéma dans lequel des concentrations de 138 et 157 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ sont rapportées et associées à l'utilisation d'un solvant pour retirer les chewing-gums.

3.4.1.5 Concentrations dans les transports

Aucune donnée française de mesure du trichloroéthylène dans les transports n'a été trouvée dans la base de données Pubmed, sur Internet, sur le site OQAI et les synthèses faites dans ce domaine.

Aux Etats-Unis, Batterman *et al.* rapportent des mesures de trichloroéthylène réalisées en 1999 dans des habitacles automobiles et des bus à Détroit, Michigan (Batterman, 2002). Pendant les heures de pointe, le matin, les concentrations moyennes mesurées dans une voiture (2 mesures) et les bus (8 bus, 8 mesures par bus) étaient respectivement égales à 0,7 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ($\pm 0,8 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$) et 0,6 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ($\pm 0,6 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$) ; l'après-midi, elles étaient respectivement égales à 0,5 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ($\pm 0,1 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$) et 0,5 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ($\pm 0,4 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$).

3.4.2 Concentrations dans l'air extérieur

D'après l'OQAI (cf. Figure 3), la médiane des concentrations mesurées en extérieur lors de la campagne nationale « Logements » (capteurs passifs) est inférieure à la limite de quantification (1 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$).

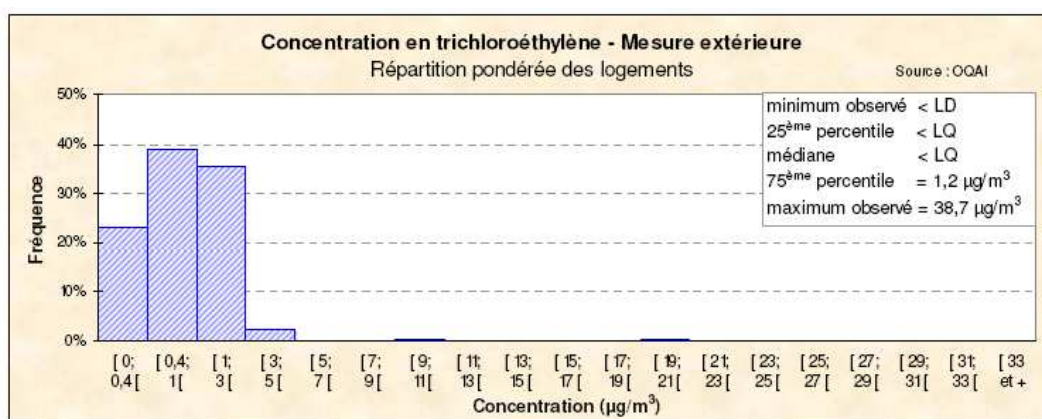


Figure 3 : Concentrations extérieures en trichloroéthylène mesurées lors de la campagne nationale « Logements » de l'OQAI

Des concentrations mesurées dans l'environnement extérieur de nombreux pays sont rapportées et synthétisées dans le Tableau II.

Comme pour les environnements intérieurs, on constate une certaine homogénéité des valeurs à l'échelle mondiale avec un gradient de concentration environnement non pollué < milieu rural < milieu urbain < milieu industriel et proximité de sources d'émission. En milieu urbain, les concentrations moyennes annuelles sont généralement comprises entre 1 et 2 $\mu\text{g.m}^{-3}$ avec des valeurs maximales de l'ordre de 10 $\mu\text{g.m}^{-3}$ pendant des périodes plus courtes et/ou dans des endroits particuliers (proximité de sources). Le bureau européen des substances chimiques retient les estimations moyennes suivantes [European Union 2004] :

- en environnement non pollué : 0,003 – 0,1 $\mu\text{g.m}^{-3}$;
- en milieu rural : 0,002 – 6 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (majoritairement < 1) ;
- en milieu urbain / industriel : 0,3 – 30 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (moyenne < 10).

Tableau II : Valeurs bibliographiques de concentrations de trichloroéthylène rapportées dans l'environnement extérieur

Type d'environnement	Valeurs ($\mu\text{g.m}^{-3}$)	Source
Villes Canadiennes, moyennes annuelles	Toronto (1984-1985) : 1,9 Montréal (1984-1985) : 0,7 Sarnia (1 mois 1983) : 1,2 Vancouver (1 mois 1983) : 1,0	[OMS 2005]
Villes Canadiennes, valeurs max.	Toronto (1984-1985) : 8,6 Montréal (1984-1985) : 1,7 Sarnia (1 mois 1983) : 3,6 Vancouver (1 mois 1983) : 3,4	[OMS 2005]
115 stations de mesure situées dans 14 états (USA, 1998)	0,88 [0,01 – 3,9] P90 = 1,76	[OMS 2005] [US-EPA 2001]
Moyennes air extérieur 1985-1998 USA	Rural : 0,42 Urbain : 1,26 Sub-Urbain : 1,61 Commercial : 1,84 Industriel : 1,54	[OMS 2005]
Villes Européennes*	Moyennes : 0,8 – 18,5 Extrêmes : 0,04 – 64,1 Athènes : 9,9 (48 h) Bâle : 0,6 (48 h) Milan : 3,7 (48 h) Prague : 5,4 (48 h)	[OMS 2000] [European commission, 2005]

* Dates non mentionnées.

3.4.3 Ratio des concentrations intérieur / extérieur

Le Tableau III présente les ratios entre les concentrations de trichloroéthylène intérieures et extérieures pour les logements français métropolitains, mesurées lors de la campagne nationale de l'OQAI.

Tableau III : Ratio intérieur/extérieur des concentrations en trichloroéthylène, données OQAI

Nombre de logements pris en compte pour le calcul du ratio	Effectif national représenté	% logements pour lesquels $C_{\text{int}} < LQ$ et/ou $C_{\text{ext}} < LQ$	Répartition pondérée des logements (%) en fonction de la valeur du ratio $C_{\text{int}} / C_{\text{ext}}$			
			< 1	[1 ; 5 [[5 ; 50 [> 50
504	21 418 890	66	10	21	2,5	0,5

Les valeurs mesurées par l'OQAI en France sont en accord avec la fourchette 1,0 à 1,5 de ratios rapportés dans la bibliographie internationale (médiane OQAI = $1,0 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$). Une étude note la présence d'une corrélation significative entre les valeurs intérieures et extérieures, ce qui suggère que les concentrations en TCE dans l'air intérieur sont influencées par la pollution de l'air extérieur [Sax 2004].

3.5 Contribution relative des différents milieux dans l'exposition globale

Au vu des mesures dans différents environnements et/ou au niveau individuel, rapportées dans les chapitres précédents, l'exposition moyenne de la population s'établirait autour de $1 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ avec des concentrations intérieures et extérieures comparables. Toutefois, en raison du ratio entre le temps passé à l'intérieur et à l'extérieur, l'exposition à l'intérieur constitue la part prépondérante des expositions individuelles.

Le scénario « personne exposée via l'environnement »⁹ du rapport européen d'évaluation des risques [European Union 2004] aboutit aux résultats suivants :

- à l'échelle « régionale » une exposition totale quotidienne de $0,15 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$ dont $0,13 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$ attribuables à l'air ;
- à l'échelle « locale » (à côté d'un émetteur industriel) une exposition quotidienne de $22 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$ dont $19 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$ attribuables à l'air.

Les scénarii OMS [OMS 2005] aboutissent aux chiffres suivants :

- Scénario « eau non contaminée ($1 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$) » → part attribuable à l'eau < 15 % ;
- Scénario « eau contaminée ($10 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$) » → part attribuable à l'eau \approx 65 % pour une exposition totale proche de $50 \mu\text{g}/\text{jour}$ pour les adultes et $30 \mu\text{g}/\text{jour}$ pour les enfants.

Les scénarii de Haddad *et al.* lors d'utilisation d'eau fortement contaminée dans un logement type aboutissent à une part attribuable à l'air comprise entre 36 et 48 % en considérant les apports par voie cutanée et digestive mais sans considérer l'apport lié à l'air extérieur [Haddad 2006].

La voie cutanée pourrait théoriquement concourir à l'exposition individuelle à cette substance en raison de ses propriétés toxicocinétiques mais cette voie a été assez peu évaluée quantitativement en dehors des scénarii d'exposition multi-voies de l'European Union et de l'OMS déjà rapportés et considérant l'utilisation d'eau contaminée par du TCE

Le scénario « consommateur » du rapport européen d'évaluation des risques [European Union, 2004] a estimé l'exposition par voie cutanée. Ce scénario repose sur l'utilisation de produit détachant (TCE pur) pendant 10 minutes dans une pièce de 20m^3 au sein d'une maison « moyenne ». Il pourrait en résulter une exposition du consommateur de $1,9 \text{g}\cdot\text{j}^{-1}$ par événement (utilisation de 50 mL) par voie inhalée et $2,5 \text{g}\cdot\text{j}^{-1}$ par événement par voie cutanée.

Haddad *et al.* ont modélisé les expositions respiratoire et cutanée potentielles lors de l'utilisation d'eau contaminée à $100 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ pour les activités domestiques (dont la douche) et ont conclu que la voie cutanée pouvait conduire à une dose absorbée de 36 à $108 \mu\text{g}\cdot\text{j}^{-1}$ soit 0,5 à $1,5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$ [Haddad 2006]. Dans cette même étude, l'exposition par voie digestive conduisait à une dose absorbée de $150 \mu\text{g}$ par jour et une exposition par voie respiratoire à une dose absorbée de 106 à $236 \mu\text{g}$ par jour.

⁹ Le scénario « personne exposée via l'environnement » concerne les individus qui peuvent être exposés via l'atmosphère, l'eau, les aliments, hors activité particulière (par opposition au scénario « consommateur » pour lequel les individus utilisent un produit commercial contenant le TCE, ou le scénario « professionnel » pour lequel les individus sont exposés dans le cadre de leur activité professionnelle).

Les scénarii décrits par l'European Union (2004) et Haddad *et al.* (2006), bien que peu crédibles en France où la commercialisation de TCE pur directement au consommateur est interdite et où la valeur limite admissible dans les eaux destinées à la consommation humaine (somme trichloroéthylène + tétrachloroéthylène) est de $10 \mu\text{g.L}^{-1}$, illustre le potentiel d'exposition via des produits de consommation et/ou de l'eau contenant du TCE.

La conclusion de ces différentes études est comparable : en dehors de situations exceptionnelles de forte contamination de l'eau (valeurs de contamination des milieux habituellement non constatées en Europe et non conformes aux exigences réglementaires concernant l'eau de boisson), la voie respiratoire est celle qui contribue le plus à l'exposition individuelle moyenne

4 Synthèse des données toxicologiques

4.1 Toxicocinétique

Chez l'Homme, l'absorption du TCE se fait par toutes les voies d'exposition (orale, respiratoire et cutanée). Par inhalation, il est fortement et rapidement absorbé (25 à 55 %) [Santé Canada 2005], et atteint un équilibre sanguin après 2 heures. L'absorption gastro-intestinale est rapide et importante. L'absorption cutanée semble également importante, mais sa mesure est rendue difficile par la nature chimique du TCE qui lèse le *stratum corneum* (couche cornée), ce qui entraîne une absorption plus importante au niveau des lésions.

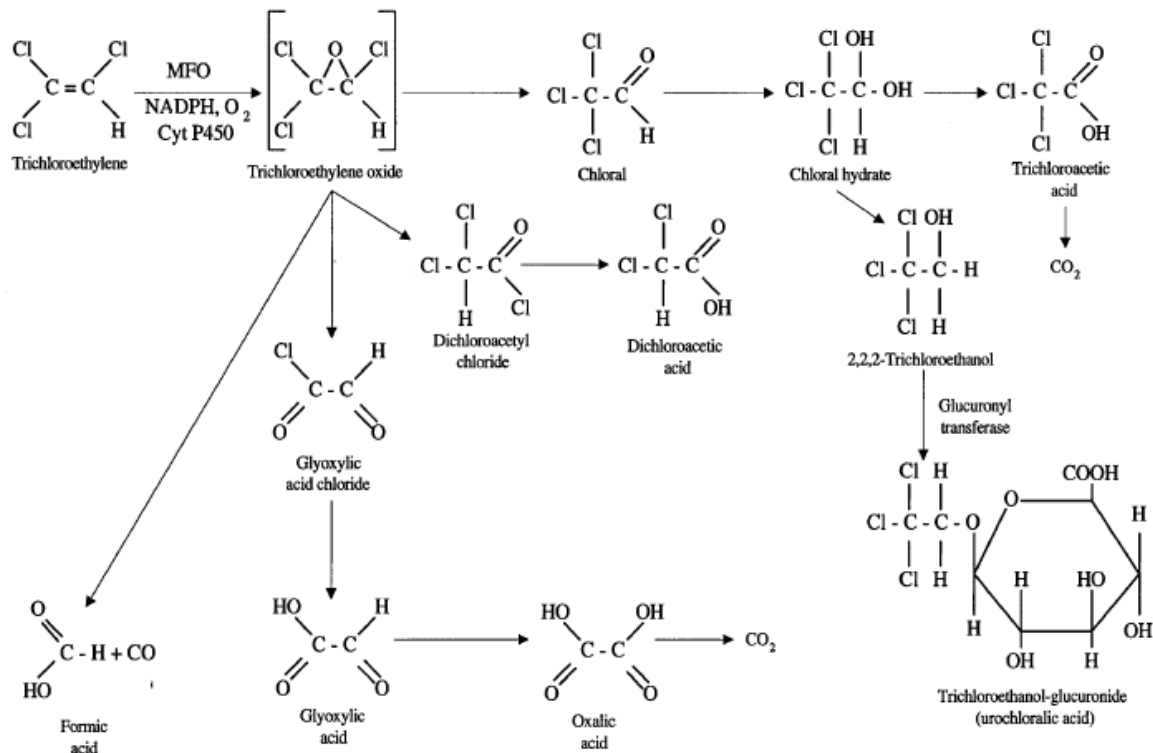
Le TCE est ensuite largement distribué dans tout l'organisme via la circulation sanguine (quelle que soit la voie d'absorption). Compte tenu de sa forte liposolubilité, il est majoritairement retrouvé dans le tissu adipeux, mais également dans le foie, les reins, le système nerveux, le système cardiovasculaire et les bronches. Il est capable de passer la barrière placentaire.

Le TCE est métabolisé rapidement au niveau du foie, soit par implication du cytochrome P450 (CYP450) 2E1, soit secondairement par conjugaison au glutathion. Les voies métaboliques sont similaires entre toutes les espèces. Toutefois, le métabolisme est dépendant de la concentration chez le rat mais pas chez la souris. Chez l'Homme, aucune saturation n'a été mise en évidence. Le schéma général du métabolisme enzymatique est le suivant : le TCE est transformé par les cytochromes en un époxyde instable, lequel se réarrange majoritairement en trichloroacétaldéhyde, hydrolysé en hydrate de chloral (de manière minoritaire, l'époxyde instable peut également conduire à la formation d'acide dichloroacétique (DCA)). L'hydrate de chloral sert alors de substrat à l'alcool déshydrogénase et l'hydrate de chloral déshydrogénase, conduisant respectivement à la formation de trichloroéthanol et d'acide trichloroacétique (TCA). Les métabolites majoritaires, surtout présents dans l'urine, sont donc le trichloroéthanol, son conjugué glucuronidé, et le TCA. Le métabolisme semble qualitativement identique, quelle que soit la voie d'exposition (Figure 4).

Le TCE non métabolisé (10-28 %) est principalement éliminé par l'air expiré et les métabolites par voie urinaire. L'élimination du trichloroéthanol par les urines est totale 5 jours après l'arrêt de l'exposition, celle du TCA au bout de 13 jours [INRS 2008 ; INERIS 2005].

Finalement, ces informations montrent que, sur le plan quantitatif, le métabolisme du TCE est dépendant de la concentration et de l'espèce testée. Mais peu d'informations précises existent sur le lien entre les différents métabolites et la toxicité du TCE en terme quantitatif, ce qui rend la compréhension des mécanismes toxicologiques plus difficile.

La transposition des données obtenues chez l'animal, bien qu'elle soit réalisée par défaut, est à l'origine d'une grande incertitude qu'il est nécessaire de prendre en compte, dans ce contexte, dans la discussion sur les VGAI et les VTR du TCE.



