

1,1,1-TRICHLOROETHANE – N° CAS : 71-55-6

IDENTIFICATION DE LA SUBSTANCE

Substance chimique	1,1,1-trichloroéthane
Autres dénominations/synonymes	Méthylchloroforme, méthyltrichlorométhane
Numéro CAS	71-55-6
Formule moléculaire	C ₂ H ₃ Cl ₃

VTR RETENUES

Type d'effet	Voie d'exposition	Facteur d'incertitude	Valeur de référence	Source, Année de révision
Effets à seuil	Inhalation (aiguë)	100	11.10 ³ µg.m ⁻³	ATSDR, 2006
Effets à seuil	Inhalation (sub-chronique)	100	3,8.10 ³ µg.m ⁻³	ATSDR, 2006
Effets à seuil	Inhalation (chronique)	300	10 ³ µg.m ⁻³	OEHHA, 2008
Effets à seuil	Orale (sub-chronique)	100	20 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	ATSDR, 2006
Effets à seuil	Orale (chronique)	1 000	2 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	US EPA, 2007

PRINCIPALES ÉTUDES

Le paragraphe rapporte les études sur lesquelles s'appuient les Valeurs Toxicologiques de Référence (VTR).

Effets à seuil

- **Inhalation**

Pour les études chez l'homme

(Gamberale et Hultengren, 1973)

Type d'étude : Etude chez le volontaire sain

Lieu : Suède

Nombre de personnes étudiées : 20 hommes âgés de 20 à 30 ans étudiants ou employés du département de médecine du travail

Voie d'exposition : inhalation

Niveaux d'exposition / formes chimiques : 0 – 250 – 350 – 450 - 550 ppm ou 0 – 1 400 – – 1 900 – 2 500 – 3 000 mg.m⁻³ de 1,1,1-trichloroéthane pendant 0,5 heure

Groupe témoin : témoin interne : chacun des sujets étant son propre témoin et étant exposé aux différentes concentrations de manière séquentielle.

Symptômes observés : altérations des performances psychophysiologiques

Méthode développée dans l'étude : des tests pour mesurer la dextérité manuelle, la vitesse de perception et le temps de réaction ont été réalisés au cours des 4 séances d'exposition.

Résultat de l'étude : Aucun effet n'est observé à 250 ppm (1 400 mg.m⁻³). Une diminution statistiquement significative des performances est observée à 350 ppm (1 900 mg.m⁻³).

Qualité de l'étude : L'étude ne suit pas précisément une ligne directrice mais est en accord avec les grands principes régissant les études chez le volontaire : elle est suffisamment claire et documentée, les méthodes décrites sont recevables.

(MacKay et al., 1987)

Type d'étude : Etude chez le volontaire sain

Lieu : Angleterre

Nombre de personnes étudiées : 12 hommes.

Voie d'exposition : inhalation dans une chambre d'inhalation (exposition corps entier).

Niveaux d'exposition / formes chimiques : 0 – 175 – 350 ppm ou 0 – 950 – 1 900 mg.m⁻³ de 1,1,1-trichloroéthane pendant 3,5 heures. Chacun des participants étant exposé à chacune des trois doses selon un plan d'exposition aléatoire avec un délai d'au moins deux semaines entre chaque exposition.

Groupe témoin : témoin interne, chaque individu étant son propre témoin.

Symptômes observés : altérations des performances psychomotrices

Méthode développée dans l'étude : Les tests ont été pratiqués juste avant l'entrée dans la chambre d'exposition, 20, 60, 120 et 180 minutes après la sortie. Trois tests psychomoteurs (temps de réaction

simple, temps de réaction de choix, aptitude à la lecture) et tests cognitifs (raisonnement syntaxique et concentration) ont été réalisés. De plus, les volontaires ont fait l'objet d'une autoévaluation par questionnaire de leur échelle de stress. Les niveaux sanguins de 1,1,1-trichloroéthane ont été mesurés à 0, 20, 60, 120 et 180 minutes d'exposition. Une analyse statistique de la variance a été réalisée pour les différents tests.

Résultat de l'étude : Les tests pour le temps de réaction simple, le temps de réaction de choix et l'aptitude à la lecture ont montré une performance psychomotrice détériorée (diminution des scores obtenus lors de la réalisation des tests) chez les volontaires exposés au 1,1,1-trichloroéthane aux doses de 175 et 350 ppm (950 et 1 900 mg.m⁻³). Ces effets sont détectés 20 minutes après le début de l'exposition pour les deux doses. Le test pour le temps de réaction simple apparaît comme le plus sensible et montre une augmentation de 10 à 15 % par rapport aux valeurs de base. Ces altérations des performances sont corrélées avec les concentrations sanguines en 1,1,1-trichloroéthane. Les performances de la fonction cognitive ne sont pas altérées ainsi que la propre perception des volontaires de leur niveau de stress. Aucun des sujets n'a fait état de céphalées, d'inconfort ou de nausées.

Qualité de l'étude : 2. L'étude ne suit pas précisément une ligne directrice mais est en accord avec les grands principes régissant les études chez le volontaire : elle est suffisamment claire et documentée, les méthodes décrites sont recevables.

Pour les études expérimentales

(McNutt et al., 1975)

Espèce étudiée : souris CF-1.

Sexe et nombre d'animaux par lot : les lots sont constitués de 10 mâles.

Voie d'exposition : inhalation corps entier.

Substance - forme chimique : 1,1,1-trichloroéthane de qualité technique (pureté entre 94 et 97 %) sous forme de vapeurs.

Temps et fréquence d'exposition : exposition continue pendant 14 semaines.

Doses d'exposition / formes chimiques : 250 – 1 000 ppm (1 370 – 5 460 mg.m⁻³).

Lot témoin : oui.

