

FICHE

DONNÉES
TOXICOLOGIQUES
ET ENVIRONNEMENTALES
DES SUBSTANCES CHIMIQUES

(ID Modèle = 2077339)

Tétrachloroéthylène

Ineris - 203535 - 2718928 - v1.0

28/07/2022

Les fiches de données toxicologiques et environnementales présentent de manière synthétique les données physicochimiques, toxicologiques, écotoxicologiques, réglementaires et les méthodes d'analyse utilisables lors d'une évaluation des risques pour la santé et l'environnement. Les données disponibles dans ces fiches sont également utilisables dans les situations réelles qui font suite par exemple à un accident, ou d'absence de cadrage réglementaire.

Responsable du programme : BISSON M.

Expert ayant participé à la rédaction :

S. Andrés, M. Bisson, M. Dallet, E. Boulvert, C. Hulot, M. Marlière, D. Oberson-Geneste

Vérification : ANDRES Sandrine

Approbation : Document approuvé le 28/07/2022 par MORIN ANNE

Veillez citer ce document de la manière suivante :

Institut national de l'environnement industriel et des risques, Tétrachloroéthylène, Verneuil-en-Halatte : Ineris - 203535 - v1.0, 28/07/2022.

Examen par le groupe d'experts externe : novembre 2019

Historique des révisions :

Version/ référence	Objet	Commentaires	Date
1	Création de la fiche		2000
2	Mise à jour de données		2003
3	Nouveau format		2004
4	Nouvelles VTR		2008
5	Révision des paragraphes 3 et 5		2011
5.1.	<u>Insertion Addendum 1 :</u> 3.3.2. Classification des effets cancérogènes, 3.4. Valeurs toxicologiques de référence, 5.3. Valeurs utilisées pour la population générale	Insertion de la nouvelle classification de l'US EPA (2012), des nouvelles valeurs de l'US EPA (2012), de l'OMS (2011) et des VGAI de l'ANSES (2010).	2012
5.2.	<u>Modification de la formulation addendum 1 :</u> 1. Introduction		2012
5.3.	<u>Mise à jour des données toxicologiques et Révision du choix de VTR</u>	Intégration des nouvelles données de la monographie de l'US EPA (2012). Insertion du choix de VTR révisé au vu des nouvelles valeurs de l'US EPA et de l'avis de l'ANSES sur les valeurs de l'US EPA dans le texte la fiche	Février 2014
6.1.	<u>Mise à jour complète de la fiche</u>		Décembre 2018
6.2.	<u>Intégration des nouvelles valeurs de l'Anses</u>		2021

Table des matières

Résumé	5
1 Généralités	9
1.1 Identification/caractérisation	9
1.2 Classification et autres identifications de dangers.....	9
1.3 Principes de production	9
1.4 Utilisations et restrictions d'usages.....	9
1.5 Principales sources d'exposition.....	10
2 Paramètres d'évaluation de l'exposition	13
2.1 Paramètres physico-chimiques.....	13
2.2 Comportement.....	14
2.2.1 Dans l'eau	14
2.2.2 Dans les sols	14
2.2.3 Dans l'air	14
2.3 Persistance	14
2.3.1 Dégradation abiotique.....	14
2.3.2 Biodégradation.....	15
2.4 Bio-accumulation et métabolisme.....	15
2.4.1 Organismes aquatiques.....	15
2.4.2 Organismes terrestres y compris les végétaux.....	15
3 Données toxicologiques	15
3.1 Devenir dans l'organisme	15
3.1.1 Études chez l'homme	15
3.1.2 Études chez l'animal.....	17
3.2 Toxicologie aiguë.....	19
3.2.1 Études chez l'homme	19
3.2.2 Études chez l'animal.....	20
3.3 Toxicologie chronique.....	21
3.3.1 Effets généraux (non cancérogènes – non reprotoxiques).....	21
3.3.2 Effets cancérigènes - Études principales.....	27
3.3.3 Caractère génotoxique - Études principales.....	32
3.3.4 Effets sur la reproduction et le développement	33
3.4 Valeurs toxicologiques de référence	35
3.4.1 Valeurs toxicologiques de référence pour des effets à seuil	36
3.4.2 Valeurs toxicologiques de référence pour des effets sans seuil.....	47
3.4.3 Synthèse des valeurs toxicologiques de référence retenues par l'Ineris.....	52
4 Données écotoxicologiques.....	53
4.1 Organismes aquatiques.....	53
4.1.1 Paramètres d'écotoxicité aiguë.....	53
4.1.2 Paramètres d'écotoxicité chronique.....	54
4.1.3 Valeurs seuil pour la protection des organismes aquatiques (colonne d'eau).....	55
4.2 Organismes benthiques.....	56