*Derived from Bogen et al. 1988

Figure 4 : Métabolisme du TCE (source : ATSDR, 1997)

Plusieurs modèles « physiologiques toxicocinétiques » PBPK (physiologically based pharmacokinetic) ont été proposés pour le trichloroéthylène. Les trois modèles les plus utilisés sont [NRC 2006] :

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

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

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

4.2 Effets sanitaires

4.2.1 Effets non cancérogènes

4.2.1.1 Effets aigus

Chez l'Homme, comme chez l'animal, la principale cible du TCE par inhalation de fortes concentrations est le système nerveux central (SNC). En effet, lors d'intoxications massives, un état d'excitation suivi d'une dépression du SNC, fatigue et somnolence ont été mis en évidence. Cette dépression est caractérisée par une perte des réflexes et de la coordination motrice, pouvant évoluer vers le coma. Des lésions neurologiques, notamment au niveau des nerfs optique et trijumeau, ont également été rapportées à la suite d'expositions accidentelles mais l'imputabilité au trichloroéthylène n'est pas certaine en raison de la présence possible de produits de dégradation eux-mêmes toxiques. Des effets cardiaques pourraient également être à l'origine de la mort (fibrillation ventriculaire) lors d'expositions massives au TCE. Pour des expositions respiratoires de 1 à 4 heures, différents NOAEL de 520 à 1650 mg.m⁻³ ont été proposés chez l'Homme. Une atteinte hépatique caractérisée par des concentrations élevées d'enzymes ALT et AST dans le sérum a été observée chez trois travailleurs exposés à des concentrations estimées à 15 000 mg.m⁻³ (soit 2 800 ppm). [INERIS, 2005]

Chez le rat, les CL₅₀ pour 1 heure et 4 heures sont respectivement de 142 et 71 g.m⁻³, avec une dépression du SNC. Chez la souris, la CL₅₀ pour 4 heures est de 46 g.m⁻³ et des effets spécifiques sur les cellules de Clara (au niveau du poumon) ont été mis en évidence, correspondant à une toxicité pulmonaire spécifique de la souris. Chez le rat, une néphrotoxicité spécifique transitoire est mise en évidence quand le métabolisme est saturé. Une toxicité hépatique transitoire, caractérisée par une élévation des niveaux sériques d'enzymes indicatrices d'altérations hépatiques (alanine aminotransférase ALT et aspartate aminotransférase AST), a été notée chez des rats exposés après exposition à plus de 1000 ppm durant deux à six heures [INRS 2008 ; INERIS 2005].

Les effets neurologiques aigus du TCE seraient plutôt associés aux concentrations sanguines maximales plutôt qu'aux aires sous la courbe. Chez le rat, le pic de concentration de TCE entraînant une toxicité semble plus élevé que chez l'homme, suggérant que l'homme est plus sensible que l'animal pour ces effets neurologiques.

4.2.1.2 Effets subchroniques et chroniques

Chez l'Homme, les expositions respiratoires subchroniques et chroniques sont à l'origine d'atteintes neuropsychiques (syndrome psychosomatique avec anesthésie, céphalées, troubles de la mémoire, etc. et syndrome végétatif avec sueurs, troubles fonctionnels, vertiges, etc.). La plupart des études chez l'Homme fait mention des symptômes décrits lors des intoxications aiguës, mais elles sont souvent de qualité insuffisante (absence de données d'exposition et sur les facteurs confondants). Des effets neurologiques plus discrets, en particulier une modification de la fonction du nerf trijumeau, une fatigue ou une incoordination motrice ont également été observés pour des concentrations respectives de 87, 60 et 38 mg.m⁻³ en expositions chroniques (plus de 7 ans) [Ruijten *et al.* 1991, Rasmussen *et al.* 1993, Vandervort and Pelakoff 1973, Okawa and Bodner 1973, cité dans US EPA 2001]. Les effets neurotoxiques pourraient être imputés à un de ces métabolites (acide dichloroacétique DCA).

Les atteintes rénales et pulmonaires sont absentes ou très discrètes. Les atteintes hépatiques n'ont pas toujours été mises en évidence et sont généralement réversibles. Une hépatite aiguë s'est développée chez une femme exposée à des concentrations de 40 à 800 ppm durant plusieurs années (Schattner et Malnick, 1990 cité par INERIS 2005). Une légère altération de la fonction hépatique a été notée chez 64 travailleurs exposés au trichloroéthylène (concentrations

de 93 à 743 ppm) (Graovac-Leposavic *et al.*, 1964 cité par INERIS 2005). Cependant, l'ensemble des études souffrent de limites méthodologiques importantes, notamment dans la caractérisation des expositions. En outre, les individus exposés au TCE l'étaient également à d'autres solvants.

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

Chez l'animal, notamment chez le rat, des effets de même nature ont été mis en évidence. Un NOAEL de 2 700 mg.m⁻³ a été identifié pour les effets neurologiques, pour une exposition respiratoire de 18 semaines (Kulig, 1987, cité dans INERIS 2005). Une hypertrophie hépatique transitoire a également été observée, mais les résultats des études sont équivoques et sa signification toxicologique n'est pas claire. De même, concernant les effets rénaux, on aboutit à la même conclusion : les effets mis en évidence sont équivoques. En effet, une augmentation du poids des reins a été mise en évidence chez le rat mais sans modification histologique particulière (Prandergast *et al.* 1967, cité dans INERIS 2005) ; une mégalonucléocytose a été observée et un NOAEL a été défini à 115 mg.m⁻³ (Maltoni *et al.* 1986). La modification de certaines hormones a également été mise en évidence chez l'animal, comme chez l'homme, mais pour des expositions plus élevées (224 mg.m⁻³) (Kumar *et al.* cité dans US EPA 2001).

Le Tableau IV reprend la synthèse des études chez l'homme et l'animal pour des expositions subchroniques et chroniques au TCE réalisée par l'US EPA en 2001 [US EPA 2001].

Tableau IV : Synthèse des études humaines et animales, pour des expositions subchroniques et chroniques (inhalation) au TCE et doses critiques associées, estimées par l'US EPA [tiré de US EPA 2001]

Etude	Espèce	Durée et voie d'exposition	Concentrations	Effet critique	Concentration équivalente humaine
Chia <i>et al.</i> (1997) Goh <i>et al.</i> (1998) Chia <i>et al.</i> (1996)	Homme	Chronique (moyenne 5 ans)	Moyenne = 30 ppm (164 mg.m ⁻³)	Modifications des concentrations sanguines de : FSH, testostérone, DHEAS (dihydroépiandrostérone sulphate), FAI (free androgen index), SHBG (sex hormone binding globin), insuline	LOAEL 11 ppm (60 mg.m ⁻³)
Ruijten <i>et al.</i> (1991)	Homme	Chronique (moyenne =16 ans)	44 ppm (calculé à partir de la moyenne des expositions cumulées)	Effets sur le SNC : Modification de la fonction nerveuse du nerf trijumeau	LOAEL 16 ppm (87 mg.m ⁻³)
Rasmussen <i>et al.</i> (1993)	Homme	Chronique (moyenne = 7 ans)	40 - 60 mg/L TCA urinaire ≅ 20 ppm**	SNC : incoordination motrice	LOAEL 7 ppm (38 mg.m ⁻³)
Vandervort and Pelakoff (1973)	Homme	Chronique (8 ans)	32 ppm	SNC : somnolence, fatigue, irritation oculaire	LOAEL 11 ppm (60 mg.m ⁻³)
Okawa and Bodner (1973)	Homme	Subchronique <i>Pas de temps d'exposition précisé</i>	71 mg/L TCA urinaire en moyenne ≅ 20 - 30 ppm**	SNC : nausée, maux de tête, fatigue, ...)	LOAEL 7-11 ppm (38 - 60 mg.m ⁻³)
Kjellstrand <i>et al.</i> (1983)	Souris	30 jours	0, 37, 75, 150 et 300 ppm	modification du ratio poids du foie / poids du corps	LOAEL-HEC* = 12 ppm (65 mg.m ⁻³) BMD10-HEC (f) = 5 ppm (27 mg.m ⁻³) BMD10-HEC (m) = 9,11 ppm (50 mg.m ⁻³)
Maltoni <i>et al.</i> (1986)	Rat	Chronique (104 semaines)	0, 100, 300, 600 ppm	Rein : mégalonucléocytose	NOAEL-PK adj = 21 ppm (115 mg.m ⁻³)
Arito <i>et al.</i> (1994)	Rat	Subchronique (6 semaines)	0, 50, 100, 600 ppm	SNC : changements de l'électroencéphalogramme (rythme cardiaque)	LOAEL HEC = 9 ppm (50 mg.m ⁻³) BMD10 HEC = 5 ppm (27 mg.m ⁻³) (wakefulness)
Kumar <i>et al.</i> (2000)	Rat	Subchronique (12 semaines et 24 semaines)	0 - 376 ppm	Modifications de : testostérone, cholestérol testiculaire, 17β-hydroxystéroïde déshydrogénase, glucose 6-P-déshydrogénase, sperme (nombre et motilité)	LOAEL 41 ppm (224 mg.m ⁻³)

* les concentrations équivalentes humaines ont été calculées à partir de la méthode proposée par l'US EPA pour un gaz de catégorie 3 (effets extra-thoraciques) : NOAEL [HEC] (mg.m⁻³) = NOAEL [ADJ] (mg.m⁻³) x [(H_{b/g}) A / (H_{b/g}) H], où H_{b/g} est le coefficient de partition sang :air pour l'animal (A) et pour l'homme (H). La valeur de 1 a été utilisée comme ratio des coefficients de partition car (H_{b/g}) A > (H_{b/g}) H. (H_{b/g}) A = 14 à 18 selon les sources. (H_{b/g}) H = 9 à 13 selon les sources également.

** le TCA urinaire a été extrapolé à des concentrations atmosphériques en utilisant l'hypothèse que 50 mg.L⁻¹ est équivalent à 20 ppm.

NOAEL : c'est la dose la plus élevée n'entraînant pas d'effet néfaste chez les animaux dans l'expérimentation (d'un point de vue statistiquement significatif) ; LOAEL : c'est la dose la plus faible qui entraîne un effet néfaste chez les animaux dans l'expérimentation (d'un point de vue statistiquement significatif) ; BMD10 : c'est la benchmark dose, limite inférieure de l'intervalle de confiance de la dose à 95 % correspondant à une réponse dans l'expérimentation animale de 10 %.

4.2.2 Effets reprotoxiques

Effets sur la fertilité

Chez l'Homme, les études concernant l'exposition professionnelle au trichloroéthylène n'ont pas rapporté d'effets sur la reproduction masculine [EPA, 2001].

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

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

Les études relativement complètes de Kumar *et al.* [Kumar *et al.* 2000, cité dans NRC 2006] ont montré, chez des rats mâles Wistar exposés par inhalation à 376 ppm (2 054 mg.m⁻³) de TCE 4 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 12 ou 24 semaines, une diminution significative du nombre et de la motilité des spermatozoïdes, ainsi que de l'activité spécifique de certaines enzymes stéroïdes (déshydrogénases), accompagnée d'une diminution de la testostérone du sperme. La fertilité de ces mâles a été diminuée lorsque des essais d'accouplement ont été réalisés avec des femelles non traitées. Des investigations complémentaires ont montré que la concentration en cholestérol était plus élevée dans les testicules de rats traités au TCE que chez les témoins. Ceci a conduit les auteurs à poser l'hypothèse que le TCE agit sur la biosynthèse de la testostérone au niveau testiculaire. D'un point de vue histologique, des investigations complémentaires ont permis de mettre en évidence une altération des spermatogonies et des spermatides, des tubules séminifères et des cellules de Leydig. La réversibilité des effets n'a pas été étudiée.

Une étude chez la souris exposée à 1 000 ppm pendant 1 à 6 semaines n'a cependant pas mis en évidence d'effets sur les testicules ni sur le sperme [Xu *et al.* 2004 cité dans NRC 2006]. Mais la fertilisation *in vivo* de ces mâles exposés au TCE avec des femelles non exposées a résulté en une diminution significative du pourcentage d'ovocytes fertilisés après 2 et 4 semaines. Par ailleurs, un essai *in vitro* de liaison spermatozoïde-ovule a mis en évidence une diminution du nombre de spermatozoïdes par ovocytes après un traitement de 0,1 à 10 µg.L⁻¹ d'hydrate de chloral ou de trichloroéthanol. Les auteurs concluaient que les métabolites (et notamment l'hydrate de chloral) étaient responsables de la reprotoxicité du TCE.

Enfin, les travaux de Berger et Horner [2003, cité dans NRC 2006] ont montré que le TCE pouvait également présenter une toxicité pour le rat femelle, avec mise en évidence d'une diminution de la pénétration des spermatozoïdes, une diminution de la fertilisation des ovocytes et une diminution de la protéine membranaire de liaison des spermatozoïdes sur l'ovocyte chez des rats Simonson albinos femelles traitées au TCE (administration pendant 2 semaines d'eau de boisson contenant 0,45 % de TCE).

Ces effets semblent également sous la dépendance d'une activation métabolique par le cytochrome P450 2E1, mais les détails concernant le ou les métabolites responsables demeurent mal connus. L'impact réel des effets biologiques observés (anomalies morphologiques des spermatozoïdes par exemple) sur la fonction reproductrice des animaux n'est pas avéré, de même que la transposabilité de ces effets sur la fonction reproductrice humaine. Les NOAEL associés à ces effets se situent entre 200 et 500 ppm (1 093 à 2 732,5 mg.m⁻³) pour la voie respiratoire. L'effet du trichloroéthylène inhalé sur la fertilité chez l'homme n'a pas été directement étudié [NRC 2006, INERIS 2005].

Effets sur le développement

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

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

Des études épidémiologiques ont été réalisées en milieu professionnel afin de mettre en évidence un lien entre l'exposition aux solvants et les issues de grossesse. Si certaines issues de grossesse ont été associées à l'exposition professionnelle de la mère aux solvants (fentes orales, retards de croissance, malformations), il n'est pas possible de conclure quant au rôle précis du TCE.

Les issues de grossesses ont été étudiées dans plusieurs cohortes en population générale aux Etats-Unis. Des anomalies du développement (yeux et oreilles) et des morts périnatales ont été mises en évidence (OR = 14,9 et 10 respectivement) entre 1970 et 1982 au Massachusetts (Etats-Unis). La population étudiée (5000 personnes) avait été desservie par un puits contaminé (267 ppb de TCE ; 21 ppb de tétrachloroéthylène) entre 1964 et 1979. En outre, le département de Santé Publique du Massachusetts indiquait la possibilité d'une augmentation du risque de petit poids gestationnels au troisième trimestre de grossesse dans la même population (OR = 6,37 ; IC95 = 2,39 – 16,99). Les expositions au TCE via l'eau de boisson contaminée ont été associées à Camp Lejeune, en Caroline du Nord, à une diminution significative du poids de naissance des garçons, mais pas des filles. Les concentrations en TCE dans l'eau étaient de 8 à 1 400 ppb, et l'eau était également contaminée avec du dichloroéthylène (12 à 407 ppb), du tétrachloroéthylène (76 à 215 ppb) et du plomb. Dans le New Jersey, une étude a été réalisée sur plus de 80 000 naissances et environ 600 morts fœtales dans 75 villes, en utilisant des échantillons d'eau du robinet et les certificats de décès de 1985 à 1988. L'analyse de l'eau a détecté du TCE, du tétrachloroéthylène, du 1,1,1-trichloroéthane, du 1,1 et 1,2-dichloroéthylène et plusieurs autres solvants à des concentrations inférieures au ppb. Une association a été observée entre l'exposition au TCE et un petit poids de naissance à terme (OR = 1,23). Aucune association pour l'âge gestationnel ou la prématurité n'a été retrouvée avec le TCE. Concernant les malformations du tube neural, une légère association a été retrouvée lorsque le TCE était présent en concentration supérieure à 10 ppb dans l'eau (OR = 2,53 ; IC90 % = 0,91 – 6,37). De même une association a été retrouvée entre les fentes orales et les concentrations en TCE supérieures à 5 ppb (OR = 2,24 ; IC90 % = 1,16 – 4,20). Aucune association n'a cependant été mise en évidence avec les malformations cardiaques. A Tucson, en Arizona, une association positive a été mise en évidence entre l'exposition au TCE par l'eau de boisson et les très faibles poids de naissance (OR = 3,3 ; IC95 % = 0,5 – 20,6), mais les expositions au TCE n'ont pas été caractérisées (données qualitative exposés/ non exposés par rapport à la mise en évidence d'eau contaminée par 5 à $107 \mu\text{g.L}^{-1}$ de TCE entre 1978 et 1981 sur une population de 1 099 individus). Enfin, une étude réalisée chez des individus de Endicott, New York, résidant sur un site pollué aux vapeurs de composés organiques volatils, et notamment au TCE (concentration dans l'air intérieur de $0,18$ à $140 \mu\text{g.m}^{-3}$ et dans les sols jusqu'à $10\,000 \mu\text{g.m}^{-3}$), a montré une augmentation de l'incidence des petits poids de naissance chez les résidents exposés au TCE (SIR = 2,38 ; IC95 % = 1,10 – 4,27).