Protocole : Chaque semaine 10 souris par concentration sont sorties des chambres d'exposition, sacrifiées et autopsiées. Deux lots sont également étudiés à 2 et 4 semaines après la fin de l'exposition. Le protocole inclu la surveillance de nombreux paramètres : observations cliniques, consommation d'eau et de nourriture, poids du foie, contenu du foie en acide gras, ultrastructure hépatique, histologie du foie, des reins, du pancréas, des intestins, du cœur, des poumons et du cerveau.

Résultats / effets observés : Une altération hépatique faible consistant en des variations occasionnelles de l'ultrastructure du foie est observée après 10 semaines d'exposition à 250 ppm. A 1 000 ppm (5 460 mg.m⁻³), les altérations de l'ultrastructure hépatique sont plus marquées et s'accompagnent d'une augmentation relative du poids du foie, des triglycérides hépatiques et des lésions histologiques hépatiques. Les augmentations relatives du poids du foie et de la teneur en triglycérides sont statistiquement significatives et correspondent à une augmentation respective de 22 % et 237 % par rapport au témoin pour une exposition à 1 000 ppm (5 460 mg.m⁻³) pendant 14 semaines. Les modifications histopathologiques correspondent à une hypertrophie des hépatocytes

centrolobulaires, une vacuolisation et une accumulation de lipides et après 10 semaines d'exposition à une nécrose cellulaire. Après 12 semaines d'exposition, la nécrose des hépatocytes est associée à une inflammation aiguë avec infiltration et hypertrophie des cellules de Kupffer pour 40 % des cellules chez les animaux exposés à 1 000 ppm (5 460 mg.m⁻³).

Dose critique : les rares altérations observées à 250 ppm ne sont pas considérées comme des effets néfastes, ainsi le NOAEL est de 250 ppm (1 370 mg.m⁻³) et le LOAEL de 1 000 ppm (5 460 mg.m⁻³) pour les effets hépatiques.

Qualité de l'étude : 2 valide avec restriction, une analyse statistique des différents paramètres a été pratiquée mais les conditions et les tests utilisés ne sont pas rapportés, d'autres descriptions sont également un peu succinctes.

(Quast et al., 1988)

Espèce étudiée : rats F344 et souris B6C3F1.

Sexe et nombre d'animaux par lot : 80 animaux par sexe et par groupe.

Voie d'exposition : inhalation corps entier.

Substance - forme chimique : vapeur de 1,1,1-trichloroéthane de qualité technique (94 % de pureté)

Temps et fréquence d'exposition : 6 h/j, 5 j/semaine, pendant 2 ans.

Doses d'exposition / formes chimiques : 150 – 500 – 1 500 ppm (820 – 2 730 – 8 190 mg.m⁻³).

Lot témoin : oui.

Protocole : 10 rats et souris ont été sacrifiés avant la fin de l'exposition après 6, 12 et 18 mois d'exposition. 50 animaux par dose et par sexe ont été exposés pendant les 24 mois. Les paramètres qui ont été suivis au cours de l'étude sont : la mortalité, les signes cliniques, les paramètres hématologiques et urinaires (uniquement chez les rats), la biochimie clinique, le poids corporel, le poids des organes, les modifications pathologiques macro et microscopiques. Les résultats obtenus pour les différents paramètres ont fait l'objet d'analyses statistiques.

Résultats / effets observés : Chez les rats, pour des expositions à 1 500 ppm pendant 2 ans, une diminution statistiquement significative du poids corporel est observée chez les femelles. A 1 500 ppm, une très légère altération histopathologique hépatique est observée chez les mâles et les femelles à 6, 12 et 18 mois. Les effets sur les hépatocytes correspondent à une modification de la coloration du cytoplasme pour des cellules entourant la veine centrale. Ces effets hépatiques ne sont pas retrouvés à 24 mois du fait du vieillissement des animaux. Aucun effet n'est retrouvé chez les rats exposés à 150 et 500 ppm. Aucun effet n'est retrouvé chez les souris quelle que soit la concentration. Aucun effet cancérogène n'a été observé chez les rats ou les souris.

Dose critique : NOAEL de 500 ppm pour les effets hépatiques.

Qualité de l'étude : 2, il n'est pas précisé si le protocole suit une ligne directrice cependant les éléments de description de l'étude permettent de conclure qu'il ne s'en éloigne pas.

(Rosengren et al., 1985)

Espèce étudiée : Gerbille de Mongolie.

Sexe et nombre d'animaux par lot : 4 animaux/sexe/dose.

Voie d'exposition : inhalation corps entier.

Substance - forme chimique : 1,1,1-trichloroéthane de qualité technique contenant 5 % de stabilisants sous forme de vapeur.

Temps et fréquence d'exposition : continue pendant 3 mois.

Doses d'exposition / formes chimiques : 70 – 210 – 1 000 ppm (380 – 1 140 – 5 460 mg.m⁻³).

Lot témoin : oui.

Protocole : les animaux sont mis en observation pendant 4 mois après la fin de l'exposition. Après le sacrifice des animaux, le cerveau est pesé et est préparé pour l'analyse des protéines astrogliales S-100 et la protéine gliofibrillaire acide (protéine GFA). Ces deux protéines sont des marqueurs de l'astrocytose¹.

Résultats / effets observés : Les niveaux de protéine GFA sont augmentés dans le cortex cérébral sensorimoteur chez les animaux exposés aux deux plus fortes concentrations mais pas à 70 ppm. Les niveaux de S-100 et de protéines totales ne sont pas modifiés par le traitement. Le poids du cerveau est diminué de manière statistiquement significative chez les gerbilles exposées à 1 000 ppm (5 460 mg.m⁻³).

Dose critique : Un NOAEL de 70 ppm (380 mg.m⁻³) et un LOAEL de 210 ppm (1 140 mg.m⁻³) pour les modifications biochimiques (augmentation du niveau de protéines GFA) indicatives d'altérations neuronales.