4.2.1	Valeurs seuil pour la protection des organismes benthiques	56
4.3	Organismes terrestres	57
4.3.1	Paramètres d'écotoxicité aiguë.....	57
4.3.2	Paramètres d'écotoxicité chronique.....	57
4.3.3	Valeurs seuil pour la protection des organismes terrestres.....	57
5	Valeurs sanitaires et environnementales.....	58
5.1	Valeurs utilisées en milieu de travail.....	58
5.2	Valeurs utilisées pour la population générale.....	58
5.3	Valeurs de référence pour la surveillance des écosystèmes	59
6	Méthodes de détection et de quantification dans l'environnement.....	60
7	Bibliographie.....	61



Résumé

Généralités – Principales Utilisations

Le tétrachloroéthylène est un solvant liquide utilisé dans le nettoyage à sec des vêtements, le dégraissage et nettoyage des pièces métalliques, le finissage des textiles, ou encore l'extraction des huiles et graisses. Il est également utilisé comme intermédiaire de synthèse notamment dans la fabrication des hydrocarbures fluorés.

Le tétrachloroéthylène n'est pas présent naturellement dans l'environnement, sa présence étant uniquement liée à des activités anthropiques.

Classification et autres indications de dangers

Danger		Pictogramme	Mention d'avertissement	Mention de danger	
				Code	Texte
Cancérogénicité	Carc. 2		Attention	H351	Susceptible de provoquer le cancer < indiquer la voie d'exposition s'il est formellement prouvé qu'aucune autre voie d'exposition ne conduit au même danger >
Dangers pour le milieu aquatique – Danger chronique	Aquatic Chronic 2		-	H411	Toxique pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme

■ Toxicocinétique

Chez l'homme, le tétrachloroéthylène est absorbé par inhalation (78 à 93 %). Une pénétration par voie cutanée est possible par contact avec le tétrachloroéthylène liquide. La distribution est mal connue, la demi-vie est courte et varie en fonction des organes entre 12 et 55 h. Le tétrachloroéthylène est faiblement métabolisé (1 à 3 %) au niveau hépatique. Le principal métabolite est l'acide trichloroacétique. Le tétrachloroéthylène absorbé est exhalé sous la forme inchangée, les métabolites étant éliminés par voie urinaire.

Chez l'animal, le tétrachloroéthylène est bien absorbé par inhalation (40 à 50 %) et par voie orale (80 à 100 %). Le tétrachloroéthylène se distribue préférentiellement vers les graisses et le lait mais il est retrouvé dans d'autres organes (foie, rein). Le taux de métabolisation varie en fonction de l'espèce. Le tétrachloroéthylène est métabolisé majoritairement en acide trichloroacétique. Comme chez l'homme, le tétrachloroéthylène est éliminé soit sous forme inchangée par voie pulmonaire soit sous forme de métabolites par voie urinaire.

■ Toxicité aiguë

Chez l'homme, à forte concentration, le tétrachloroéthylène provoque une dépression du SNC pouvant s'accompagner de difficultés respiratoires ou d'altérations hépatiques transitoires et de troubles cardiaques. En cas d'ingestion accidentelle, des signes digestifs (vomissements et saignements), une nécrose rénale, une anémie modérée et une augmentation des activités enzymatiques hépatiques sont les principaux effets observés.

Chez l'animal, le tétrachloroéthylène présente une faible toxicité aiguë quelle que soit la voie d'administration. Les symptômes principalement observés sont une hypotonie musculaire, une somnolence, des tremblements et des altérations hépatiques voire une dépression du système nerveux central (SNC) dans les cas les plus graves. Le tétrachloroéthylène est un irritant cutané.