Le risque d'anomalies cardiaques était par ailleurs plus élevé au niveau du site pollué (RR = 1,99 ; IC95 % = 1,27 – 3,12).

Finalement, les constats épidémiologiques sur les malformations (notamment cardiaques) et les retards de croissance intra-utérins réalisés chez l'Homme exposé au TCE principalement via l'eau de boisson concordent avec les études animales précitées et sont confortés par des études mécanistes et une relative concordance dans le type de malformations. Toutefois, à ce jour, aucune conclusion définitive n'est avancée chez l'Homme et il n'est pas possible d'extraire de ces études une relation dose-réponse ni de LOAEL bien identifiés pour l'évaluation du risque du TCE, d'autant que les populations sont souvent exposées à plusieurs substances toxiques (solvants halogénés, métaux...) [NRC 2006]. La communauté scientifique recommande de poursuivre les recherches en ce sens et de conduire des études afin de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents de la toxicité du TCE.

4.2.3 Effets cancérogènes

4.2.3.1 Génotoxicité

Le TCE a été classé CMR « Muta. Cat. 3. R 68 »¹⁰ par la Commission Européenne en 2001. Il semble que le TCE est mutagène *in vitro* (test d'Ames et test sur lymphomes de souris *in vitro* positifs) mais cette caractéristique est équivoque *in vivo* (Tableau V).

¹⁰ Mutagène de catégorie 3 : substance préoccupante pour l'homme en raison d'effets mutagènes possibles. Phrase de risque R68 : « possibilité d'effets irréversibles ».

Tableau V : Synthèse des résultats de génotoxicité *in vivo* [tiré de ATSDR, 1997a]

Espèce	Type d'essai	Résultats	Référence (citées dans [ATSDR, 1997a])
<i>Drosophila melanogaster</i>	Aberrations chromosomiques	-	Beliles <i>et al.</i> 1980
Homme (exposition professionnelle)	Aberrations chromosomiques	+	Rasmussen <i>et al.</i> 1988
Homme (exposition professionnelle)	Non dysjonction du chromosome Y dans le sperme	-	Rasmussen <i>et al.</i> 1988
Homme (exposition professionnelle)	Echange de chromatides sœurs	(+)	Gu <i>et al.</i> 1981
Homme (exposition professionnelle)	Echange de chromatides sœurs	+	Seiji <i>et al.</i> 1990
Homme (exposition professionnelle)	Echange de chromatides sœurs	-	Seiji <i>et al.</i> 1990
Homme (exposition professionnelle)	Echange de chromatides sœurs	-	Nagaya <i>et al.</i> 1989
Souris	Mutations géniques	(+)	Fahrig 1977
Souris	Dominance létale	-	Slacik-Erben <i>et al.</i> 1980
Souris	Micronoyau	+/-	Duprat and Gradiski 1980
Souris	Micronoyau	-	Allen <i>et al.</i> 1994
Souris	Micronoyau	-	Kligerman <i>et al.</i> 1994
Souris	Aberrations chromosomiques	-	Kligerman <i>et al.</i> 1994
Souris	Echange de chromatides sœurs	-	Kligerman <i>et al.</i> 1994
Souris	Ponts ADN-protéines	-	Keller and Heck 1988
Souris	Dommmages à l'ADN (cassure simple brin)	+	Walles 1986
Souris	Dommmages à l'ADN (cassure simple brin)	+	Nelson and Bull 1988
Souris	Synthèse non programmée de l'ADN	-	Mirsalis <i>et al.</i> 1989
Souris	Synthèse non programmée de l'ADN	-	Doolittle <i>et al.</i> 1987
Rat	Micronoyau	+	Kligerman <i>et al.</i> 1994
Rat	Aberrations chromosomiques	-	Kligerman <i>et al.</i> 1994
Rat	Echange de chromatides sœurs	-	Kligerman <i>et al.</i> 1994
Rat	Dommmages à l'ADN (cassure simple brin)	(+)	Nelson and Bull 1988
Rat	Dommmages à l'ADN (cassure simple brin)	-	Parchman and Magee 1982
Rat	Dommmages à l'ADN (cassure simple brin)	+	Nelson and Bull 1988
Rat	Dommmages à l'ADN (cassure simple brin)	+	McLaren <i>et al.</i> 1994
Rat	Synthèse non programmée de l'ADN	-	Mirsalis <i>et al.</i> 1989

Les mécanismes de la cancérogenèse et de la génotoxicité ne sont pas bien connus. Il semble que les métabolites du TCE soient génotoxiques. Plus récemment, une association statistiquement significative a été notée entre l'exposition de travailleurs au TCE et la fréquence de mutations du

gène suppresseur de tumeurs VHL (von Hippel-Landau), elles-mêmes associées à un excès de risque de carcinome rénal [NTP 2005 ; OMS 2005].

4.2.3.2 Cancérogenèse

Le TCE a été classé CMR « Carc. Cat. 2. R45 »¹¹ par la Commission Européenne en 2001, et dans le groupe 2A (cancérogène probable) par le CIRC en 1995 [CIRC, 1995]. Le TCE a été classé sur la base de trois études de cohortes réalisées en Europe du Nord et aux Etats-Unis, qui ont montré des excès de risque de cancers du foie et des voies biliaires de cancers rénaux, et de lymphomes non hodgkiniens. Deux de ces études, conduites en Suède et en Finlande, regroupaient des individus pour lesquels les niveaux de TCA ont été mesurés dans les urines. La troisième étude, conduite aux Etats-Unis, regroupait des travailleurs exposés au TCE lors de la maintenance des avions. Des co-expositions avec d'autres solvants étaient possibles. Un excès de risque pour les cancers du col de l'utérus a été observé dans deux des études [CIRC 1995]. Ces études n'ont pu cependant établir clairement de lien de cause à effet entre l'exposition respiratoire de TCE et les cancers [INERIS 2005]. Le CIRC précisait que le niveau de preuve était limité chez l'Homme.

L'ensemble des cohortes rétrospectives réalisées sur le TCE ont des limites méthodologiques liées d'une part à l'absence de quantification des expositions de TCE pour certaines d'entre elles, d'autre part aux co-expositions éventuelles et non prises en compte dans les études en milieu professionnel ou au faible nombre de sujets étudiés. En outre, l'interprétation des études peut parfois être rendue difficile par l'existence, dans l'environnement, d'autres substances générant dans l'organisme les mêmes métabolites que le TCE ou directement de métabolites (par exemple, le TCA et l'acide dichloroacétique sont des produits générés par la chloration des eaux potables, le tétrachloroéthylène se transforme dans l'organisme en TCA...) ; or on sait que la toxicité du TCE est engendrée par ses métabolites. Ce phénomène peut expliquer que les résultats des études sur le TCE soient équivoques [ATSDR, 1997a].

Les résultats de la cohorte finlandaise, dans laquelle 2 050 hommes et 1 924 femmes ont été exposés au TCE et à d'autres solvants dans le cadre de leur travail [Antilla *et al.* 1995, cité dans US EPA 2001], ont montré une augmentation statistiquement significative des lymphomes non Hodgkiniens, des cancers du col de l'utérus avec un risque significativement plus élevé chez les individus ayant les plus fortes concentrations de TCA urinaire (SIR=4,4 ; IC95 % = 1,4 – 10,1), et pour les travailleurs exposés plus de 20 ans, une augmentation des cancers hépatiques (RR = 6,1, IC95 % = 2,8 – 17,7). Les cancers du rein n'étaient pas significativement augmentés. Toutefois, la durée d'exposition précise n'était pas connue et les travailleurs ont été exposés à d'autres solvants (bien que les estimations aient été ajustées aux concentrations de TCA urinaire).

Les résultats de la cohorte suédoise, dans laquelle 1 421 hommes et 249 femmes (travailleurs) étaient exposés au TCE [Axelson *et al.* 1994, cité dans INERIS 2005], ont montré que la mortalité et la morbidité par cancer n'étaient significativement pas plus élevées chez ces individus exposés qu'au sein de la population générale. La majorité des travailleurs avaient des niveaux de TCA urinaires inférieurs à 50 mg.L⁻¹, ce qui correspondait, selon les auteurs, à une exposition d'environ 20 ppm.

Les résultats de la cohorte réalisée sur 14 457 travailleurs de la maintenance de l'aviation américaine exposés à de multiples solvants dont le TCE ont montré une augmentation non significative de la mortalité par cancer du foie, cancer du rein et des lymphomes non-Hodgkiniens : une augmentation statistiquement significative a été observée pour les myélomes multiples (SMR = 236, IC95 % = 87-514) et les lymphomes non-Hodgkiniens (SMR = 212, IC95 % = 102-390) chez

¹¹ Cancérogène de catégorie 2 : substance devant être assimilée à une substance cancérogène pour l'homme. Phrase de risque R45 : « peut provoquer le cancer ».

les femmes blanches ; et pour les cancers du canal biliaire et du foie chez les hommes blancs morts après 1980 (SMR = 358, IC95 % = 116-836). Les expositions étaient considérées selon des index (fonction de la catégorie professionnelle) et n'ont donc pas permis d'avoir une approche quantitative. Lorsque seuls les individus exposés au TCE ont été examinés (6 929 personnes), aucune association significative n'a été retrouvée entre les excès de risque de cancers et les mesures de TCE [Spirtas *et al.* 1991, cité dans ATSDR, 1997a].

D'autres études ont été réalisées : les résultats d'une étude réalisée sur une population de femmes dans le New Jersey, exposées au TCE via l'eau de boisson, ont montré que les incidences des leucémies (RR=1,4 ; IC 95 %=1,1–1,9 ; N=56) et des lymphomes non-Hodgkiniens (RR=1,4 ; IC 95 %=1,1–1,7 ; N=87) étaient augmentées de manière significative. La moyenne des concentrations de TCE dans l'eau était de 23 µg.L⁻¹ et la concentration maximale de 67 µg.L⁻¹. Enfin, les résultats d'une étude de cohorte allemande réalisée chez les travailleurs de fabrication de cartons exposés au TCE ont montré un excès de cancers du rein (7/169, SIR=13,53 basé sur l'incidence de fond de l'Allemagne de l'est) [Henschler *et al.* 1995, cité dans US EPA 2001]. En l'absence de mesures d'exposition, la valeur moyenne d'exposition (VME) allemande de 270 mg.m⁻³ a été utilisée comme moyenne des concentrations atmosphériques de TCE auxquelles les travailleurs ont été exposés, et convertie en dose journalière vie entière à 1,98 mg.kg⁻¹.j⁻¹ (270 mg.m⁻³ × 8 h/24 h × 5 j/7 j × 15,2 ans/70 ans × 0,5 (absorption pulmonaire) × 20 m⁻³/j / 70 kg).

En conclusion, les études humaines ne permettent pas de mettre en évidence de manière claire le lien causal entre l'exposition au TCE et la survenue de multiples cancers chez l'Homme.

Chez l'animal, des expositions au TCE ont été responsables de l'augmentation de l'incidence des carcinomes et adénomes hépatocellulaires du foie chez les souris Swiss mâles et B6C3F1 des deux sexes, exposées par voie respiratoire à 600 ppm (3279 mg.m⁻³) de TCE pendant 78 semaines. Les tumeurs pulmonaires ont également été augmentées chez les souris B6C3F1 femelles et Swiss mâles à 600 ppm, mais pas parmi les mâles B6C3F1. Toutefois, ces résultats sont à interpréter prudemment car l'incidence des tumeurs était diminuée pour la plus faible dose testée (100 ppm). D'autres études ont mis en évidence une augmentation significative des adénocarcinomes pulmonaires chez les souris femelles ICR exposées à 150 ou 400 ppm (819 ou 2 186 mg.m⁻³) pendant 104 semaines.

Chez le rat Sprague-Dawley mâle, les expositions respiratoires à 600 ppm de TCE pendant 104 semaines ont conduit à une augmentation dose-dépendante des tumeurs des cellules interstitielles des testicules (cellules de Leydig) et une augmentation marginale des tumeurs rénales, la transposabilité de ces dernières à d'autres espèces étant sujette à questions. (adénocarcinomes des tubules rénaux). Enfin, des souris, des rats et des hamsters ont été exposés à 100 et 500 ppm (546 et 2 732 mg.m⁻³) de TCE pendant 18 mois ; la seule augmentation significative a été observée pour l'incidence des lymphomes malins chez les souris femelles [ATSDR, 1997a]. Les résultats des études expérimentales sont présentés dans le Tableau VI.

Le CIRC a conclu que les preuves de cancérogénicité chez l'animal étaient suffisantes. Il y a cependant de nombreuses limites à l'interprétation de ces données : la réponse des animaux est différente selon les sexes (sans qu'un sexe soit toujours identifié comme plus sensible dans l'ensemble des études), et selon les espèces pour les tumeurs hépatiques et pulmonaires (chez la souris mais pas chez le rat). Les études mécanistes font penser que l'Homme serait moins sensible à l'action du TCE concernant les tumeurs hépatiques et rénales (mécanismes assez spécifiques d'espèces). Néanmoins, on ne peut pas écarter les résultats des lymphomes malins et des tumeurs testiculaires pour l'évaluation des risques sanitaires chez l'Homme.

Tableau VI : Résultats des études de cancérogenèse animales par inhalation pour le TCE [tiré de OMS, 2000]

Espèce et souche	Protocole (expositions en mg.m ⁻³)	Incidences tumorales	Références
Souris B6C3F1 (2 sexes)	0 – 540 – 1620 – 3240 7h/j, 5j/sem. – 78 semaines Observations vie entière Pureté du TCE 99,9 % sans époxyde	Adénomes pulmonaires femelles : 4/90, 6/90, 10/90, 15/90 Hépatomes femelles : 3/90, 4/90, 4/90, 9/90 et mâles : 14/90, 19/90, 27/90, 21/90	Maltoni <i>et al.</i> 1988, cité dans OMS 2000
Souris Swiss (2 sexes)	0 – 540 – 1620 – 3240 7h/j, 5j/sem. – 78 semaines Observations vie entière Pureté du TCE 99,9 % sans époxyde	Adénomes et carcinomes pulmonaires mâles : 10/90, 11/90, 23/90, 27/90 Hépatomes mâles : 4/90, 2/90, 8/90, 13/90	Maltoni <i>et al.</i> 1988, cité dans OMS 2000
Souris NMRI (2 sexes)	0 – 540 – 2700 7h/j, 5j/sem. – 78 semaines Observations jusqu'à la semaine 130 TCE purifié sans époxyde	Lymphomes femelles : 9/29, 18/28, 17/30	Henschler <i>et al.</i> 1980, cite dans OMS 2000
Souris ICR (femelles)	0 – 270 – 810 – 2430 (0 – 50 – 150 – 450 ppm) 7h/j, 5j/sem – 104 semaines Observations jusqu'à semaine 107 TCE pureté 99,8 % (présence de benzène et d'épichlorhydrine)	Adénocarcinomes pulmonaires : 1/49, 3/50, 8/50, 7/46	Fukuda <i>et al.</i> 1983, cité dans OMS 2000
Hamster Syrian (2 sexes)	0 – 540 – 2700 7h/j, 5j/sem. – 78 semaines Observations jusqu'à la semaine 130 TCE purifié sans époxyde	Pas d'augmentation d'incidence de tumeurs	Henschler <i>et al.</i> 1980, cite dans OMS 2000
Hamster Syrian (2 sexes)	0 – 540 – 2700 6h/j, 5j/sem. – 78 semaines Observations jusqu'à semaine 130 TCE purifié sans époxyde	Pas d'augmentation d'incidence de tumeurs	idem
Rats Wistar (2 sexes)	0 – 540 – 2700 6h/j, 5j/sem. – 78 semaines Observations jusqu'à semaine 156 TCE purifié sans époxyde	Pas d'augmentation d'incidence de tumeurs	Henschler <i>et al.</i> 1980, cite dans OMS 2000
Rats Spargue-Dawley (2 sexes)	0 – 270 – 810 – 2430 (0 – 50 – 150 – 450 ppm) 7h/j, 5j/sem – 104 semaines Observations jusqu'à semaine 107 TCE pureté 99,8 % (présence de benzène et d'épichlorhydrine)	Pas d'augmentation d'incidence de tumeurs	Fukuda <i>et al.</i> 1983, cité dans OMS 2000
Rats Spargue-Dawley (2 sexes)	0 – 540 – 1640 – 3280 (0 – 100 – 300 – 600 ppm) 7h/j, 5j/sem – 104 semaines Observations jusqu'à semaine 107 TCE pureté 99,8 % (présence de benzène et d'épichlorhydrine)	Adénocarcinomes rénaux mâles seulement à la dose la plus forte : 4/130 versus 1/130 Chez les témoins) Tumeurs des cellules de Leydig : 1/135, 16/130, 30/130, 31/130	Maltoni <i>et al.</i> 1986, cité dans OMS 2000

4.3 Mécanisme d'action

Le métabolisme du TCE joue sans doute un rôle très important dans son mécanisme d'action toxique. La complexité de ce métabolisme complique l'identification de métabolites auxquels on pourrait attribuer la toxicité du TCE [Santé Canada 2005]. Actuellement, seules des hypothèses sur le mécanisme d'action du TCE conduisant au cancer sont disponibles dans la littérature et sont précisées ci-dessous. Le lecteur pourra se reporter au document de l'US EPA « *Trichloroethylene. Health Risk Assessment: Synthesis and characterization. 2001* » qui regroupe l'ensemble des hypothèses formulées sur les mécanismes d'action du TCE.