Qualité de l'étude : 2. L'étude est de bonne qualité même s'il n'est pas clairement précisé qu'elle suit une ligne directrice.

- **Voie orale**

(NTP, 2000)

Espèce étudiée : rat F344/N et souris B6C3F1.

Sexe et nombre d'animaux par lot : 10 mâles et 10 femelles par lot.

Voie d'exposition : voie orale via la nourriture.

Substance - forme chimique : microcapsules de 1,1,1-trichloroéthane (pureté 99 %)

Temps et fréquence d'exposition : 7 jours par semaine pendant 13 semaines.

Doses d'exposition / formes chimiques : 5 000 – 10 000 – 20 000 – 40 000 – 80 000 ppm soit des doses moyennes quotidiennes calculées de 290 – 600 – 1 200 – 2 400 – 4 800 mg.kg⁻¹ pour les rats mâles, 310 – 650 – 1 250 – 2 500 – 5 000 mg.kg⁻¹ pour les rats femelles, de 850 – 1 770 – 3 500 – 7 370 – 15 000 mg.kg⁻¹ pour les souris mâles et 1 340 – 2 820 – 5 600 – 11 125 – 23 000 mg.kg⁻¹ pour les souris femelles.

Lot témoin : oui : 2 lots témoins, un lot non traité et un lot traité avec des microcapsules vides.

Protocole : Les signes cliniques (seulement les rats) et le poids corporel sont suivis de manière hebdomadaire. La consommation de nourriture est déterminée tous les 3-4 jours. La consommation d'eau n'est pas rapportée. Les effets sur le système de la reproduction sont recherchés : cytologie vaginale et mobilité spermatique. A l'autopsie, un examen macroscopique est pratiqué pour tous les animaux et le poids des principaux organes est mesuré. Un examen histopathologique complet est réalisé chez les animaux témoins et ceux exposés à la dose la plus élevée.

¹ Augmentation des astrocytes souvent en lien avec la destruction des cellules nerveuses voisines.

Résultats / effets observés :

Rat : Tous les rats ont atteint la fin de la période d'exposition. Le poids corporel final moyen et le gain de poids chez les mâles exposés à 40 000 ou 80 000 ppm ($2\,400 - 4\,800 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$) et le poids corporel final moyen chez les femelles exposées à 80 000 ppm ($5\,000 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$) est significativement diminué par rapport aux témoins. Le poids corporel moyen à la fin de l'étude n'excède pas 10 % de différence par rapport aux témoins (non traités et traités avec les microcapsules). Il n'y a pas non plus de différence en termes de consommation de nourriture entre les lots exposés et témoins. Le poids du foie des femelles exposées à 80 000 ppm est statistiquement diminué par rapport à celui des deux lots témoins. Les rats mâles exposés à 10 000 ppm et au-delà présentent des lésions rénales non néoplasiques en lien avec une néphropathie liée à la formation de vésicules hyalines. Aucune lésion macro- ou microscopique liée au traitement n'est retrouvée chez les rats femelles.

Souris : Il n'y a pas de relation entre exposition et survenue de décès chez les souris. La consommation de nourriture est légèrement supérieure chez les animaux traités à celle des témoins. Le poids corporel des mâles et femelles exposées à 20 000 ppm et au-delà est diminué de manière statistiquement significative. Le poids du cœur, des reins et des poumons des témoins ayant reçu les microcapsules est augmenté de manière statistiquement significative par rapport au témoin n'ayant pas reçu de microcapsules. Aucune lésion macro- ou microscopique n'est observée chez les mâles ou les femelles.

Une diminution statistiquement significative de la concentration en spermatozoïdes au niveau de l'épididyme chez les rats et les souris est mesurée chez les animaux exposés à 80 000 ppm.

Dose critique : Les lésions non cancéreuses correspondant à des néphropathies associées à la formation de vésicules hyalines chez le rat mâle ne sont pas retenues.

NOAEL de 10 000 ppm pour les mâles et les femelles rats et souris pour la diminution de poids corporel chez les souris mâles et femelles..

Qualité de l'étude : 1. Etude de bonne qualité réalisée selon les règles de bonnes pratiques de laboratoire.

CLASSIFICATION

Les classifications du CLP, de l'IARC et l'US EPA sont rapportées.

	Classement Cancérogène Mutagène Reprotoxique	Source
Cancérogénèse	Evaluée et Non classée	(EU, 2011)
	Groupe 3	(IARC, 1999)
	Données inadéquates pour évaluer le potentiel cancérogène	(US EPA, 2007)
Mutagenèse	Evaluée et Non classée	(EU, 2011)
Toxicité pour la reproduction	Evaluée et Non classée	(EU, 2011)

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE RÉFÉRENCE ET CHOIX DE VTR

Substances chimiques (n°CAS)	Valeur de référence	Source, Année de révision
EFFETS A SEUIL		
<i>Inhalation (aiguë)</i>		
1,1,1-trichloroéthane (71-55-6)	5.10 ³ µg.m ⁻³	US EPA, 2007
	11.10 ³ µg.m ⁻³	ATSDR, 2006
<i>Inhalation (sub-chronique)</i>		
1,1,1-trichloroéthane (71-55-6)	5.10 ³ µg.m ⁻³	US EPA, 2007
	3,8.10 ³ µg.m ⁻³	ATSDR, 2006
<i>Inhalation (chronique)</i>		
1,1,1-trichloroéthane (71-55-6)	5.10 ³ µg.m ⁻³	US EPA, 2007
	1.10 ³ µg.m ⁻³	OEHHA, 2008
<i>Orale (sub-chronique)</i>		
1,1,1-trichloroéthane (71-55-6)	7 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	US EPA, 2007
	20 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	ATSDR, 2006
<i>Orale (chronique)</i>		
1,1,1-trichloroéthane (71-55-6)	2 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	US EPA, 2007
	0,6 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	OMS, 2011