■ Toxicité chronique

- Effets systémiques

Chez l'homme, les effets neurologiques, et en particulier des altérations de la vision des couleurs, constituent les effets les plus sensibles des expositions par inhalation et par voie orale au tétrachloroéthylène. Des altérations rénales, au niveau du tubule proximal, sont également décrites de même que des altérations hépatiques mais uniquement pour des expositions prolongées (supérieures à une dizaine d'années) par inhalation.

Chez l'animal, des expositions par inhalation au tétrachloroéthylène, induisent des effets hépatiques, rénaux, des troubles neurologiques et respiratoires. Pour l'exposition par voie orale, il s'agit essentiellement d'altérations hépatiques et rénales. Un ralentissement de la réponse à des tests de nociception est observé chez les rats.

- Effets cancérogènes

Chez l'homme, de nombreuses études constatent une association possible entre cancers (système hématopoïétique, foie, vessie, poumon, œsophage) et l'exposition par inhalation au tétrachloroéthylène mais les effectifs des populations sont limités et les excès de risques restent faibles. Des biais sont possibles ; la causalité n'est pas établie. Seule l'association avec la survenue de cancer de la vessie semble faire consensus. Les observations pour des expositions par voie orale sont nombreuses, mais l'interprétation est limitée en raison de la co-exposition fréquente à d'autres substances.

Le tétrachloroéthylène est cancérogène chez l'animal. Pour des expositions par inhalation, des carcinomes et des adénomes hépatocellulaires sont observés chez la souris et des leucémies sont observées chez le rat. Pour des expositions par voie orale, des carcinomes hépatocellulaires sont rapportés chez la souris.

Le tétrachloroéthylène est classé cancérogène en catégorie 2 par l'union européenne (préoccupante pour l'homme en raison d'effets cancérogènes possibles), en groupe 2A par l'IARC (probablement cancérogène pour l'homme) et en classe B1 par l'US EPA (cancérogène possible pour l'homme).

Le tétrachloroéthylène n'est pas classé génotoxique par l'Union Européenne car les seuls résultats positifs concernent des tests non classiquement utilisés.

- Effets sur la reproduction et le développement

Chez l'homme, les rares données disponibles ne mettent pas en évidence d'effet sur la reproduction. Chez l'animal, il n'a pas été identifié d'effet sur la fertilité.

Chez l'homme, les rares données disponibles ne mettent pas en évidence d'effet sur le développement. Chez l'animal, les effets sur le développement surviennent pour des expositions par inhalation. Il s'agit essentiellement de retard de croissance et d'ossification. Toutefois, ces résultats ne sont pas assez robustes pour permettre un classement du tétrachloroéthylène par l'Union Européenne.

▪ Choix de VTR

Type d'effet	Substances chimiques (CAS)	Voie d'exposition (durée)	Facteur d'incertitude	Valeur de référence	Indice de confiance	Source, Année de révision de VTR	Date de choix
Effets à seuil	Tétrachloroéthylène (127-18-4)	Inhalation (aiguë)	10	MRL = 1,38 mg.m ⁻³ (0,2 ppm)	fort	ANSES, 2018	ANSES, 2018
		Inhalation (sub-chronique)	30	VTR = 0,4 mg.m ⁻³ (0,06 ppm)	fort	ANSES, 2018	ANSES, 2018
		Inhalation (chronique)	30	VTR = 0,4 mg.m ⁻³ (0,06 ppm)	fort	ANSES, 2018	ANSES, 2018
		Orale (aiguë)	300	MRL = 8.10 ⁻³ mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	moyen	ATSDR, 2019	INERIS, 2019
		Orale (sub-chronique)	300	TDI = 8.10 ⁻³ mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	moyen	ATSDR, 2019	INERIS, 2019
		Orale (chronique)	300	TDI = 8.10 ⁻³ mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	moyen	ATSDR, 2019	INERIS, 2019
Effets sans seuil	Tétrachloroéthylène (127-18-4)	Inhalation (chronique)	-	ERU _i = 2,6.10 ⁻⁷ (µg.m ⁻³) ⁻¹	moyen à faible	Anses, 2018	ANSES, 2018
		Orale (chronique)	-	ERU _o = 2,1.10 ⁻³ (mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹) ⁻¹	Par défaut	US EPA, 2012	ANSES, 2016

Devenir environnemental et données écotoxicologiques

▪ Devenir environnemental

- Comportement

Le tétrachloroéthylène s'adsorbe en quantité négligeable dans les sols, il est donc assez mobile et il gagne facilement les eaux souterraines.