Pour les cancers hépatiques

Il semble que l'induction des carcinomes et adénomes hépatocellulaires chez la souris soit liée à la métabolisation du TCE. C'est le TCA qui induirait une prolifération des peroxyosomes hépatiques (les hépatocytes de souris, *in vitro*, métabolisent le TCE en TCA de 40 à 120 fois plus que le rat ou l'Homme). De ce point de vue, le métabolisme humain serait plus proche de celui du rat, chez qui le TCE n'est pas associé à une augmentation de tumeurs hépatiques [ATSDR, 1997]. En outre, la transposabilité du mécanisme de prolifération des peroxyosomes à l'Homme est sujette à discussion. Actuellement, ce mécanisme est plutôt jugé comme non transposable. Toutefois, les recherches récentes indiqueraient que les tumeurs hépatiques chez l'animal sont produites par différents mécanismes d'action. L'une des hypothèses actuelles, en plus de la prolifération des peroxyosomes, est que le TCA et le DCA modifieraient les systèmes de communication cellulaire qui contrôlent le taux de division cellulaire [Bull 2000, cité dans US EPA 2001].

Pour les tumeurs pulmonaires

L'induction des tumeurs pulmonaires chez la souris serait liée à la présence des cellules de Clara¹² qui métabolisent rapidement, *via* les CYP450 2E1, le TCE en hydrate de chloral, conduisant à une accumulation pulmonaire de ce métabolite qui produit à terme des altérations cellulaires et une prolifération compensatrice. Mais d'autres mécanismes d'action pourraient intervenir, d'autant que l'hydrate de chloral est un composé mutagène et clastogène à fortes doses. Chez le rat, les cellules de Clara sont capables de métaboliser l'hydrate de chloral en trichloroéthanol. Chez l'Homme, la capacité du poumon à transformer le TCE en hydrate de chloral serait négligeable et par suite, le mécanisme d'action cancérigène pulmonaire mis en évidence chez la souris serait donc spécifique de la souris.

Pour les tumeurs rénales

Les tumeurs rénales observées chez le rat mâle seraient liées à une cytotoxicité et une régénération cellulaire persistantes. La conjugaison au glutathion et l'implication de la *bêta*-lyase au niveau des tubules rénaux conduirait à la formation de métabolites réactifs néphrotoxiques et mutagènes, notamment la dichlorovinylcystéine (DCVC) et le dichlorovinylglutathion (DCVG). En effet, ces métabolites sont capables d'induire des mutations, avec un potentiel plus important pour la DCVC [US EPA 2001]. Des études ont montré que le TCE induisait des mutations au niveau du gène suppresseur de tumeur VHL (*Von Hippel-Lindau*) dans les cellules des carcinomes rénaux chez des patients atteints de cancer.

Un second mécanisme impliquerait une augmentation de la sécrétion d'acide formique conduisant à une perturbation du mécanisme de détoxification par la méthionine. Le mode d'action cancérigène conduisant à l'apparition de tumeurs rénales chez le rat est moins bien établi et la question de sa transposabilité à l'Homme reste ouverte.

En conclusion, le mode d'action cancérigène du TCE peut être attribué à de nombreux mécanismes, impliquant des phénomènes non génotoxiques (cytotoxicité, prolifération des peroxyosomes, altération de la transmission des signaux cellulaires) et génotoxiques (hydrate de chloral et DCVC).

L'ambiguïté concernant le rôle des métabolites actifs et les différents mécanismes d'action doivent conduire à une grande prudence lors de la transposition des données de l'animal à l'Homme (différences de sensibilité, différences quantitatives dans la cinétique, entre les espèces et en fonction des niveaux d'exposition). En l'état actuel des connaissances, les différentes hypothèses posées ne permettent pas d'identifier de manière précise les événements clés responsables de l'apparition de cancers à différents sites (poumons, foie, reins...). Cependant, les résultats

¹² Cellules de l'épithélium bronchiolaire intervenant dans les processus de détoxification au niveau du poumon, la régénération de l'épithélium bronchiolaire et le transport des ions.

épidémiologiques, mécanistes, pharmacocinétiques et histopathologiques convergents, mais également l'existence de localisations tumorales pour lesquelles aucune hypothèse n'est proposée (testicule chez le rat mâle, lymphome malin chez la souris) justifient une attitude prudente de transposabilité par défaut [NTP, 2005].

A partir de ces éléments, le groupe de travail conclut que l'apparition de cancers, mise en évidence chez l'animal, peut également se produire chez l'homme.

4.4 Populations sensibles

Le métabolisme du TCE étant largement impliqué dans ses mécanismes d'action toxique, tous les polymorphismes enzymatiques connus, et notamment ceux concernant les enzymes CYP2E1 et Glutathione S-transferase GST sont susceptibles de modifier la sensibilité individuelle à cette substance, même s'il est actuellement impossible de quantifier avec précision l'amplitude de cette modification et le nombre de personnes concernées par ces polymorphismes. On notera toutefois que dans sa construction d'une VTR pour la voie orale, l'EPA proposait un facteur d'incertitude intra-espèce de 50, constitué d'un facteur 15-20 pour la composante toxicocinétique en raison de ce possible effet des polymorphismes et du « classique » facteur $10^{1/2}$ pour la composante toxicodynamique [NRC 2006]. En effet, dans l'exemple du polymorphisme de la GST, il semblerait que certains sous-groupes de population aient un risque de cancer du rein quatre fois plus élevé que d'autres [Cal EPA 1999, US EPA 2001]. Concernant le polymorphisme du CYP450 2E1, l'US EPA indique que généralement, l'activité de ce cytochrome peut varier de 50 fois chez l'homme, selon les individus [US EPA 2001].

Selon l'ATSDR (1997), les personnes consommant de l'alcool ou recevant un traitement antabuse pourraient être plus sensibles aux effets neurologiques du TCE en raison d'une moindre dégradation enzymatique (compétition). D'une manière générale, les insuffisants hépatiques et/ou rénaux seraient une population plus sensible par diminution du métabolisme du TCE et/ou diminution de l'élimination de ses métabolites toxiques, que ces troubles soient génétiques, environnementaux (alcool, médicaments, autres toxiques, etc.) ou secondaires à une pathologie. Lors d'expositions historiques à de fortes concentrations (travailleurs, gaz anesthésique), certaines personnes ont pu présenter des troubles du rythme cardiaque, par suite les personnes ayant des antécédents de tels troubles sont considérées comme plus sensibles aux effets du TCE. La version provisoire de l'évaluation de 2001 faite par l'US EPA [US EPA 2001] cite également les diabétiques dans les populations sensibles en raison de leur susceptibilité particulière aux neuropathies, à certains cancers et d'effets propres du TCE sur le métabolisme des glucides et la signalisation cellulaire.

Enfin, des données plus limitées permettent de suspecter une sensibilité accrue pour les catégories suivantes : fumeurs (tous effets toxiques) et travailleurs longuement exposés au TCE (effets cutanés et allergiques) [ATSDR, 1997a, US-EPA 2001].

4.5 Seuil olfactif

Les seuils olfactifs ci-dessous, rapportés dans la littérature, sont tous plus élevés que les valeurs guides ou valeurs toxicologiques de référence. La gêne olfactive ne peut donc être retenue comme effet critique pour ce composé.

- 115 mg.m⁻³ [OMS 2000] ;
- 20 – 30 ppm soit 109-164 mg.m⁻³ [European Union2004] ;
- 100 ppm soit 546 mg.m⁻³ [INERIS 2005].

4.6 Interaction potentielle entre le tétrachloroéthylène et le trichloroéthylène

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

Le tétrachloroéthylène et le trichloroéthylène peuvent tous deux produire des effets neurologiques et des modifications physiques et chimiques au niveau des membranes neuronales. Des expositions à chacune ces substances peuvent également être à l'origine d'effets cancérogènes ou non (par l'intermédiaire des métabolites réactifs) au niveau du foie et des reins chez l'animal. Les voies du métabolisme du trichloroéthylène et du tétrachloroéthylène sont toutes deux initiées par une époxydation faisant intervenir la voie des cytochromes p450 et dans une moindre mesure la conjugaison au glutathion. De ce fait, le métabolisme de ces 2 substances pourrait interférer l'un avec l'autre. Cependant, le trichloroéthylène est davantage métabolisé que le tétrachloroéthylène (ATSDR, 1997a, 1997b). Il est donc possible qu'une telle interaction induise un impact plus important sur les effets du trichloroéthylène que sur ceux du tétrachloroéthylène. De plus, il est possible que cette interaction requière de fortes concentrations induisant la saturation des sites catalytiques du cytochrome p450 (ATSDR, 2004). Seiji *et al.* (1989 cité dans ATSDR, 2004) ont observé que le niveau de métabolites urinaires (composés trichlorés) était plus faible chez des travailleurs exposés aux 2 composés que chez ceux exposés uniquement au trichloroéthylène. Les sujets étaient exposés à des concentrations de 9,4 ppm de trichloroéthylène et 16,6 ppm de tétrachloroéthylène (moyennes géométriques) ou à 7,7 ppm de trichloroéthylène (ATSDR, 2004). Ces résultats suggèrent que l'exposition au tétrachloroéthylène peut induire une inhibition du métabolisme du trichloroéthylène chez l'homme.

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

5 Recueil des valeurs guides et valeurs toxicologiques de référence

En accord avec la méthode établie par le groupe pour définir des valeurs guides « air intérieur », il est recherché d'une part, les VG proposées par les principaux organismes et institutions reconnus au niveau national ou supranational, et d'autre part, les VTR disponibles dans les bases de données toxicologiques.

5.1 Valeurs guides

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

- Les valeurs guides construites au sein d'organismes supranationaux tels que l'OMS (OMS 2000) et la Commission Européenne (European Commission 2005). Ces valeurs guides sont incontournables dans le cadre de la proposition de valeurs guides au niveau national. A celles-ci sont ajoutées des valeurs guides construites à l'échelle nationale et susceptibles d'utiliser des données complémentaires publiées postérieurement à l'expertise des organismes supranationaux.

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

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

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

Il n'existe qu'une seule valeur guide supranationale pour des expositions respiratoires chroniques. Celle-ci a été proposée par l'OMS en 2000 sous la forme de trois concentrations calculées à partir d'un excès de risque unitaire ERU de $4,3 \cdot 10^{-7} (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$, pour une durée d'exposition vie entière et en vue de protéger la population des effets cancérigènes du TCE [OMS, 2000]. Les caractéristiques principales de cette valeur guide sont données dans le Tableau VII. Elle est fondée sur deux études expérimentales animales qui sont apparues être les plus solides selon l'OMS :

- 130 rats Sprague Dawley des deux sexes ont été exposés par inhalation à 0 – 270 – 810 et 2 430 $\text{mg} \cdot \text{m}^{-3}$ de TCE d'une pureté de 99,8 %, contenant 0,2 % d'un mélange de benzène et d'épichlorhydrine, pendant 104 semaines, 7 heures par jour et 5 jours par semaine. Les observations ont été conduites jusqu'à la 107^{ème} semaine. Des adénocarcinomes des tubules rénaux ont été mis en évidence, associés préalablement à des lésions nucléaires des cellules épithéliales des tubules (karyomégalies), uniquement chez les mâles, et à la dose la plus forte : l'incidence était de 4/130 pour 1/130 chez les témoins. Des tumeurs des cellules de Leydig ont également été mises en évidence avec une relation dose-réponse (incidence de 1/135 (0,7 %) chez les témoins, 16/130 (12 %) à la dose de 270 $\text{mg} \cdot \text{m}^{-3}$, 30/130 (23 %) à la dose de 810 $\text{mg} \cdot \text{m}^{-3}$ et 31/130 (24 %) à la dose de 2 430 $\text{mg} \cdot \text{m}^{-3}$) [Maltoni *et al.* 1986, 1988, cité dans OMS 2000] ;

- 90 souris B6C3F1 et Swiss des deux sexes ont été exposées par inhalation à 0 – 540 – 1620 et 3 240 mg.m⁻³ de TCE d'une pureté de 99,9 % (sans époxyde), pendant 78 semaines, 7 heures par jour et 5 jours par semaine. Les observations ont été conduites jusqu'à la mort des animaux (vie entière). Des adénomes pulmonaires ont été mis en évidence uniquement chez les femelles B6C3F1 et des adénomes et carcinomes chez les mâles Swiss, avec une relation dose-réponse (4/90 chez les témoins, *versus* 6/90, 10/90 et 15/90 pour les femelles ; 10/90 chez les témoins, *versus* 11/90, 23/90 et 27/90 pour les mâles). Des hépatomes ont été mis en évidence chez les mâles et les femelles B6C3F1 et chez les mâles Swiss (B6C3F1 : 14/90 pour les témoins mâles, *versus* 19/90, 27/90 et 21/90 pour les exposés ; 3/90 pour les témoins femelles, *versus* 4/90, 4/90 et 9/90 pour les exposées ; Swiss : 4/90 *versus* 2/90, 8/90 et 13/90) [Maltoni *et al.* 1988, cité dans OMS 2000].

Pour proposer cette VG, l'OMS a estimé plusieurs ERU à partir d'une modélisation « LMS » (utilisation du modèle « Linearized Multistage ») des données de cancérogenèse du rat et de la souris, en utilisant le type de tumeurs le plus sensible et pour lequel une augmentation de l'incidence a été observée chez les individus exposés par rapport aux témoins : pour l'augmentation de l'incidence des adénomes et carcinomes pulmonaires chez les souris Swiss, l'ERU obtenu était de $9,3 \cdot 10^{-7}$; pour l'augmentation de l'incidence des tumeurs des cellules de Leydig chez les rats Sprague-Dawley, l'ERU obtenu était de $4,3 \cdot 10^{-7}$. L'OMS a choisi de retenir l'ERU calculé chez le rat, fondé sur l'augmentation de l'incidence des tumeurs de cellules de Leydig chez le rat, de $4,3 \cdot 10^{-7}$, considéré pour le TCE comme une espèce plus proche de l'homme que la souris. Ce choix est conforté par les données mécanistiques exposées dans le chapitre 2.2. précisant que la capacité du poumon de l'homme à transformer le TCE en hydrate de chloral serait négligeable par rapport à la souris.