Justification scientifique des valeurs toxicologiques de référence**VTR à seuil**

- Inhalation**

*Exposition aiguë***US EPA**

L'US EPA propose une RfC de 5.10³ µg.m⁻³ pour une exposition court terme au trichloroéthane par inhalation (US EPA (IRIS), 2007a)

Cette valeur est établie à partir d'une étude chez le volontaire exposé à 0 – 175 – ou 350 ppm (0 – 950 – 1 900 mg.m⁻³) de 1,1,1-trichloroéthane pendant 3,5 heures (MacKay *et al.*, 1987). Une diminution de la performance aux tests psychomoteurs est observée à 950 mg.m⁻³. Ces effets sont observés à des niveaux plus bas que ceux induisant des effets chez l'animal. Les résultats de cette étude ont été utilisés dans un modèle PBPK pour prédire les niveaux d'effets pour des expositions à court terme (14 j) : 526 mg.m⁻³.

Facteurs d'incertitude : Un facteur d'incertitude global 100 a été appliqué correspondant à un facteur 10 pour l'utilisation d'un LOAEL et d'un facteur 10 pour prendre en compte la variabilité au sein de l'espèce humaine.

Calcul : $526 \text{ mg.m}^{-3} \times 1/100 = 5,26 \text{ mg.m}^{-3}$ soit $5,26.10^3 \text{ } \mu\text{g.m}^{-3}$ arrondi à $5.10^3 \text{ } \mu\text{g.m}^{-3}$

Indice de confiance : Un indice de confiance a été établi par l'US EPA, il est moyen pour l'étude source, moyen pour la base de données et moyen pour la valeur proposée.

ATSDR

L'ATSDR propose un MRL de $11.10^3 \text{ } \mu\text{g.m}^{-3}$ pour une exposition aiguë au trichloroéthane par inhalation (ATSDR, 2006)

Cette valeur est établie à partir de la même étude chez le volontaire (MacKay *et al.*, 1987). Une diminution de la performance aux tests psychomoteurs est observée à 175 ppm (950 mg.m^{-3}). Dans la mesure où il a été montré qu'un état d'équilibre des concentrations sanguines en 1,1,1-trichloroéthane est observé après 2 heures d'exposition par inhalation chez l'homme, et que les performances neurocomportementales étaient corrélées avec les concentrations sanguines en 1,1,1-trichloroéthane aucun ajustement n'a été réalisé à partir de la valeur critique retenue : LOAEL de 175 ppm (950 mg.m^{-3}).

Facteurs d'incertitude : Un facteur d'incertitude global 100 a été appliqué correspondant à un facteur 10 pour l'utilisation d'un LOAEL et à un facteur 10 pour prendre en compte la variabilité au sein de l'espèce humaine.

Calcul : $175 \text{ ppm} \times 1/100 = 1,75 \text{ ppm}$ arrondi à 2 ppm soit $10,85.10^3 \text{ } \mu\text{g.m}^{-3}$ arrondi $11.10^3 \text{ } \mu\text{g.m}^{-3}$

Indice de confiance : pas d'indice

OEHHA

L'OEHHA propose un REL de $68.10^3 \text{ } \mu\text{g.m}^{-3}$ pour une exposition aiguë au trichloroéthane par inhalation (OEHHA, 2008)

Cette valeur est établie à partir d'une étude chez le volontaire (Gamberale et Hultengren, 1973). Une diminution de la performance aux tests psychomoteurs de dextérité manuelle, de la vitesse de perception et du temps de réaction est rapportée à 350 ppm ($1\ 900 \text{ mg.m}^{-3}$) pour une exposition de 30 minutes. De cette étude un NOAEL de 250 ppm ($1\ 360 \text{ mg.m}^{-3}$) a été déterminé. Une extrapolation d'une durée de 30 minutes à 1 heure a été pratiquée en utilisant la loi de Haber et permet de calculer un NOAEL ajusté de 125 ppm (680 mg.m^{-3}).

Facteurs d'incertitude : Un facteur d'incertitude global de 10 a été appliqué correspondant à un facteur 10 pour prendre en compte la variabilité au sein de l'espèce humaine.

Calcul : $125 \text{ ppm} \times 1/10 = 12,5 \text{ ppm}$ soit $68.10^3 \text{ } \mu\text{g.m}^{-3}$

Indice de confiance : pas d'indice

➤ CHOIX DE L'INERIS

L'INERIS propose de retenir pour une exposition aiguë au 1,1,1-trichloroéthane par inhalation la VTR de $11.10^3 \mu\text{g.m}^{-3}$ de l'ATSDR.

Trois organismes proposent des VTR pour des expositions aiguës par inhalation l'US EPA (2007), l'ATSDR (2006) et l'OEHHA (2008). L'OEHHA retient une étude chez le volontaire pour une durée d'exposition de 30 minutes (Gamberale et Hultengren, 1973). Le calcul d'ajustement à une heure d'exposition correspond plus à la méthode pour le calcul des seuils accidentels que celle des VTR aiguës, cette valeur n'est pas retenue.

Les deux autres organismes ont retenu la même étude source qui est une étude chez le volontaire sain pour des expositions de 3,5 heures (MacKay et al., 1987). Cette étude est de bonne qualité. Les deux organismes retiennent les mêmes effets critiques et la même dose critique et les mêmes facteurs d'incertitude. La différence réside dans le calcul de l'ajustement au temps de la dose critique : l'ATSDR considère que le niveau de 1,1,1-trichloroéthane sanguin atteint un équilibre et qu'il n'est pas nécessaire de pratiquer d'ajustement, l'US EPA a utilisé un modèle PBPK pour calculer la dose interne après 14 jours d'exposition. L'utilisation d'une modélisation PBPK ne semble pas nécessaire, l'INERIS propose de retenir la valeur de l'ATSDR.

Indice de confiance élevé. L'étude est de bonne qualité et la méthode de calcul adaptée.