- Persistance

Le tétrachloroéthylène peut s'accumuler au fond de l'aquifère. Il se volatilise dans l'air rapidement à partir des eaux de surface. Il n'y a pas de biodégradation du tétrachloroéthylène en aérobie.

- Bioaccumulation

Il n'est pas bioaccumulable.

▪ Écotoxicité aquatique

- Organismes de la colonne d'eau

- Ecotoxicité aiguë

- Algues : la CE₅₀ (72 h) est de 3,64 mg.L⁻¹ pour *Chlamydomonas reinhardtii*
- Invertébrés : la CE₅₀ (48 h) est de 8,5 mg.L⁻¹ pour *Daphnia magna*
- Poissons : la CL₅₀ (96 h) est de 5 mg.L⁻¹ pour *Oncorhynchus mykiss* et pour *Limanda*

- Ecotoxicité chronique

- Algues : la CE₁₀ (72 h) est de 1,77 mg.L⁻¹ pour *Chlamydomonas reinhardtii*
- Micro-crustacés : la NOEC (28 j) est de 0,51 pour *Daphnia magna*
- Poissons : la MATC est de 1,4 - 2,8 pour *Pimephales promelas*

- Organismes benthiques

Aucun résultat valide avec des organismes sédimentaires n'est disponible.

▪ Écotoxicité pour les organismes terrestres, y compris les prédateurs

Il est très difficile de tester la toxicité du tétrachloroéthylène vis-à-vis des organismes terrestres en raison de la forte volatilité de celui-ci.

- Ecotoxicité aiguë :

La seule valeur disponible est mesurée sur invertébrés.

- Invertébrés : la CL₅₀ (24 h) est de 549 mg.kg⁻¹ pour *Folsomia candida*.

- Ecotoxicité chronique

Les données sur les organismes terrestres ne peuvent pas être validées compte tenu de la volatilité du tétrachloroéthylène.

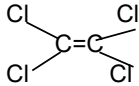
▪ PNEC

Substances chimiques (n°CAS)	Compartiment	Seuil	Facteur d'extrapolation	Valeur de PNEC	Unité	Source, année
Tétrachloroéthylène (127-18-4)	Colonne d'eau	PNEC _{eau douce}	10	51	µg.L ⁻¹	CE (2005)
		PNEC _{eau marine}	100	5	µg.L ⁻¹	Ineris (ce document)
	Sédiment	PNEC _{sed eau douce}	Coefficient de partage	277	µg.kg ⁻¹ de sédiment humide µg.kg ⁻¹ de sédiment sec	INERIS (2008)
		PNEC _{sed eau marine}		27,7		
	Sol	PNEC _{sol}	Coefficient de partage	722	µg.kg ⁻¹ de sédiment humide µg.kg ⁻¹ de sédiment sec	INERIS (2008)
				72,2		
Biote	PNEC _{orale}			Pas de données valides	µg.kg ⁻¹ de sol humide µg.kg ⁻¹ de sol sec	-
				Non pertinent	µg.kg ⁻¹ de nourriture	

1 Généralités

1.1 Identification/caractérisation

Tableau 1 : Nom et principaux synonymes du tétrachloroéthylène, numéros d'identification



Substances chimiques	N° CAS	N° EINECS	Synonyme	Force physique (*)
Tétrachloroéthylène C_2Cl_4 $Cl_2C = CCl_2$ 	127-18-4	204-825-9	Tétrachloroéthène Perchloroéthylène Chlorure de carbone 1,1,2,2-Tétrachloroéthylène	liquide

(*) dans les conditions ambiantes habituelles

1.2 Classification et autres identifications de dangers

Le Tétrachloroéthylène fait l'objet d'une classification harmonisée selon le règlement européen relatif à la classification et l'étiquetage des substances et mélanges (Règlement CLP (CE) n° 1272/2008).