Tableau VII : Valeurs guides du trichloroéthylène pour des expositions par inhalation

Organisme	Méthode de construction	Effet critique et études sources	Modélisation	Référence	Valeur VTR
OMS (2000)	Modélisation de plusieurs sets de données expérimentales	Rat Sprague Dawley : tumeurs des cellules de Leydig Incidences : 1/135 (témoins), 16/130 (270 mg.m ⁻³), 30/130 (810 mg.m ⁻³), 31/130 (4 300 mg.m ⁻³)	LMS ERU = $4,3 \cdot 10^{-7} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$	[Maltoni <i>et al.</i> , 1986, 1988]	ERU = $4,3 \cdot 10^{-7} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ Concentrations associées à plusieurs niveaux de risque : 10^{-4} : 230 $\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$ 10^{-5} : 23 $\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$ 10^{-6} : 2,3 $\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$
		Souris Swiss mâles : adénomes et carcinomes pulmonaires Incidences : 10/90 (témoins), 11/90 (540 mg.m ⁻³), 23/90 (1 620 mg.m ⁻³) et 27/90 (3 240 mg.m ⁻³)	LMS ERU = $9,3 \cdot 10^{-7} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$	[Maltoni <i>et al.</i> , 1986, 1988]	

5.1.2 Autres valeurs guides

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

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

Organisme/Institution	Valeur guide dans l'air intérieur	Référence
Département de santé publique du Colorado Exposition chronique*	< 0,8 µg.m ⁻³ → pas d'action 0,8 – 1,6 µg.m ⁻³ → étude spécifique > 1,6 µg.m ⁻³ → diminuer les expositions	[Colorado, 2004]
Etat de New York Exposition chronique	5 µg.m⁻³ Basée sur une discussion des effets sanitaires et sur les valeurs préalables suivantes : Effets non cancérogènes : 10 µg.m ⁻³ Effets cancérogènes : 10 ⁻⁶ : 0,3 – 7,8 µg.m ⁻³ 10 ⁻⁵ : 3 – 78 µg.m ⁻³ 10 ⁻⁴ : 30 – 780 µg.m ⁻³ Application d'un facteur 2 à la valeur initiale	[New York, 2006]
Hong Kong (bureaux et lieux publics – 8h)	770 µg.m ⁻³	[Hong Kong, 2003]
Texas Exposition 8 heures	1093 µg.m ⁻³	[Texas, 2002]
RIVM	200 µg.m ⁻³	[RIVM, 2008]

* Ces valeurs sont basées sur un scénario d'exposition de 24 h/j, 350 j/an, pendant 30 ans (incluant 6 ans enfant et 24 ans adulte).

5.2 Valeurs toxicologiques de référence

5.2.1 VTR pour des expositions aiguës

Seul l'ATSDR a proposé une VTR pour des expositions aiguës de TCE, à partir d'une étude chez six volontaires humains exposés à 200 ppm pendant 5 jours, 7 heures par jour (Tableau IX). Les individus se sont plaints de fatigue et de somnolence. Les tests de dextérité et moteurs effectués étaient normaux chez 5 des 6 individus exposés, mais la moitié des individus ont indiqué devoir fournir un effort mental plus important pour effectuer les tests après l'exposition au TCE [Stewart *et al.* 1970, cité dans ATSDR, 1997a]. L'ATSDR a considéré que la concentration d'exposition était un LOAEL. Ce LOAEL a été ajusté sur une durée d'exposition continue (LOAEL_{ADJ} = 58,3 ppm). Un facteur d'incertitude de 30, correspondant à l'application d'un UF_L de 3 (utilisation d'un LOAEL plutôt que d'un NOAEL, mais effets considérés comme légers) et un UF_H de 10 (variabilité inter individuelle), a été appliqué, conduisant à un MRL aigu de 2 ppm, soit environ 11 mg.m⁻³.

Tableau IX : VTR aiguës du trichloroéthylène pour des expositions par inhalation

Organisme	Méthode de construction	Effet critique et études sources	Dose critique (BMD/ NOAEL/ LOAEL)	UF	Valeur VTR
ATSDR (1997)	LOAEL / UF	Neurotoxicité légère (fatigue) chez des volontaires exposés pendant 5 jours, 7 heures par jour Stewart <i>et al.</i> (1970)	LOAEL = 200 ppm (une seule exposition) Pas de NOAEL LOAEL adj = 200*7/24= 58,3 ppm	30 UFL = 3 UFH = 10	11 mg.m ⁻³ (2 ppm)

5.2.2 VTR pour des expositions intermédiaires

Seul l'ATSDR a proposé une VTR pour des expositions intermédiaires de TCE, à partir d'une étude de neurotoxicité chez le rat mâle (Tableau X). Des rats JCL-Wistar ont été exposés par inhalation à 0, 50, 100 et 300 ppm (0 – 273 – 546 – 1640 mg.m⁻³), pendant 6 semaines, 5 jours par semaine et 8 heures par jour (5 rats mâles par groupe de dose). Des effets sur le sommeil ont été observés à 50 et 100 ppm (273 et 546 mg.m⁻³). A 50 ppm (273 mg.m⁻³), une diminution de la vigilance a été observée pendant l'exposition. Une diminution du rythme cardiaque pendant le sommeil a été observée jusqu'à 22 heures après la fin de l'exposition à 50 ppm (273 mg.m⁻³) et une diminution de la vigilance jusqu'à 22 heures après la fin de l'exposition à 100 ppm (546 mg.m⁻³). L'ATSDR a considéré que la première dose testée était un LOAEL. Ce LOAEL a été ajusté sur une durée d'exposition continue ($\times 5j/7j \times 8h/24h$) ainsi que sur les volumes d'inhalation spécifiques au rat et à l'Homme (ratio (m³/jour)/kg pc) du rat (0,23/0,217) à l'Homme (20/70), conduisant à un LOAEL_{ADJ,HEC} de 44 ppm (50 ppm $\times 5/7 \times 8/24 \times [(0,23/0,217)/(20/70)] = 44$ ppm). Un facteur d'incertitude de 300 a été appliqué, tenant compte d'un UF_L de 10, un UF_A de 3 (car calcul d'un LOAEL pour l'Homme à partir des volumes respiratoires) et un UF_H de 10. Le MRL intermédiaire est de 0,147 ppm, arrondi à 0,1 ppm, soit 0,8 mg.m⁻³.

Tableau X : VTR intermédiaires du trichloroéthylène pour des expositions par inhalation

Organisme	Méthode de construction	Effet critique et études sources	Dose critique (BMD/ NOAEL/ LOAEL)	UF	Valeur VTR
ATSDR (1997)	LOAEL / UF	Neurotoxicité chez le rat mâle (exposition 0 – 50 – 100 et 300 ppm pendant 6 semaines, 5 jours par semaine et 8h par jour) Arito <i>et al.</i> (1994)	LOAEL = 50 ppm Pas de NOAEL LOAEL _{ADJ,HEC} = 44,2 ppm	300 UF _L = 10 UF _A = 3 UF _H = 10	0,8 mg.m ⁻³ (0,1 ppm)

5.2.3 VTR pour des expositions chroniques

5.2.3.1 VTR à seuil

L'ATSDR n'a pas construit de VTR pour des expositions chroniques, précisant que les études étaient inadéquates (pas de caractérisation des expositions, pas de quantification, peu d'effets pertinents à prendre en compte). Il existe une VTR construite pour des expositions chroniques au TCE par inhalation proposée par l'OEHHA.

L'OEHHA a proposé en 2003 un REL de 0,6 mg.m⁻³ basé sur une étude humaine de 1973 [Vandevort and Polnkoff, 1973, cité dans OEHHA 2003]. 19 travailleurs (de 40 ans en moyenne) ont été exposés à 170 à 420 mg.m⁻³ (32 – 78 ppm) de vapeurs de TCE dans une salle des machines pendant 8 ans en moyenne. Les travailleurs ont déclaré les symptômes suivants : irritations oculaires (73 %), somnolence (70 %), palpitations cardiaques (58 %), toux (58 %), faiblesse (53 %) et vertiges (52 %). Environ la moitié des 19 travailleurs exposés a également rapporté une consommation d'alcool en dehors du travail. Chez un seul travailleur, aucun effet néfaste n'a été constaté, ainsi que chez les 9 travailleurs témoins. Le trichloroéthanol et le TCA ont été mesurés dans les urines des 19 travailleurs exposés et des 9 travailleurs témoins, avant et après la journée de travail. Les valeurs de trichloroéthanol s'échelonnaient de 4 à 260 mg.L⁻¹ et ceux de TCA de 4 à 197 mg.L⁻¹. L'OEHHA a utilisé la valeur basse des concentrations mesurées dans l'atmosphère comme un LOAEL, à 170 mg.m⁻³ (soit 32 ppm). Ce LOAEL a été ajusté sur une durée d'exposition continue (LOAEL ADJ = 32 $\times 10/20 \times 5/7 = 11,4$ ppm). Un facteur d'incertitude de 100 a été appliqué pour tenir compte de la variabilité humaine (UF_H = 10) et de l'utilisation d'un LOAEL (UF_L = 10).

Tableau XI : VTR chroniques à seuil du trichloroéthylène pour des expositions par inhalation

Organisme	Méthode de construction	Effet critique et études sources	Dose critique (BMD/ NOAEL/ LOAEL)	UF	Valeur VTR
OEHHA (2003)	LOAEL / UF	Neurotoxicité (fatigue, irritation oculaire, maux de tête) chez des travailleurs exposés de manière discontinue pendant 8 ans Vandervort and Polnkoff (1973)	LOAEL = 32 ppm LOAEL ADJ = 11,4 ppm (32*10/20*5/7)	100 (UFL=10 UFH=10)	0,6 mg.m⁻³ 0,1 ppm

Le RIVM a proposé en 2001 une VTR provisoire de 0,2 mg.m⁻³, basé sur l'étude de Kjellstrand *et al.* (1983, cité dans RIVM, 2001, US EPA, 2001] chez la souris : Des souris ont été exposées par inhalation pendant 30 jours à 0 – 37 – 75 – 150 et 300 ppm (0 – 200 – 400 – 800 et 1600 mg.m⁻³). A 37 ppm, une modification du ratio entre le poids du foie et le poids corporel a été mise en évidence et a été choisie comme effet critique. Le RIVM a donc considéré qu'il n'y avait pas de NOAEL et à choisi comme LOAEL la valeur de 37 ppm, soit 200 mg.m⁻³. Un facteur d'incertitude global de 1000 à été appliqué, témoignant un faible indice de confiance pour la construction de cette VTR.

L'évaluation des risques sanitaires du trichloroéthylène par l'US EPA est en cours de mise à jour et est attendue pour fin 2009 avec une inclusion dans la base IRIS pour 2010 (contact US EPA). Il existe actuellement une valeur draft qui ne peut être utilisée. Cette RfC est de 40 µg.m⁻³.

La construction de cette valeur est basée sur les effets néfastes mis en évidence dans plusieurs études humaines où des travailleurs ont été exposés à du TCE (voir Tableau IV). Un LOAEL a été identifié de 7 à 16 ppm (38 à 86 mg.m⁻³) concernant des effets sur le système nerveux central (SNC) (incoordination motrice) [Rasmussen *et al.*, 1993; Ruitjen *et al.*, 1991; Vandervort *et al.*, 1973; Okawa and Bodner, 1973, cité dans US EPA 2001]. Concernant les effets sur la fonction endocrine, un LOAEL à 11 ppm (59 mg.m⁻³) a été identifié avec une diminution des concentrations moyennes de testostérone, de FSH, de SHBG, et une augmentation des niveau de DHEA [Chia *et al.*, 1997; Goh *et al.*, 1998, cité dans US EPA 2001]. La RfC de l'US EPA, prenant en compte l'ensemble de ces études, est principalement basée sur l'incoordination motrice mise en évidence pour les expositions les plus faibles (7 ppm, soit 38 mg.m⁻³), pour des durées subchroniques (moyenne de 7 ans d'exposition) en milieu professionnel [Rasmussen *et al.* 1993, cité dans US EPA 2001]. L'étude concernait 99 professionnels du dégraissage de métaux qui ont subi certains examens au Danemark dans la province d'Aarhus en 1984-85 (interview médicale, examens cliniques neurologiques, examen neuro-psychologique, mesures sanguines et urinaires, histoire professionnelle, type de solvants utilisés).

Un facteur d'incertitude global de 1 000 à été appliqué au LOAEL pour tenir compte de la variabilité inter-individuelle (UF_H = 10), pour l'utilisation d'une étude subchronique plutôt que chronique (UF_S = 10) et pour l'utilisation d'un LOAEL plutôt que d'un NOAEL (UF_L = 10).

5.2.3.2 VTR sans seuil pour les effets cancérogènes induits par le trichloroéthylène

Seule Santé Canada a proposé une VTR construite sur la base d'une hypothèse d'absence de seuil pour les effets cancérogènes. Il s'agit d'une concentration tumorigène qui ne permet pas de quantifier le risque.

Santé Canada propose une TC_{0,05} de 82 mg.m⁻³, basée sur l'augmentation de l'incidence des adénomes et adénocarcinomes pulmonaires chez la souris B6C3F1 [Maltoni *et al.* 1986, 1988] ainsi que les adénomes pulmonaires chez la souris ICR et les tumeurs des cellules de Leydig chez le rat Sprague-Dawley [Fukuda *et al.* 1983, Maltoni *et al.* 1986, 1988]. Santé Canada n'a pas utilisé

de facteur allométrique tenant compte des différences de surfaces corporelles entre le rongeur et l'homme, précisant que les métabolites étaient responsables de la toxicité. En utilisant le modèle linéaire multi-étapes, les estimations effectuées conduisent à des $TC_{0,05}$ de 82 mg.m^{-3} (pour les tumeurs des cellules de Leydig) à 200 mg.m^{-3} (pour les adénomes pulmonaires). La valeur la plus faible a été retenue comme VTR.

Tableau XII : VTR chroniques sans seuil du trichloroéthylène pour des expositions par inhalation

Organisme	Méthode de construction	Effet critique et études sources	Valeur VTR
Santé Canada (1992)	$TC_{0,05}$, modélisation multi-étapes Ajustement à une exposition continue pour un enfant de 5 à 11 ans $[7/24 \cdot 5/7 \cdot (0,11 \text{ m}^3/\text{j} / 0,35 \text{ kg}) / (12 \text{ m}^3/\text{j} / 27 \text{ kg})]$	Effets cancérigènes : Tumeurs interstitielles des testicules chez le rat exposés 2 ans Maltoni et al, (1986, 1988)	82 mg.m^{-3}

L'US EPA a proposé, dans son rapport de 2001 à l'état de draft, plusieurs ERU qui ne peuvent pas être utilisés. L'US EPA conclut que le TCE est très probablement cancérigène chez l'Homme, mais qu'il existe actuellement une grande incertitude dans la caractérisation quantitative du risque lié à une exposition chronique au TCE. Etant donné que plusieurs études épidémiologiques concluent à la possibilité d'un risque de cancer, pour des localisations variées (rein, foie...), l'US EPA a proposé l'estimation de plusieurs excès de risque basés sur différentes études, pour différentes localisations de cancers, chez l'animal et chez l'Homme. Compte tenu des incertitudes, l'US EPA indique que ces différents ERU ne peuvent permettre une quantification précise du risque et qu'il n'est pas possible d'utiliser une moyenne des valeurs proposée. Enfin, elle précise que l'estimation quantitative du risque devra faire l'objet de nouvelles analyses à l'issue d'études épidémiologiques futures et d'études complémentaires sur la variabilité humaine. L'US EPA propose d'utiliser la limite supérieure du risque pour l'évaluation des risques sanitaires pour assurer la protection des populations sensibles.

Les excès de risque unitaire ont été calculés sur la base de différentes études citées au chapitre 4.3.3., dont :

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

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

- **L'étude sur l'eau de boisson dans le New Jersey** dans laquelle les incidences des leucémies ($RR=1,4$; $IC \ 95 \ \% = 1,1-1,9$; $N=56$) et des lymphomes non-Hodgkiniens ($RR=1,4$; $IC \ 95 \ \% = 1,1-1,7$; $N=87$) étaient augmentées de manière significative chez les femmes. La moyenne des concentrations de TCE dans l'eau était de $23 \mu\text{g.L}^{-1}$ et la concentration maximale de $67 \mu\text{g.L}^{-1}$. A partir de ces éléments, l'US EPA a estimé un excès de risque unitaire dans l'eau de boisson (DWUR) de $1.10^{-5} (\mu\text{g.L}^{-1})^{-1}$ pour les lymphomes non-Hodgkiniens, soit un « slope factor » de $3,5.10^{-1} (\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1})^{-1}$ pour une exposition vie

entière au TCE, basé sur un adulte de 70 kg buvant 2 L d'eau par jour. A noter que les résidents étaient exposés à d'autres substances via l'eau de boisson, et donc que le risque est sans doute surestimé.