*Exposition sub-chronique***US EPA**

L'US EPA propose une RfC de $5.10^3 \mu\text{g.m}^{-3}$ pour une exposition sub-chronique au 1,1,1-trichloroéthane par inhalation (US EPA (IRIS), 2007a)

Cette valeur est établie à partir de deux études par inhalation chez le rongeur l'une pour une exposition de deux ans chez le rat et la souris ayant donné lieu à deux publications (Quast *et al.*, 1984 ; Quast *et al.*, 1988)² et l'autre de 14 semaines chez la souris mâle (McNutt *et al.*, 1975). Une approche par calcul de la benchmark dose a été envisagée à partir des deux études en retenant les altérations histopathologiques hépatiques comme critère d'effet mais n'a pas été retenue. La dose critique retenue est le NOAEL de 1500 ppm ($8\ 190 \text{ mg.m}^{-3}$) de l'étude de (Quast *et al.*, 1988) pour lequel un ajustement temporel a été pratiqué : $8\ 190 \text{ mg.m}^{-3} \times 6 \text{ h}/24 \text{ h} \times 5 \text{ j}/7 \text{ j} = 1\ 462,5 \text{ mg.m}^{-3}$.

Yang (2006) utilise un modèle PBPK (Reitz et al., 1988) pour extrapoler le NOAEL issu de l'étude de Quast à l'homme. La valeur calculée pour une exposition continue de 6 mois pour l'homme est de $1\ 553 \text{ mg.m}^{-3}$.

Facteurs d'incertitude : Un facteur d'incertitude global de 100 a été appliqué correspondant à un facteur 3 pour prendre en compte la variation inter-espèce résiduelle après l'utilisation d'une modélisation PBPK, d'un facteur 3 pour prendre en compte le manque de données relatives à une exposition sub-chronique (notamment en ce qui concerne l'évaluation des effets neurotoxiques) et facteur 10 pour tenir compte de la variabilité au sein de l'espèce humaine.

Calcul : $1\ 553 \text{ mg.m}^{-3} \times 1/100 = 15,53 \text{ mg.m}^{-3}$ cette valeur étant supérieure à celle proposée par l'US EPA pour une durée d'exposition courte, par soucis de cohérence c'est celle de l'exposition courte de $5,26.10^3 \mu\text{g.m}^{-3}$ arrondie à $5.10^3 \mu\text{g.m}^{-3}$ qui est retenue.

Indice de confiance : Un indice de confiance a été établi par l'US EPA, il est élevé pour l'étude source, moyen pour la base de données et moyen pour la valeur proposée.

² La publication de 1984 n'est pas accessible et correspond très probablement au rapport d'étude, seule celle de 1988 a pu être évaluée.

ATSDR

L'ATSDR propose un MRL de 0,7 ppm soit $3,8.10^3 \mu\text{g.m}^{-3}$ pour une exposition sub-chronique au 1,1,1-trichloroéthane par inhalation (ATSDR, 2006)

Cette valeur est établie à partir d'une étude expérimentale de 3 mois chez la gerbille (Rosengren *et al.*, 1985). Le NOAEC de 70 ppm (380mg.m^{-3}) pour des altérations biochimiques (augmentation du niveau de protéine GFA) est retenu comme dose critique. Aucun ajustement temporel n'est pratiqué puisqu'il s'agit d'une exposition menée en continu au cours de l'étude. Un NOAEL équivalent pour l'homme a été calculé en retenant la valeur par défaut de 1 pour le coefficient de partition sang/gaz entre l'animal et l'homme soit un $\text{NOAEC}_{\text{HEC}}$ de 70 ppm (380mg.m^{-3}).

Facteurs d'incertitude : Un facteur d'incertitude global de 100 a été appliqué correspondant à un facteur 10 pour prendre en compte l'extrapolation de l'animal à l'homme et d'un facteur 10 pour prendre en compte la variabilité au sein de l'espèce humaine.

Calcul : $70 \text{ ppm} \times 1/100 = 0,70 \text{ ppm}$ soit $3,8.10^3 \mu\text{g.m}^{-3}$

Indice de confiance : pas d'indice

➤ CHOIX DE L'INERIS

L'INERIS propose de retenir pour une exposition sub-chronique au 1,1,1-trichloroéthane par inhalation la VTR de $3,8.10^3 \mu\text{g.m}^{-3}$ de l'ATSDR.

Deux organismes proposent des valeurs pour des expositions sub-chroniques l'US EPA (2007) et l'ATSDR (2006). Ces deux valeurs reposent sur des études expérimentales différentes pour l'US EPA une étude chronique chez le rat et la souris (Quast *et al.*, 1988) soutenue par une étude sub-chronique chez la souris (McNutt *et al.*, 1975) et pour l'ATSDR une étude sub-chronique chez la gerbille (Rosengren *et al.*, 1985). Les différentes études sont de qualité recevable. Les effets critiques correspondent à des altérations hépatiques (modification de la coloration du cytoplasme pour des cellules entourant la veine centrale) pour l'US EPA et neurologiques pour l'ATSDR. L'étude retenue par l'ATSDR paraît la plus pertinente car elle rapporte un effet neurologique chez la gerbille au cours d'une exposition sub-chronique alors que l'étude de Quast retenue par l'US EPA rapporte un NOAEL à la dose la plus élevée. Toutefois, la gerbille n'est pas utilisée de manière courante. L'application des facteurs d'incertitude est cohérente pour les deux organismes et correspond à un facteur global identique de 100. Il s'agit dans les deux cas d'un facteur 10 pour tenir compte de la variation de sensibilité au sein de l'espèce humaine et d'un facteur pour l'extrapolation des données à partir d'une étude chez l'animal qui est 3 pour l'US EPA et 10 pour l'ATSDR. L'US EPA retient un facteur supplémentaire 3 pour prendre en compte le manque de données relatives à une exposition sub-chronique (notamment en ce qui concerne l'évaluation des effets neurotoxiques). Enfin, dans la mesure où la valeur calculée par l'US EPA se révèle plus élevée que celle pour une exposition aiguë, l'US EPA retient *in fine* la valeur pour une exposition aiguë ce qui ne paraît pas très pertinent. La démarche proposée par l'ATSDR paraît raisonnable tant sur le choix de l'étude clé, que de la démarche générale et plus adaptée que celle de l'US EPA. Dans ces conditions, l'INERIS retient la valeur développée par ATSDR. Il est à noter que les deux valeurs sont très proches.