- **Enfin, une étude de cohorte allemande réalisée chez les travailleurs dans la fabrication de cartons** exposés au TCE a mis en évidence un excès de cancers du rein (7/169, SIR=13,53 basé sur l'incidence de fond de l'Allemagne de l'est) [Henschler *et al.* 1995, cité dans US EPA 2001]. En l'absence de mesures d'exposition, la VME allemande de 270 mg.m^{-3} a été utilisée comme moyenne des concentrations atmosphériques de TCE auxquelles les travailleurs ont été exposés, et convertie en dose journalière vie entière à $1,98 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ ($270 \text{ mg.m}^{-3} \times 8 \text{ h}/24 \text{ h} \times 5 \text{ j}/7 \text{ j} \times 15,2 \text{ ans}/70 \text{ ans} \times 0,5$ (absorption pulmonaire) $\times 20 \text{ m}^3/\text{j} / 70 \text{ kg}$). L'US EPA a estimé à partir de ces résultats et sur la base d'un modèle linéaire de risque additif pour le cancer du rein un « slope factor » de $1,9.10^2 (\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1})^{-1}$ ($(7/169) \times (1-1/13,53) / 1,98 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$). L'ERU par inhalation en résultant est de $5.10^{-6} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$ avec l'hypothèse d'un homme de 70 kg inhalant 20 m^3 d'air par jour.

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

A partir des éléments présentés par l'US EPA, et étant donné qu'il n'est pas possible d'utiliser une moyenne des ERU identifiés par l'US EPA [US EPA 2001], Lewandowski *et al.* (2005) ont proposé une méthode pour sélectionner l'ERU le plus approprié à l'évaluation des risques sanitaires du TCE par inhalation. La méthode est fondée sur l'analyse approfondie des études sources, animales et humaines, qui ont servi à construire les ERU (protocole approprié, rigueur, puissance statistique, caractérisation de l'exposition, prise en compte des facteurs de confusion, effets critiques...). Les auteurs ont d'abord évalué la validité interne et externe des études (adéquation du protocole et rigueur puis relations dose-réponse, évaluation quantitative). Ils ont ensuite évalué les études en fonction de l'ensemble des données disponibles pour savoir quels résultats étaient les plus plausibles (utilisation notamment des critères de Hill) [Lewandowski *et al.* 2005]. Cette analyse pertinente et transparente a conduit les auteurs à retenir l'ERU construit à partir de l'augmentation de l'incidence des tumeurs hépatiques provenant de la cohorte finlandaise. Ils ont donc choisi l'ERU de $9.10^{-7} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$.

6 Choix de la valeur guide française

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

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

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

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

Dans ce cas, le groupe de travail ne propose pas de valeur guide française ; des travaux complémentaires d'expertise et de recherche sont nécessaires.

6.1 Avis sur les différentes VG et VTR du TCE

6.1.1 Considérations préalables

L'ensemble des études épidémiologiques, expérimentales et mécanistes indique que des expositions au TCE sont responsables d'une neurotoxicité, d'une immunotoxicité, d'une toxicité sur le développement, d'une toxicité hépatique, rénale, d'effets endocriniens ainsi que de plusieurs formes de cancers. En outre, les effets sont similaires quelle que soit la voie d'exposition, ce qui laisse à penser que les substances toxiques, probablement les métabolites, atteignent les organes cibles après l'absorption et la distribution dans l'organisme.

6.1.1.1 Effets critiques retenus

Concernant les effets de courte durée (effets aigus, intermédiaires), l'analyse de la littérature indique que la cible principale du TCE est le système nerveux (symptômes narcotiques). Le même type d'effets neurologiques est mis en évidence pour des expositions chroniques. En revanche, pour des expositions chroniques, de multiples effets cancérogènes ont été mis en évidence chez l'homme ou chez l'animal (cancers du rein et du foie et lymphomes chez l'homme et l'animal, tumeurs pulmonaires chez la souris, cancer des cellules de Leydig chez le rat, cancer de la prostate et du col de l'utérus chez l'Homme). Le TCE a été classé par la Commission Européenne ainsi que par le CIRC en substance probablement cancérogène sur la base de nombreuses données animales et de quelques études épidémiologiques dont l'analyse n'a pu remettre en cause les critères de causalité tels qu'ils ont été définis par Hill. Toutefois, il existe une grande incertitude nécessitant de rester prudent dans l'interprétation de l'ensemble des résultats.

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

6.1.1.2 Mécanisme d'action proposé pour le TCE

En l'état des connaissances actuelles, les différentes hypothèses posées ne permettent pas d'identifier de manière précise les événements clés responsables de l'apparition de cancers à différents sites (poumons, foie, reins...). L'ambiguïté concernant le rôle des métabolites actifs et les différents mécanismes d'action conduit à une grande prudence lors de la transposition des données animales à humaines (différences de sensibilité, différences quantitatives dans la cinétique, entre les espèces et en fonction des niveaux d'exposition). Ainsi, il est préférable de considérer que le TCE peut entraîner un risque de cancers chez l'homme, bien que les mécanismes avancés chez l'animal ne puissent prédire avec beaucoup de confiance les risques chez l'homme.

En l'état actuel des connaissances et compte tenu des pratiques internationales de construction des VTR (InVS 2002, Mullot *et al.* 2006), le groupe de travail suggère de considérer la présence d'un seuil pour les effets neurologiques aigus, intermédiaires ou chroniques, et, par défaut, l'absence de seuil pour les effets cancérigènes.

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

Sur la base des données précédentes, le groupe de travail suggère de retenir les trois types de durées d'exposition (aiguë, intermédiaire et chronique) pour la proposition de VGAI.

6.1.2 Avis sur les valeurs de référence collectées

6.1.2.1 Expositions de courtes durées

Chez l'Homme, lors d'intoxications massives par le TCE, un état d'excitation suivi d'une dépression du SNC, fatigue et somnolence ont été mis en évidence. Des lésions neurologiques, notamment au niveau des nerfs optique et trijumeau, ont été rapportées à la suite d'expositions accidentelles. Des effets cardiaques pourraient également être à l'origine de la mort (fibrillation ventriculaire) lors d'expositions massives au TCE [INERIS 2005].

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

Seul l'ATSDR a proposé une VTR pour des expositions aiguës de TCE, d'environ 11 mg.m^{-3} , à partir d'une étude chez six volontaires humains exposés uniquement à 200 ppm pendant 5 jours (voir chapitre 3.2.1.). Bien que la méthode d'élaboration de la VTR retenue par l'ATSDR soit classique, bien décrite et transparente, le nombre d'individus exposés (6) et le nombre de groupes d'exposition (1 seul) sont considérés comme insuffisants pour répondre aux critères de qualité de VTR que s'est fixés le groupe de travail.

6.1.2.2 Expositions intermédiaires

Aucune valeur guide n'a été établie pour une exposition intermédiaire par inhalation au TCE.

Seul l'ATSDR a proposé une VTR pour des expositions intermédiaires de TCE, de $0,8 \text{ mg.m}^{-3}$, à partir d'une étude de neurotoxicité chez le rat mâle exposé 6 semaines et mettant en évidence des effets sur le sommeil et une diminution de la vigilance (voir chapitre 5.2.2.). La méthode d'élaboration de la VTR de l'ATSDR est correctement décrite et transparente.

6.1.2.3 Expositions chroniques

6.1.2.3.1 *Effets non cancérigènes*

Aucune valeur guide n'a été proposée pour une exposition chronique au TCE et pour les effets non cancérigènes. Toutefois, une VTR a été élaborée pour les effets non cancérigènes du TCE après

une exposition chronique (Reference Exposure Limit) de $600 \mu\text{g.m}^{-3}$ proposée par l'OEHHA en 2003.

La VTR de l'OEHHA est basée sur une étude humaine de Vandevort and Polnkoff, 1973 [cité dans OEHHA 2003]. L'analyse de l'étude source qui a permis la construction de la VTR ainsi que l'application des facteurs d'incertitude est décrite dans le Tableau XIII. L'étude a été réalisée en milieu professionnel. Le nombre de travailleurs pris en compte est de 19 individus, l'exposition a été mesurée sous forme de TCA urinaire, par rapport à une journée de travail de 8 heures (expositions individuelles). Ces mesures ont été réalisées sur 11 jours de travail et extrapolées à une exposition chronique. Par ailleurs, concernant la définition des effets recherchés, les effets retenus comme critiques sont des symptômes neurologiques légers non spécifiques et non objectivés (questionnaires aux travailleurs). Aucun NOAEL n'a été identifié dans cette étude.

Tableau XIII : Description des données utilisées par l'OEHHA pour le TCE

	VTR de l'OEHHA (2003)
Référence des études sources	Vandervort and Polnkoff, 1973
Type d'étude	Etude en milieu professionnel
Nombre d'individus	19 travailleurs (âgés de 40 ans en moyenne)
Type de population	Travailleurs masculins dans une salle des machines
Population témoin	9 travailleurs témoins
Niveaux d'exposition	Les mesures individuelles d'expositions ont été réalisées sur 11 jours puis extrapolées à l'ensemble des travailleurs. Les moyennes de concentrations chez les exposés variaient de 32 à 78 ppm soit 170 à 420 mg.m^{-3} La mesure du TCE et du TCA dans les urines a été faite avant et après la journée de travail chez les témoins et les exposés : TCE = 4 à 260 mg.L^{-1} et TCA = 4 à 197 mg.L^{-1}
Durée d'exposition	8 ans en moyenne
Effets observés et type de mesure	Déclaration de symptômes : irritations oculaires (73 %), somnolence (70 %), palpitations cardiaques (58 %), toux (58 %), faiblesse (53 %) et vertiges (52 %) Absence chez les témoins.
Interprétation des résultats	L'évaluation des expositions a été faite pendant seulement 11 jours et considérée représentative d'une exposition à long terme
Effet critique retenu	Effets neurologiques légers non objectivés (questionnaires)
Dose critique	LOAEL = 170 mg.m^{-3} (valeur basse des concentrations retrouvées) soit 32 ppm Calcul d'un LOAEL _{ADJ} de $11,4 \text{ ppm}$ ($\times 10 \text{ m}^3 / 20 \text{ m}^3 \times 5 \text{ jours} / 7 \text{ jours}$) UFH = 10 (variabilité humaine)
Facteurs d'incertitude	UFL = 10 (utilisation d'un LOAEL sans connaissance de NOAEL)

6.1.2.3.2 Effets cancérogènes

Pour les effets cancérogènes, une valeur guide sans seuil a été établie par l'OMS ainsi qu'une VTR sans seuil, par Santé Canada.

L'OMS (2000) recommande plusieurs valeurs calculées à partir d'un ERU de $4,3.10^{-7}(\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$:

- pour un excès de risque vie entière de 10^{-4} : $230 \mu\text{g.m}^{-3}$;
- pour un excès de risque vie entière de 10^{-5} : $23 \mu\text{g.m}^{-3}$;
- pour un excès de risque vie entière de 10^{-6} : $2,3 \mu\text{g.m}^{-3}$.

Le mode de construction de cette valeur est transparent, bien décrit et détaillé. L'étude animale source finalement retenue par l'OMS est une étude chez le rat, espèce considérée comme étant la plus proche de l'homme pour la sensibilité des effets du TCE. L'ERU retenu par l'OMS est donc basé sur l'augmentation de l'incidence des tumeurs de cellules de Leydig chez le rat, et correspond à une valeur de $4,3.10^{-7}(\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$. L'effet critique retenu ici ne semble pas critiquable, bien que de telles tumeurs ne soient pas exceptionnelles chez le rat non exposé, car cet effet a été constaté chez plusieurs souches, rapidement après exposition et avec des incidences spontanées beaucoup plus faibles chez les groupes non exposés [US EPA 2001]. En outre, il n'est pas démontré que ce type de cancer fait appel à un mécanisme non transposable dans l'espèce humaine, alors que la formation de tumeurs pulmonaires chez la souris apparaît être assez

spécifique de cette espèce. La concentration équivalente humaine a été calculée par correction des durées d'exposition (24 heures par jour, 7 jours sur 7) et sans recours à un modèle toxicocinétique (pas de facteur d'ajustement allométrique). Le modèle linéaire multi-étapes (LMS) a été retenu pour l'extrapolation aux faibles doses. Sur ces points, cette étude et l'interprétation de ses résultats sont conformes aux critères habituels de qualité retenus par l'OMS.

La $CT_{0,05}$ de 82 mg.m⁻³ de Santé Canada ne permet pas d'indiquer un excès de risque de cancer aux concentrations habituellement retrouvées dans l'environnement. **La valeur de Santé Canada de 82 mg.m⁻³ ne permet pas d'indiquer un ERU.**

6.2 Proposition de VGAI françaises

6.2.1 Expositions de courtes durées

L'analyse approfondie des VG et VTR a montré que seule une VTR est disponible dans la littérature pour les expositions aiguës au TCE, il s'agit de la VTR de l'ATSDR de 11 mg.m⁻³ (2 ppm). Cette VTR a été jugée insuffisante par le groupe de travail. En outre, les données existantes sont rares et ne peuvent conforter la valeur proposée. **Le groupe de travail ne propose pas de VGAI court terme.**

6.2.2 Expositions intermédiaires

L'analyse approfondie des VG et des VTR a montré que seule une VTR est disponible dans la littérature pour les expositions intermédiaires au TCE. Cette VTR répond aux critères de qualité scientifique retenus par le groupe de travail. **Ainsi, la VTR de 0,8 mg.m⁻³ (0,1 ppm) proposée par l'ATSDR pour une exposition intermédiaire est retenue comme VGAI intermédiaire française. Cette dernière sera applicable pour des expositions de plus de 2 semaines à moins de un an.**

6.2.3 Expositions chroniques

6.2.3.1 Effets non cancérigènes

L'analyse approfondie a conclu à l'absence de valeur guide et de VTR jugée de bonne qualité scientifique. La seule VTR existante de l'OEHHA est fixée à 600 µg.m⁻³. L'analyse détaillée de l'étude source et des facteurs d'incertitude appliqués a conduit à ne pas retenir cette valeur pour plusieurs raisons :

- le nombre d'individus est insuffisant,
- les effets sur la santé ne sont pas objectivés,
- aucun facteur de sécurité lié au manque de données n'a été appliqué.

Ainsi, compte tenu des éléments scientifiques disponibles et analysés, le groupe de travail ne propose pas de VGAI long terme pour les effets non cancérigènes.

6.2.3.2 Effets cancérigènes

L'analyse approfondie des VG et VTR montre qu'il existe une VG jugée de bonne qualité scientifique par le groupe de travail. Elle a été élaborée par l'OMS et a été fixée à $4,3 \cdot 10^{-7} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$. Compte tenu des éléments discutés au chapitre 6.1.2., et bien qu'elle soit uniquement fondée sur des données animales, la valeur guide de l'OMS est retenue par le groupe de travail car elle est basée sur l'effet critique cancérigène, et que le mécanisme responsable de l'apparition des tumeurs des cellules de Leydig est considéré comme étant transposable à l'homme.

La valeur est établie en s'appuyant sur la relation dose-réponse identifiée ($4,3 \cdot 10^{-7} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$). Ainsi, la probabilité supplémentaire (par rapport à un individu non exposé) qu'un individu exposé à 1 µg.m⁻³ de TCE pendant sa vie entière contracte un cancer est de $4,3 \cdot 10^{-7}$. En d'autres termes,

les concentrations d'exposition vie entière associées à différents niveaux de risque sont les suivantes :

- 2,3 $\mu\text{g.m}^{-3}$ pour un risque de 10^{-6} ;
- 23 $\mu\text{g.m}^{-3}$ pour un risque de 10^{-5} .

7 Conclusions du groupe de travail

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

Compte tenu des connaissances actuelles, le groupe de travail propose des valeurs guides pour des effets non cancérogènes associés à une exposition intermédiaire d'une part et pour des effets cancérogènes associés à une exposition chronique d'autre part.

Concernant les effets non cancérogènes associés à une exposition court-terme et long terme, le groupe de travail ne propose pas de VGAI mais signale d'existence de VTR : la VTR aiguë de 11 mg.m^{-3} fixée par l'ATSDR et la VTR chronique de $600 \text{ }\mu\text{g.m}^{-3}$ fixée par l'OEHHA.

Il n'apparaît pas nécessaire de mettre en œuvre des études complémentaires pour proposer une VGAI court terme et long terme compte tenu des publications attendues prochainement (OMS, US EPA), des niveaux d'exposition actuels et des réglementations en cours sur le TCE.

Les VGAI proposées sont respectivement de :

Pour les effets non cancérogènes :

VGAI intermédiaire : $800 \text{ }\mu\text{g.m}^{-3}$ pour une exposition de plus de deux semaines à moins de un an

Pour les effets cancérogènes :

La valeur est établie en s'appuyant sur la relation dose-réponse retenue :

$$(4,3 \cdot 10^{-7} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}).$$

Ainsi, la probabilité supplémentaire (par rapport à un individu non exposé) qu'un individu exposé à $1 \text{ }\mu\text{g.m}^{-3}$ de trichloroéthylène pendant sa vie entière contracte un cancer est de $4,3 \cdot 10^{-7}$. En d'autres termes, il est possible de déterminer les concentrations suivantes associées à des niveaux de risque en cas d'exposition « vie entière » :

$2,3 \text{ }\mu\text{g.m}^{-3}$ pour un risque de 10^{-6}

$23 \text{ }\mu\text{g.m}^{-3}$ pour un risque de 10^{-5}

8 Mise en perspective

Afin d'apporter un complément d'information utile pour la mise en perspective des valeurs guides proposées, celles-ci sont comparées avec, d'une part, les niveaux d'exposition au TCE mesurés en France et, d'autre part, les relations doses-effets identifiées dans la littérature.

Comparaisons des VGAI du TCE avec les niveaux de concentrations dans les logements français relevés lors de la campagne nationale Logements de l'OQAI (OQAI 2006)

Les concentrations dans les logements mesurées dans le cadre de la campagne de l'OQAI sur 7 jours pourraient être comparées à une VGAI court-terme, or le groupe de travail n'a pas retenu de telle VGAI en raison du manque d'informations sur les effets aigus et des limites de l'étude utilisée pour construire la VTR aiguë de l'ATSDR.

Notons que les concentrations mesurées dans le cadre de l'OQAI sur une semaine ne sont pas directement comparables aux autres VGAI proposées (24h, 15 jours à un an, supérieure à un an). Toutefois, en supposant que les sources sont relativement stables et en considérant que les logements ont été échantillonnés à différents moments de l'année et dans diverses situations, on peut mettre en regard ces données avec ces autres VGAI (Tableau XIV) :

- 1 seul logement de l'échantillon a des concentrations intérieures en TCE supérieures à la VGAI intermédiaire retenue ($800 \mu\text{g.m}^{-3}$) ;
- La concentration de $20 \mu\text{g.m}^{-3}$ de TCE (correspondant à un risque vie entière de 10^{-5}) est dépassée dans environ 2,8 % (IC = 1,7 % - 5,0 %) des logements (échantillon OQAI redressé) ;
- La concentration de $2 \mu\text{g.m}^{-3}$ de TCE (correspondant à un risque vie entière de 10^{-6}) est dépassée dans environ 17,6 % (IC = 14,3 % - 21,7 %) des logements (échantillon OQAI redressé)

Tableau XIV : Pourcentage de logements (intérieur, garage) dépassant, à l'échelle nationale, les différentes valeurs guides proposées (Source : OQAI)

Valeur guide	Intérieur	Garage
$2 \mu\text{g/m}^3$	17,6 % (14,3% - 21,7%)	10,3 % (6,3% - 18,5%)
$20 \mu\text{g/m}^3$	2,8% (1,7% - 5,0%)	4,1% (1,6% - 9,8%)
$800 \mu\text{g/m}^3$	0,1%	0% - 1,9%

Description des relations doses-effets

En s'appuyant sur les données toxicologiques décrites dans ce rapport au chapitre 2 ainsi que sur les schémas d'organisation des connaissances toxicologiques proposées par l'ATSDR [ATSDR, 1997], il est possible de décrire la relation dose-effet pour chacune des durées d'exposition à considérer puis de proposer une mise en perspective des données toxicologiques avec les concentrations mesurées au cours d'études françaises et notamment la campagne de l'OQAI.

Concernant les expositions aiguës

Des observations humaines ont mis en évidence l'absence d'effet pour des expositions de l'ordre de 250 à plus de 1 600 mg.m⁻³. Au-delà de ces concentrations, les effets considérés correspondent à une atteinte du SNC avec un état d'excitation suivi d'une dépression.

Chez l'animal, on observe une homogénéité des LOAEL et des NOAEL concernant les effets neurologiques, avec des valeurs bien plus élevées que celles retrouvées chez l'homme (de l'ordre de la centaine de g.m⁻³), suggérant une sensibilité plus importante de l'homme. La sévérité de ces effets s'accroît pour des concentrations 10 à 100 fois plus élevées. Concernant les autres effets (pulmonaires, rénaux ou hépatiques), on observe également des valeurs assez homogènes avec des LOAEL variant de 100 à 1000 mg.m⁻³.

Aucune VGAI court terme n'a été retenue par le groupe de travail. Il n'est donc pas possible de faire une mise en perspective au regard des concentrations mesurées dans le cadre de l'OQAI.

Concernant les expositions intermédiaires

Comme pour les expositions de courtes durées, les données qui ont permis de déterminer des NOAEL et LOAEL proviennent en partie des observations humaines sur le SNC en milieu professionnel. Les LOAEL sont assez homogènes avec des valeurs comprises entre 38 et 87 mg.m⁻³, pour des durées d'exposition sont subchroniques à chroniques. Concernant les effets hormonaux, les valeurs de LOAEL disponibles sont relativement similaires (60 mg.m⁻³). Chez le rongeur, la neurotoxicité est mise en évidence pour des expositions plus élevées de 270 à plus de 8 000 mg.m⁻³ (soit 50 à 1 500 ppm), sur des durées de 3 à 44 semaines. Les effets hormonaux sont également mis en évidence pour des expositions semblables aux plus faibles valeurs (224 mg.m⁻³).

La VGAI intermédiaire retenue par le groupe de travail est fondée sur une étude animale chez le rat ayant montré des effets neurologiques pour des expositions de 50 ppm (270 mg.m⁻³). Dans le cadre de la campagne de l'OQAI, un seul logement sur les 567 résidences principales investiguées a une concentration intérieure en TCE (4087,2 µg.m⁻³) supérieure à la VGAI intermédiaire retenue (800 µg.m⁻³). Cependant, compte tenu des valeurs des NOAEL et LOAEL identifiés chez l'homme et chez l'animal, il n'y a pas lieu de s'attendre à l'apparition d'effets liés à cette exposition au TCE, autres que l'effet critique (diminution de la vigilance et effet sur le sommeil observé chez le rat).

Concernant les expositions chroniques

Les données disponibles sur les effets neurologiques sont les mêmes que pour les expositions intermédiaires. En outre, des études ont mis en évidence une augmentation statistiquement significative de certains cancers : lymphomes, tumeurs des cellules de Leydig chez l'animal, lymphomes non hodgkiniens, cancers du foie, du col de l'utérus et du rein chez l'Homme. Bien que la relation causale ne soit pas montrée avec certitude, le TCE a été classé en tant que cancérigène de catégorie 2 par la Commission Européenne. Les données humaines ne permettent pas d'identifier des expositions précises pour lesquelles un risque de cancer a été identifié (études écologiques, classes d'exposition, co-expositions...). Les concentrations pour lesquelles des augmentations d'incidence des cancers ont été rapportées chez l'animal sont du même ordre de grandeur que celles déclenchant des effets non cancérigènes.

Pour les effets non cancérigènes, la comparaison des données de l'OQAI avec la valeur guide choisie indique qu'il n'y a pas lieu de s'attendre à un accroissement de la sévérité des effets neurotoxiques dans la population exposée.

Situations d'exposition simultanée au trichloroéthylène et tétrachloroéthylène

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

Il n'y a pas de lien entre les fortes concentrations observées pour ces deux polluants. Sur les 54 valeurs les plus élevées (10% de l'ensemble des échantillons pris en compte), seules 12 d'entres

elles font parties à la fois des valeurs les plus fortes du trichloroéthylène et du tétrachloroéthylène, soit 22%. Sur la distribution globale, les concentrations en TCE et en PCE sont faiblement corrélées dans les logements ($r=0.5$ - corrélation de Spearman).

9 Bibliographie

- **Adgate J.L. et al. (2004).** Personal, Indoor, and Outdoor VOC Exposures in a Probability Sample of Children. *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology* 14, S4-S13.
- **AFSSET (2007).** (Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement et du Travail). *En partenariat avec le CSTB. Valeurs guides de qualité d'air intérieur : document cadre et éléments méthodologiques.* Juillet 2007. 53 pages.
- **ATSDR (1997a).** Toxicological Profile for Trichloroethylene. Atlanta, Agency for Toxic Substances and Disease Registry.
- **ATSDR. (1997b)** Toxicological Profile for tetrachloroéthylène. Atlanta: Agency for Toxic Substances and Disease Registry
- **ATSDR (2004)** Interaction profile for: 1,1,1-trichloroethane, 1,1-dichloroethane, trichloroethylene and tetrachloroethylene. Atlanta, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service.
- **Batterman SA, Peng CH and Braun J (2002).** Levels and composition of volatile organic compounds on commuting routes in Detroit, Michigan. *Atmospheric Environment*, 36(39-40): 6015-6030.
- **Bois FY (2000).** Statistical Analysis of Fischer *et al.* PBPK Model of Trichloroethylene Kinetics, Statistical Analysis of Clewell *et al.* PBPK Model of Trichloroethylene Kinetics. *Environmental Health Perspectives*;108. 275-282; suppl. 2. 307-316.
- **CalEPA/OEHHA (1999).** Public Health Goal for Trichloroethylene In Drinking Water. California Public Health Goal (PHG). Disponible en ligne : http://oehha.ca.gov/water/phg/pdf/tce_f.pdf
- **Chiu WA, Okino MS, Lipscomb JC, Evans MV (2006a).** Issues in the Pharmacokinetics of Trichloroethylene and its Metabolites. *Environmental Health Perspectives*;114(9):1450-1456.
- **CIRC (1995).** Monographie du CIRC, Volume 63, p. 75 (trichloroethylene). Lyon, Centre International de Recherche sur le Cancer.
- **Citepa (2008)** Inventaire des émissions de polluants atmosphériques en France – Séries sectorielles et analyses étendue. SECTEN Rapport d'inventaire national, Centre Interprofessionnel Technique d'Etudes de la Pollution Atmosphérique, Paris. Février 2008.
- **Colorado (2004).** Policy on an interim risk evaluation and management approach for TCE. Colorado Department of Public Health and Environment
- **CSTB (2005)** Caractérisation des émissions de COV et de formaldéhyde par six produits de construction différents types de produits. Rapport final (SB-05-076), Centre Scientifique et Technique du Bâtiment, décembre 2005.
- **CSTB (2006)** Caractérisation des émissions de COV par différents types de produits. Rapport final (SB-06-053), Centre Scientifique et Technique du Bâtiment, décembre 2006.
- **European Commission. (2005).** Joint Research Centre (JRC). Final Report. Critical Appraisal of the Setting and Implementation of Indoor Exposure Limits in the EU: The INDEX project. Institute for Health and Consumer Protection, Physical and Chemical Exposure Unit. 337 pages. I-21020 Ispra (VA), Italy.

- **European Union. (2004).** Risk Assessment Report for trichloroethylene, CAS No: 79-01-6, EINECS No: 201-167-4, European Union, European Chemicals Bureau, Existing Chemicals. Joint Research Center. EUR 21057EN. 1st Priority List. Volume 31. Final Report. United Kingdom.
- **EXPOLIS. Final Report:** Air Pollution Exposure in European Cities: the EXPOLIS Study. Disponible en ligne: <http://www.ktl.fi/expolis/index.php?id=14>. 150 pages.
- **Fukuda, K. et al. (1983).** Inhalation carcinogenicity of trichloroethylene in mice and rats. *Industrial health*, 21: 243–254.
- **Girman J-R., Hadwen G-E., Burtoni L-E. et al. (1999).** Individual volatile organic compound prevalence and concentrations in 56 buildings of the building assessment survey and evaluation (BASE) study. Disponible en ligne: http://epa.gov/iaq/base/pdfs/base_2_460.pdf
- **Haddad S., Tardif G.C., Tardif R. (2006).** Development of Physiologically Based Toxicokinetic Models for Improving the Human Indoor Exposure Assessment to Water Contaminants: Trichloroethylene and Trihalomethanes. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 69: 2095–2136.
- **Hong Kong (2003).** A Guide on Indoor Air Quality Certification Scheme for Offices and Public Places. Hong Kong Special Administrative Region, Indoor Air Quality Management Group
- **INERIS (2005a)** Fiche de données toxicologiques et environnementales – Trichloroéthylène (INERIS–DRC-01-25590-00DR039.doc Version 3.2). Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques.
- **INERIS (2005b)** Trichloroéthylène, tétrachloroéthylène et chlorure de vinyle dans l'air – Sources, mesures et concentrations (INERIS-DRC-05-56770-AIRE-n°0094-IZd). Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques.
- **INRS (2008)** Fiche toxicologique Trichloroéthylène FT22. Disponible en ligne : [http://www.inrs.fr/inrs-pub/inrs01.nsf/IntranetObject-accesParReference/FT%2022/\\$File/ft22.pdf](http://www.inrs.fr/inrs-pub/inrs01.nsf/IntranetObject-accesParReference/FT%2022/$File/ft22.pdf)
- **InVS (2002)** Valeurs toxicologiques de référence : méthodes d'élaboration. Disponible en ligne : http://www.invs.sante.fr/publications/2002/val_toxico_ref/val_toxico_ref.pdf
- **Lewandowski T.A. et al. (2005)** A proposed methodology for selecting a trichloroethylene inhalation unit risk value for use in risk assessment. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 41(1), 39-54.
- **Maltoni, C. et al. (1986).** Experimental research on trichloroethylene carcinogenesis. In: Maltoni, C. & Mehlman, M.A., ed. *Archives of research on industrial carcinogenesis*. Princeton, NJ, Princeton Scientific Publishing Co.
- **Maltoni, C. et al. (1988).** Long-term carcinogenicity bioassays on trichloroethylene administered by inhalation to Sprague-Dawley rats and Swiss mice and B3C6F1 mice. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 534: 316–342.
- **Mosqueron L. et al. (2004a).** Inventaire des données françaises sur la qualité de l'air intérieur des bâtiments : période 1990-2001 (CSTB DDD/SB-2002-23)
- **Mosqueron L. et al. (2004b).** Inventaire des données françaises sur la qualité de l'air a intérieur des bâtiments : Actualisation des données sur la période 2001-2004 (DDD-SB/2004-044).
- **Mullot J-U., Bonvallot N., Solal C. et al. (2006).** Méthodes de construction de valeurs toxicologiques de référence pour les substances chimiques cancérigènes. *Environnement, Risques & Santé*. Volume 5, Number 3, 181-189

- **NRC (2006).** Assessing the Human Health Risks of Trichloroethylene : Key scientific issues. National Research Council of the National Academies Press (Washington, D.C.): 426 pp.
- **New York (2006).** Trichloroethene (TCE) air criteria document, Final Report. New York State, Department of Health
- **NTP (2005).** Report on Carcinogens, Eleventh Edition. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program.
- **OEHHA (2003).** Chronic toxicity summary trichloroethylene. Disponible en ligne : http://oehha.ca.gov/air/chronic_rels/pdf/79016.pdf
- **Ohura T., Amagai T., Senga Y., Fusaya M. (2006).** Organic air pollutants inside and outside residences in Shimizu, Japan: Levels, sources and risks. *Science of the Total Environment* 366, 485-499.
- **Olson D.A., Corsi R.L (2004).** In-home formation and emissions of trihalomethanes: The role of residential dishwashers. *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology* 14, 109-119.
- **OMS (2000).** Chapter 5.15 Trichloroethylene – Air Quality Guidelines, Second Edition. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe.
- **OMS (2005).** Trichloroethene in Drinking-water. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality (WHO/SDE/WSH/05.08/22). Geneva, World Health Organisation.
- **OQAI (2006)** Campagne nationale Logements : État de la qualité de l'air dans les logements français, Rapport final référencé DDD/SB-2006-57, Observatoire de la qualité de l'air intérieur, Kirchner S., Arenes J-F., Cochet C. *et al.* ; Novembre 2006 – 165 pages
- **RIVM (2001).** Re-evaluation of human toxicological maximum permissible risk levels. RIVM Report 711701025.
- **RIVM (2007).** Health-based guideline values for the indoor environment. RIVM Report 609021044/2007.
- **Santé Canada (2005).** Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada : documentation à l'appui. Le Trichloroéthylène. Préparé par le comité fédéral provincial territorial sur l'eau potable. Santé Canada. Ottawa. Mai 2005. 55 pages.
- **Sax S.N. et al. (2004).** Differences in source emission rates of volatile organic compounds in inner-city residences of New York City and Los Angeles. *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology* 14, S95-S109.
- **Serrano-Trespalacios P.I. et al. (2004).** Ambient, indoor and personal exposure relationships of volatile organic compounds in Mexico City Metropolitan Area. *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology* 14, S118-S132.
- **TERA (2004).** (Toxicology Excellence for Risk Assessment). Report of the peer consultation of harmonized PBPK model for trichloroethylene. Cincinnati, Ohio. September 2004. 55 pages.
- **Texas (2002).** Texas Voluntary Indoor Air Quality Guidelines for Government Buildings. Texas Department of Health, Toxic Substances Control Division, Indoor Air Quality Branch.
- **US-EPA (2001).** Trichloroethylene Health Risk Assessment: Synthesis and Characterization (Draft) - EPA/600/P-01/002A. Washington, DC, National Center for Environmental Assessment–Washington Office Office of Research and Development U.S. Environmental Protection Agency.