Indice de confiance moyen. L'étude est de bonne qualité et la construction de la VTR est recevable mais les données relatives à l'extrapolation des effets de la gerbille à l'homme sont limitées.

Exposition chronique

US EPA

L'US EPA propose une RfC de $5.10^3 \mu\text{g.m}^{-3}$ pour une exposition chronique au 1,1,1-trichloroéthane par inhalation (US EPA (IRIS), 2007a)

Cette valeur est établie de la même façon que la RfC pour une exposition sub-chronique, à partir des deux mêmes études de (Quast *et al.*, 1984 ; Quast *et al.*, 1988)³ et de (McNutt *et al.*, 1975). La construction de la valeur est identique.

Facteurs d'incertitude : Un facteur d'incertitude global de 100 a été appliqué correspondant à un facteur 3 pour prendre en compte la variation inter-espèce résiduelle après l'utilisation d'une modélisation PBPK, d'un facteur de 3 pour prendre en compte le manque de données relatives à une exposition chronique (notamment en ce qui concerne l'évaluation des effets neurotoxiques) et facteur 10 pour tenir compte de la variabilité au sein de l'espèce humaine.

Calcul : $1\ 462,5 \text{ mg.m}^{-3} \times 1/100 = 14,62 \text{ mg.m}^{-3}$ cette valeur étant supérieure à celle proposée par l'US EPA pour une durée d'exposition courte, par souci de cohérence c'est celle de l'exposition courte de $5,26.10^3 \mu\text{g.m}^{-3}$ arrondi à $5.10^3 \mu\text{g.m}^{-3}$ qui est retenue.

Indice de confiance : Un indice de confiance a été établi par l'US EPA, il est élevé pour l'étude source, moyen pour la base de données et moyen pour la valeur proposée.

OEHHA

L'OEHHA propose un REL de 0,2 ppm soit $10^3 \mu\text{g.m}^{-3}$ pour une exposition chronique au 1,1,1-trichloroéthane par inhalation (OEHHA, 2000)

Cette valeur est établie à partir d'une étude expérimentale de 3 mois chez la gerbille (Rosengren *et al.*, 1985). Le NOAEC de 70 ppm (380 mg.m^{-3}) pour des altérations biochimiques (augmentation du niveau de protéine GFA) est retenu comme dose critique. Aucun ajustement temporel n'est pratiqué puisqu'il s'agit d'une exposition menée en continu au cours de l'étude. Un NOAEL équivalent pour l'homme a été calculé en retenant la valeur par défaut de 1 pour le coefficient de partition sang/gaz entre l'animal et l'homme soit un NOAEC_{HEC} de 70 ppm (380 mg.m^{-3}).

Facteurs d'incertitude : Un facteur d'incertitude global de 300 a été appliqué correspondant à un facteur 10 pour prendre en compte l'extrapolation de l'animal à l'homme, d'un facteur 10 pour prendre en compte la variabilité au sein de l'espèce humaine et d'un facteur de 3 pour tenir compte de la durée de l'exposition sub-chronique dans l'étude clé.

Calcul : $70 \text{ ppm} \times 1/300 = 0,23 \text{ ppm}$ soit $10^3 \mu\text{g.m}^{-3}$

Indice de confiance : pas d'indice

➤ CHOIX DE L'INERIS

L'INERIS propose de retenir pour une exposition chronique au 1,1,1-trichloroéthane par inhalation la VTR de $10^3 \mu\text{g.m}^{-3}$ de l'OEHHA

Deux organismes proposent des valeurs pour des expositions chroniques l'US EPA (2007) et l'OEHHA (2000). Ces deux valeurs reposent sur des études expérimentales différentes : pour l'US EPA une étude chronique chez le rat et la souris (Quast *et al.* 1988) soutenue par une étude sub-chronique chez la souris (McNutt *et al.*, 1975) et pour l'OEHHA une étude sub-chronique chez la gerbille

³ La publication de 1984 n'est pas accessible et correspond très probablement au rapport d'étude, seule celle de 1988 a pu être évaluée.

(Rosengren et al., 1985). Les différentes études sont de qualité recevable. Les effets critiques correspondent à des altérations hépatiques pour l'US EPA et neurologiques pour l'OEHHA. L'étude retenue par l'OEHHA paraît la plus pertinente car elle rapporte un effet neurologique chez la gerbille au cours d'une exposition sub-chronique alors que l'étude de Quast retenue par l'US EPA rapporte un NOAEL à la dose la plus élevée. L'application des facteurs d'incertitude est cohérente pour les deux organismes et correspond à un facteur global de 100 pour l'US EPA et de 300 pour l'OEHHA. Il s'agit dans les deux cas d'un facteur 10 pour tenir compte de la variation de sensibilité au sein de l'espèce humaine et d'un facteur pour l'extrapolation des données à partir d'une étude chez l'animal qui est 3 pour l'US EPA et 10 pour l'OEHHA. L'OEHHA prend un facteur 3 supplémentaire pour prendre en compte la durée sub-chronique de l'étude clé et l'US EPA retient un facteur supplémentaire 3 pour prendre en compte le manque de données relatives à une exposition sub-chronique (notamment en ce qui concerne l'évaluation des effets neurotoxiques). Comme pour la VTR pour des expositions sub-chroniques, la valeur proposée par l'US EPA n'apparaît pas pertinente. Dans ces conditions, l'INERIS retient la valeur développée par l'OEHHA.