- **Vandervort R, and Polnkoff P. (1973).** NIOSH: Health hazard evaluation/toxicity determination. Dunham-Bush, Inc. report 72-34.
- **Weisel C.P. et al. (2005).** Relationship of Indoor, Outdoor and Personal Air (RIOPA) study: study design, methods and quality assurance/control results. Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology 15, 123-137.

ANNEXES

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

RAPPEL DES RUBRIQUES DE LA DECLARATION PUBLIQUE D'INTERETS

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

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

NOM	Prénom	Date de déclaration des intérêts
Analyse Afsset :	Rubrique de la DPI	
	Description de l'intérêt	
	<i>en cas de lien déclaré</i>	

ALARY René		1 ^{er} juin 2004
		20 juin 2005
		16 juin 2006
		06 novembre 2006
		06 février 2007
		27 mars 2008
	LD	Responsable du Département Air du Laboratoire Central de la Préfecture de Police (LCPP) jusqu'en septembre 2007
IP-CC	Membre du Conseil Scientifique de l'Observatoire de la Qualité de l'Air Intérieur (OQAI)	

Analyse Afsset :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine.	
ANNESI-MAESANO Isabella		25 juin 2003 08 novembre 2006 27 novembre 2007
	SR-A	
	Participation au Conseil Scientifique de l'Observatoire de la Qualité de l'Air Intérieur (OQAI)	
Analyse Afsset :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine.	
BAEZA Armelle (membre du CES « Évaluation des risques liés aux milieux aériens » depuis le 12 mai 2009)		02 avril 2007 14 avril 2007 10 décembre 2007 05 février 2008 14 février 2009
	Aucun lien déclaré	
Analyse Afsset :	/	
BLANCHARD Olivier		1 ^{er} juillet 2003 30 novembre 2005 09 février 2006 19 juin 2006 21 mars 2007 05 février 2008
	Aucun lien déclaré	
Analyse Afsset :	/	
De BLAY de GAIX Frédéric (membre du CES « Évaluation des risques liés aux milieux aériens » jusqu'au 14 juin 2007)		28 décembre 2005
	Aucun lien déclaré	
Analyse Afsset :	/	
BONVALLOT Nathalie (membre du CES « Évaluation des risques liés aux milieux aériens » depuis le 12 mai 2009)		28 janvier 2009
	Aucun lien déclaré	
Analyse Afsset :	/	
BUGAJNY Christine (membre du CES « Évaluation des risques liés aux milieux aériens » depuis le 12 mai 2009)		20 février 2009

Aucun lien déclaré	
Analyse Afsset : /	
CABANES Pierre-André	29 juin 2004 23 janvier 2006 09 février 2007 23 janvier 2008 27 mars 2008
LD	
Rédacteur en chef de la revue « Environnement, Risques et Santé » aux Éditions John Libbey (emploi complémentaire)	
Analyse Afsset : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine.	
CAMPAGNA Dave	28 juin 2004 21 novembre 2005 08 novembre 2006 13 décembre 2006 03 décembre 2007 27 mars 2008
LD	
Épidémiologiste à la RATP	
Analyse Afsset : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine.	
DECLERCQ Christophe (membre du CES « Évaluation des risques liés aux milieux aériens » depuis le 12 mai 2009)	20 février 2009
Aucun lien déclaré	
Analyse Afsset : /	
DELMAS Véronique	02 février 2003 22 juin 2006 22 mars 2007 05 février 2008
SR-A	
Membre du Conseil Scientifique de l'Observatoire de la Qualité de l'Air Intérieur (OQAI)	
Analyse Afsset : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine.	
ELICHEGARAY Christian	06 février 2003 19 juin 2006 21 mars 2007

<p>Aucun lien déclaré</p> <p>Analyse Afsset : /</p>	05 février 2008
<p>EZRATTY Véronique (membre du CES « Évaluation des risques liés aux milieux aériens » depuis le 15 juin 2007)</p> <p>Aucun lien déclaré</p> <p>Analyse Afsset : /</p>	10 octobre 2007
<p>FILLEUL Laurent</p> <p><i>Démission le 7 novembre 2006</i></p> <p>Aucun lien déclaré</p> <p>Analyse Afsset : /</p>	17 juin 2003 21 décembre 2005 16 juin 2006
<p>GARNIER Robert</p> <p><i>Démission le 6 avril 2009</i></p> <p>Aucun lien déclaré</p> <p>Analyse Afsset : /</p>	19 mai 2004 20 octobre 2005 12 octobre 2006 20 février 2008
<p>GLORENNEC Philippe</p> <p><i>IP-SC</i></p> <p>Réalisation d'analyses d'air donnant lieu à versement à l'organisme d'appartenance (LÉRES-EHESP : Laboratoire d'étude et de recherche en environnement et santé de l'École des Hautes Études en Santé Publique-)</p> <p>Analyse Afsset : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine.</p>	04 juillet 2003 20 octobre 2005 08 novembre 2005 23 novembre 2006 03 décembre 2007 27 mars 2008
<p>HERRERA Horacio (membre du CES « Évaluation des risques liés aux milieux aériens » depuis le 12 mai 2009)</p> <p>Aucun lien déclaré</p> <p>Analyse Afsset : /</p>	23 février 2009
<p>JUST Jocelyne</p>	20 mai 2004 26 octobre 2005

Démission le 2 février 2007	
Aucun lien déclaré	
Analyse Afsset : /	
KIRCHNER Séverine	17 juin 2003 27 mars 2008
LD	
Ingénieur au Centre Scientifique et Technique du Bâtiment (CSTB)	
IP-SC	
Études (pour plusieurs ministères et l'ADEME) et recherches (pour l'Union européenne) sur la qualité de l'air intérieur donnant lieu à versement à l'organisme d'appartenance (CSTB)	
IP-RE	
Rapport « Survey methods for Environmental Health Assessments » pour l'OMS	
Participation aux groupes de travail de l'European Collaborative Action « Urban air, indoor environment an human exposure »	
Analyse Afsset :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine.
LAMELOISE Philippe (membre du CES « Évaluation des risques liés aux milieux aériens » depuis le 12 mai 2009)	18 février 2009
Aucun lien déclaré	
Analyse Afsset : /	
LEFRANC Agnès (membre du CES « Évaluation des risques liés aux milieux aériens » depuis le 15 juin 2007)	10 octobre 2007 05 février 2008
Aucun lien déclaré	
Analyse Afsset : /	
MATHIEU Laurence	03 juillet 2003 10 janvier 2005 21 octobre 2005 16 juin 2006 11 décembre 2006 03 juillet 2007
Démission le 28 novembre 2006	
Aucun lien déclaré	
Analyse Afsset : /	

<p>MILLET Maurice</p> <p>Aucun lien déclaré</p> <p>Analyse Afsset : /</p>	<p>12 juin 2003</p> <p>25 octobre 2005</p> <p>06 novembre 2006</p> <p>21 mars 2007</p> <p>07 décembre 2007</p> <p>27 mars 2008</p>
<p>MORCHEOINE Alain</p> <p>VB</p> <p>Membre du Conseil de Surveillance de l'Observatoire de la Qualité de l'Air Intérieur (OQAI)</p> <p>Analyse Afsset : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine.</p>	<p>17 juillet 2003</p> <p>27 mars 2008</p>
<p>MOREL Yannick</p> <p>Aucun lien déclaré</p> <p>Analyse Afsset : /</p>	<p>17 juillet 2003</p> <p>12 février 2007</p> <p>27 mars 2008</p>
<p>MORIN Jean-Paul</p> <p>Aucun lien déclaré</p> <p>Analyse Afsset : /</p>	<p>29 juin 2004</p> <p>18 octobre 2005</p> <p>09 novembre 2005</p> <p>13 juin 2006</p> <p>26 février 2007</p> <p>27 novembre 2007</p> <p>27 mars 2008</p>
<p>NEMERY de BELLEVAUX Benoît (membre du CES « Évaluation des risques liés aux milieux aériens » jusqu'au 14 juin 2007)</p> <p>Aucun lien déclaré</p> <p>Analyse Afsset : /</p>	<p>23 avril 2004</p> <p>05 octobre 2006</p> <p>17 janvier 2007</p>
<p>PARIS Christophe</p>	<p>20 juin 2003</p> <p>15 décembre 2005</p> <p>09 janvier 2006</p> <p>27 mars 2008</p>

Aucun lien déclaré		
Analyse Afsset :	/	
PEUCH Vincent-Henri		22 avril 2004 24 octobre 2005 11 février 2007 29 novembre 2007
Aucun lien déclaré		
Analyse Afsset :	/	
POINSOT Charles		16 juin 2003 08 novembre 2005 18 juin 2006
Aucun lien déclaré		
Analyse Afsset :	/	
RAMEL Martine		24 juin 2003 05 février 2008
LD		
Responsable du Programme Laboratoire Central de la Surveillance de la Qualité de l'Air (LCSQA) de l'Institut National de l'Environnement industriel et des Risques (INERIS)		
SR-A		
Membre du Conseil Scientifique de l'Observatoire de la Qualité de l'Air Intérieur (OQAI)		
Analyse Afsset :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine.	
SLAMA Rémy (membre du CES « Évaluation des risques liés aux milieux aériens » depuis le 15 juin 2007)		10 octobre 2007
Aucun lien déclaré		
Analyse Afsset :	/	
SQUINAZI Fabien (membre du CES « Évaluation des risques liés aux milieux aériens » depuis le 15 juin 2007)		10 octobre 2007
LD		
Directeur du Laboratoire d'Hygiène de la Ville de Paris (LHVP)		
Analyse Afsset :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine.	
THIBAUDIER Jean-Marc (membre du CES « Évaluation des risques liés aux milieux aériens » depuis le 12 mai 2009)		13 février 2009
Aucun lien déclaré		
Analyse Afsset :	/	

VENDEL Jacques (membre du CES « Évaluation des risques liés aux milieux aériens » depuis le 15 juin 2007) 1^{er} juillet 2005

10 octobre 2007

Aucun lien déclaré

Analyse Afsset : /

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

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

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

ORGANISME-EXPERT PARTICIPANT

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

L'INERIS est représenté par Mme Corinne MANDIN.

Le CSTB est représenté par Mme Séverine KIRCHNER.

Annexe 2 : Dispositions réglementaires applicables en France pour le TCE

Classification, étiquetage

La mise à disposition du public de trichloroéthylène est très réglementée. L'arrêté du 12 mars 1981 a interdit la mise à disposition du public des présentations pures, l'arrêté du 4 mai 1994 en a interdit la vente aux mineurs et, plus récemment, l'arrêté modifié du 7 août 1997 a interdit la mise à disposition du public des présentations contenant plus de 0,1 % de trichloroéthylène, s'agissant d'une substance classée « carc. 2 » au titre de la réglementation CMR.

En pratique, l'usage en grandes quantités de ce produit est donc réservé aux professionnels, même si l'évaluation des risques associés à cette substance publiée en 2004 rapportait encore que 6% de la consommation européenne était directement destinée aux consommateurs (détachants textile) [European Union 2004]. En outre, le conditionnement, le stockage et l'utilisation de trichloroéthylène pour le dégraissage/décapage sont des activités soumises à déclaration ou autorisation au titre de la réglementation relative aux Installations Classées pour la Protection de l'Environnement (ICPE, rubriques n° 1 185 et 2564).

Enfin, une abondante réglementation d'inspiration communautaire et nationale limite les émissions dans différents compartiments environnementaux (droit majoritairement dérivé de la 86/280/CEE du Conseil du 12 juin 1986 concernant les valeurs limites et les objectifs de qualité pour les rejets de certaines substances dangereuses relevant de la liste I de l'annexe de la directive 76/464/CEE).

Annexe 3 : Méthodes de mesure dans l'environnement

1. Prélèvement dans l'air

Prélèvement actif : sur support adsorbant type tube avec 2 plages de charbon actif ou en canisters.

Prélèvement passif : sur support adsorbant (débit d'échantillonnage badge GABIE = $37,7 \text{ cm}^3 \cdot \text{min}^{-1}$ selon [INRS, 2004]).

2. Analyses

Echantillonnage actif : Désorption thermique avec cryofocalisation ou chimique (disulfure de carbone).

Echantillonnage passif : Désorption thermique (après transfert du support) avec cryofocalisation ou chimique.

Dans les deux cas, l'analyse est réalisée par chromatographie en phase gazeuse équipée d'un détecteur à ionisation de flamme et/ou d'un détecteur à capture d'électrons (meilleure sensibilité) et/ou d'un spectromètre de masse.

Limites de détection rapportées :

- 0,58 ng injectés [INRS, 2004] ;
- $0,2 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$ avec 6 jours d'échantillonnage sur badge 3M 3520 [Adgate 2004] ;
- $0,13 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$ avec 48 heures d'échantillonnage sur tube Caropak B/Carboxen 1000 au moyen d'une pompe de débit $1,8 \text{ cm}^3/\text{min}$ et analyse en CPG-SM [Sax 2004] ;
- $0,24\text{-}0,44 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$ avec 48 heures d'échantillonnage sur badge 3M 3500 [Weisel 2005].

3. Normes existantes (qualité de l'air intérieur exclusivement)

- Norme AFNOR NF ISO 16000-6, Air intérieur - Partie 6 : dosage des composés organiques volatils dans l'air intérieur des locaux et enceintes d'essai par échantillonnage actif sur le sorbant Tenax TA, désorption thermique et chromatographie en phase gazeuse utilisant MS/FID, Juin 2005.
- Norme AFNOR NF EN ISO 16017-1, Air intérieur, air ambiant et air des lieux de travail - Échantillonnage et analyse des composés organiques volatils par tube à adsorption/désorption thermique/chromatographie en phase gazeuse sur capillaire - Partie 1 : échantillonnage par pompage, Mars 2001.
- Norme AFNOR NF EN ISO 16017-2, Air intérieur, air ambiant et air des lieux de travail - Échantillonnage et analyse des composés organiques volatils par tube à adsorption/désorption thermique/chromatographie en phase gazeuse sur capillaire - Partie 2 : échantillonnage par diffusion, Octobre 2003.
- Norme AFNOR NF ISO 16200-(1-2), Qualité de l'air des lieux de travail - Échantillonnage et analyse des composés organiques volatils par désorption au solvant/chromatographie en phase gazeuse

- Partie 1 : méthode d'échantillonnage par pompage, Décembre 2001.
- Partie 2 : méthode d'échantillonnage par diffusion, Juin 2000.
- Norme AFNOR NF X43-267, Air des lieux de travail - Prélèvement et analyse de gaz et vapeurs organiques - Prélèvement par pompage sur tube à adsorption et désorption au solvant, Juillet 2004.

Notes



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

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

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

ISBN 978-2-11-098514-9