Indice de confiance moyen. L'étude est de bonne qualité et la construction de la VTR est recevable mais les données relatives à l'extrapolation des effets de la gerbille à l'homme sont limitées.

- **Voie orale**

Exposition sub-chronique

US EPA

L'US EPA propose une RfD de $7 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour une exposition sub-chronique au 1,1,1-trichloroéthane par voie orale (US EPA (IRIS), 2007b)

Cette valeur est établie à partir de l'étude par voie orale chez le rat et la souris pour une exposition de 13 semaines (NTP, 2000). Une modélisation par benchmark dose a été réalisée pour la diminution de poids corporel chez les souris mâles et femelles. La BMDL_{10} de $2\,155 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ calculée pour les femelles a été retenue comme point de départ.

Facteurs d'incertitude : Un facteur d'incertitude global de 300 a été appliqué correspondant à un facteur 10 pour prendre en compte la variation inter-espèce, d'un facteur 3 pour prendre en compte le manque de données de la base de données (notamment en lien avec l'absence d'évaluation des effets neurotoxiques alors que des effets sur le système nerveux central ont été observés pour des expositions aiguës) et un facteur 10 pour tenir compte de la variabilité au sein de l'espèce humaine.

Calcul : $2\,155 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1} \times 1/300 = 7,18 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ arrondi à $7 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$

Indice de confiance : Un indice de confiance a été établi par l'US EPA, il est élevé pour l'étude source, moyen pour la base de données et moyen pour la valeur proposée.

ATSDR

L'ATSDR propose un MRL de $20 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour une exposition sub-chronique au trichloroéthane par voie orale (ATSDR, 2006)

Cette valeur est établie à partir de la même étude expérimentale du NTP (2000). Une modélisation par Benchmarkdose a été menée pour la diminution de poids corporel à partir des données des souris mâles et femelles. La BMDL_{10} de $2\,185 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ calculée à partir de résultats chez la souris femelle a été retenue comme point de départ.

Facteurs d'incertitude : Un facteur d'incertitude global de 100 a été appliqué correspondant à un facteur 10 pour prendre en compte l'extrapolation de l'animal à l'homme et d'un facteur 10 pour prendre en compte la variabilité au sein de l'espèce humaine.

Calcul : $2\,185 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1} \times 1/100 = 21,85 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ arrondi à $20 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$

Indice de confiance : pas d'indice

➤ **CHOIX DE L'INERIS**

L'INERIS propose de retenir pour une exposition sub-chronique au 1,1,1-trichloroéthane par voie orale la VTR de $20 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ de l'ATSDR

Deux organismes proposent des valeurs l'US EPA (2007) et l'ATSDR (2006). Les deux organismes retiennent la même étude clé et le même effet critique : diminution du poids corporel chez les souris femelles. Le calcul est basé sur la même approche par modélisation d'une benchmarkdose et permet d'aboutir à un point de départ très proche : BMDL_{10} de $2\,155 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour l'US EPA et de $2\,185 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour l'ATSDR. La différence réside dans le choix des facteurs d'incertitude : les deux organismes retiennent un facteur 10 pour prendre en compte l'extrapolation des données animales à l'homme et un deuxième facteur 10 pour tenir compte de la variabilité de sensibilité au sein de l'espèce humaine, l'US EPA ajoute ensuite un facteur 3 pour prendre en compte l'absence de données permettant de conclure quant à de potentiels effets neurotoxiques pour des expositions sub-chroniques alors que des effets ont été identifiés pour des expositions aiguës. Le facteur de 3 proposé par l'US EPA ne semble pas nécessaire, l'INERIS recommande de retenir la valeur de l'ATSDR.

Indice de confiance : moyen du fait de l'effet critique retenu.

Exposition chronique

US EPA

L'US EPA propose une RfD de $2 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour une exposition chronique au 1,1,1-trichloroéthane par voie orale (US EPA (IRIS), 2007b)

Cette valeur est établie de la même manière que la RfD pour une exposition sub-chronique décrite ci-dessus à partir de l'étude par voie orale chez le rat et la souris pour une exposition de 13 semaines (NTP, 2000). Une modélisation par benchmark dose a été réalisée pour la diminution de poids corporel chez les souris mâles et femelles. La BMDL_{10} de $2\,155 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ calculée pour les femelles a été retenue comme point de départ.

Facteurs d'incertitude : Un facteur d'incertitude global de 1 000 a été appliqué, correspondant à un facteur 10 pour prendre en compte la variation inter-espèce, d'un facteur 3 pour tenir compte du de la durée d'exposition sub-chronique de l'étude source, d'un facteur 3 pour prendre en compte le manque de données de la base de données (notamment en lien avec l'absence d'évaluation des effets neurotoxiques alors que des effets sur le système nerveux central ont été observés pour des expositions aiguës) et facteur de 10 pour tenir compte de la variabilité au sein de l'espèce humaine.

Calcul : $2\,155 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1} \times 1/1\,000 = 2,155 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ arrondi à $2 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$

Indice de confiance : Un indice de confiance a été établi par l'US EPA, il est élevé pour l'étude source, moyen pour la base de données et moyen pour la valeur proposée.

OMS

L'OMS propose une TDI de $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour une exposition chronique au 1,1,1-trichloroéthane par voie orale (OMS, 2011)

Cette valeur est établie à partir de la même étude par voie orale chez le rat et la souris pour une exposition de 13 semaines (NTP, 2000). L'effet critique retenu est la diminution de poids des rats mâles, la dose critique est le NOAEL de 600 mg.kg^{-1} .

Facteurs d'incertitude : Un facteur d'incertitude global 1 000 a été appliqué correspondant à un facteur 10 pour prendre en compte la variation inter-espèce, d'un facteur 10 pour tenir compte du de

1,1,1-TRICHLOROETHANE

la durée d'exposition sub-chronique de l'étude source et facteur 10 pour tenir compte de la variabilité au sein de l'espèce humaine.

Calcul : $600 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1} \times 1/1\ 000 = 0,6 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$

Indice de confiance : Pas d'indice.

➤ CHOIX DE L'INERIS

L'INERIS propose de retenir pour une exposition chronique au 1,1,1-trichloroéthane par voie orale la VTR chronique de $2 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ de l'US EPA (2007).

Deux organismes proposent des VTR pour des expositions chroniques par voie orale, l'US EPA (2007), et l'OMS (2011). Les deux organismes retiennent la même étude source et le même effet critique : la diminution de poids corporel. L'OMS retient l'effet chez le mâle et comme dose critique le NOAEL de 600 mg.kg^{-1} alors que l'US EPA calcule la BMDL_{10} par modélisation et retient la valeur de $2\ 155 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ à partir des femelles. Le facteur d'incertitude global 1 000 est le même mais il n'est pas construit de la même manière par les deux organismes. Ils retiennent tous les deux un facteur 10 pour prendre en compte les incertitudes liées à l'extrapolation à partir des données animales et un facteur 10 pour la variabilité de sensibilité au sein de la population humaine. Les deux organismes retiennent un facteur d'incertitude pour tenir de la durée de 90 jours de l'étude source l'US EPA prend un facteur 3 alors que l'OMS prend un facteur 10. L'US EPA ajoute un facteur supplémentaire pour tenir compte de l'absence de données relative à de potentiels effets neurotoxiques. La démarche suivie par l'US EPA est la plus complète et la plus argumentée, l'INERIS recommande cette valeur. Indice de confiance : moyen du fait de l'effet critique retenu.

VTR sans seuil

Au regard des données disponibles, il n'est pas pertinent de développer des VTR pour des effets sans seuil ; aucune valeur n'a été retrouvée.

BIBLIOGRAPHIE

- ATSDR** (2006) - Toxicological profile for 1,1,1-Trichloroethane. Agency for Toxic substances and Disease Registry. Atlanta, Georgia, USA. <http://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp.asp?id=432&tid=76>.
- EU** (2011) - RÈGLEMENT (CE) No 286/2011 de la Commission du 10 mars 2011 modifiant, aux fins de son adaptation au progrès technique et scientifique, le règlement (CE) no 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges.
- Gamberale F. and Hultengren M.** (1973) - Methylchloroform exposure. II. Psychophysiological functions. *Work Environ Health*, **10**, 82-92.
- IARC** (1999) - Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 71: Re-evaluation of Some Organic Chemicals, Hydrazine and Hydrogen Peroxide. Part Two - Other compounds reviewed in plenary sessions. International Agency for Research on Cancer. p 881-903
- MacKay C.J., Campbell L., Samuel A.M., Alderman K.J., Idzikowski C., Wilson H.K. and Gompertz D.** (1987) - Behavioral changes during exposure to 1,1,1-trichloroethane: Time-course and relationship to blood solvent levels. *American Journal of Industrial Medicine*, **11**, 2, 223-239.
- McNutt N.S., Amster R.L., McConnell E.E. and Morris F.** (1975) - Hepatic lesions in mice after continuous inhalation exposure to 1, 1, 1-trichloroethane. *DTIC Document*.
- NTP** (2000) - Technical report on the toxicity studies of 1,1,1-Trichloroethane (CAS N° 71-55-6) administered in microcapsules in feed to F344/N rats and B6C3F1 mice. National Toxicology Program.
- OEHHA** (2000) - Appendix D.3 Chronic RELs and toxicity summaries using the previous version of the Hot Spots Risk Assessment guidelines. Office of Environmental Health Hazard Assessment. <http://www.oehha.org/air/allrels.html>.
- OEHHA** (2008) - All OEHHA Acute, 8-hour and Chronic Reference Exposure Levels (chRELs). Office of Environmental Health Hazard Assessment. <http://www.oehha.org/air/allrels.html>.
- OMS** (2011) - Guidelines for drinking-water quality, fourth edition. Geneva. 4rd, p 564.
- Quast J.F., Calhoun L.L. and McKenna M.J.** (1984) - Chlorothene VG: a chronic inhalation toxicity and oncogenicity study in rats and mice (part 1 and 2) with cover letter dated 082184 The Dow Chemical Company, Midland, MI. Submitted under TSCA Section 4; EPA Document No. 40-8424496; NTIS No. OTS0510656. .
- Quast J.F., Calhoun L.L. and Frauson L.E.** (1988) - 1,1,1-Trichloroethane formulation: A chronic inhalation toxicity and oncogenicity study in Fischer 344 rats and B6C3F1 mice. *Fundamental and Applied Toxicology*, **11**, 4, 611-625.
- Rosengren L.E., Aurell A., Kjellstrand P. and Haglid K.G.** (1985) - Astrogliosis in the Cerebral-Cortex of Gerbils after Long-Term Exposure to 1,1,1-Trichloroethane. *Scandinavian Journal of Work Environment & Health*, **11**, 6, 447-455.
- US EPA** (2007) - Toxicological review of 1,1,1-Trichloroethane Cas n° 71-55-6 - In support of summary information on the integrated risk information system IRIS). U.S. Environmental Protection Agency - .
- US EPA (IRIS)** (2007a) - 1,1,1-Trichloroethane. Inhalation RfC Assessment. U.S. Environmental Protection Agency - Integrated Risk Information System. <http://www.epa.gov/iris/subst/0197.htm>.
- US EPA (IRIS)** (2007b) - 1,1,1-Trichloroethane. Oral RfD Assessment. U.S. Environmental Protection Agency - Integrated Risk Information System. <http://www.epa.gov/iris/subst/0197.htm>.