Tableau 2 : Classification harmonisée

Danger		Pictogramme	Mention d'avertissement	Mention de danger	
				Code	Texte
Cancérogénicité	Carc. 2		Attention	H351	Susceptible de provoquer le cancer < indiquer la voie d'exposition s'il est formellement prouvé qu'aucune autre voie d'exposition ne conduit au même danger >
Dangers pour le milieu aquatique – Danger chronique	Aquatic Chronic 2		-	H411	Toxique pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme

1.3 Principes de production

Actuellement la majorité du tétrachloroéthylène est produite par l'un des trois procédés :

- Chloration directe d'hydrocarbures (méthane, éthane, propane ou le propylène à des températures élevées, avec ou sans catalyseur).
- Chloration non catalytique du dichlorure d'éthylène ou d'autres hydrocarbures chlorés en C_2 .
- Oxychloration de l'éthylène via le dichlorure d'éthylène largement utilisé pour coproduire du trichloréthylène et du tétrachloroéthylène.

1.4 Utilisations et restrictions d'usages

Le tétrachloroéthylène est utilisé comme solvant et comme nettoyant à sec dans la fabrication et dans la finition des textiles, pour le nettoyage et le dégraissage des métaux. Il est employé dans les décapants pour la peinture, les encres d'imprimerie, dans la formulation d'adhésifs et de produits de nettoyage spécifiques. Il est également largement utilisé comme intermédiaire de synthèse notamment dans la fabrication des hydrocarbures fluorés.

En 1990, la consommation annuelle de tétrachloroéthylène était estimée à 235 kilotonnes en Europe occidentale.

Restrictions d'usage

→ L'arrêté du 5 décembre 2012 modifiant l'arrêté du 31 août 2009 applicable aux installations de nettoyage à sec, prévoit l'interdiction progressive du perchloroéthylène dans les locaux contigus à des locaux occupés par des tiers et en fixe des valeurs limites de qualité de l'air à respecter d'ici là. La circulaire du 16 août 2013 rappelle les principales échéances.

→ Le tétrachloroéthylène fait partie de la liste des substances interdites dans les produits cosmétiques, annexe II du règlement (CE) N° 1223/2009 relatif aux produits cosmétiques.

→ Fait partie de la liste des substances de l'état chimique devant être surveillées dans les eaux de surface Annexe II de l'**arrêté du 7 août 2015 modifiant l'arrêté du 25 janvier 2010 établissant le programme de surveillance de l'état des eaux**

→ Le tétrachloroéthylène de par sa forte présence dans les logements est concerné par l'arrêté du 19/04/11 relatif à l'étiquetage des produits de construction ou de revêtement de mur ou de sol et des peintures et vernis sur leurs émissions de polluants volatils.

1.5 Principales sources d'exposition

Le tétrachloroéthylène n'est pas présent naturellement dans l'environnement, sa présence étant uniquement liée à des activités anthropiques.

Dans les milieux urbains, l'activité pressing est la principale source de contamination.

Les concentrations en tétrachloroéthylène sont ponctuellement mesurées dans l'eau de boisson. Les bulletins d'analyse sont disponibles par unité de distribution sur le site du Ministère des Solidarités et de la Santé⁽¹⁾.

¹ Site du Ministère des Solidarités et de la Santé : <https://solidarites-sante.gouv.fr/sante-et-environnement/eaux/eau>

Concentrations ubiquitaires

Tableau 3 : Concentrations habituellement retrouvées dans les milieux en l'absence de source connue en tétrachloroéthylène

Milieu	Concentrations ou gamme de concentrations	Référence																										
Air																												
	<p>Campagne réalisée dans la chambre principale/pièce assimilée et dans le garage communiquant avec le logement</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Percentile</th> <th colspan="2">Concentration ($\mu\text{g.m}^{-3}$)</th> </tr> <tr> <th>Chambre (n=541)</th> <th>Garage (n=139)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>10</td> <td>< 0,4 (LD)</td> <td>< 0,4 (LD)</td> </tr> <tr> <td>25</td> <td>< 1,2 (LQ)</td> <td>< 0,4 (LD)</td> </tr> <tr> <td>50</td> <td>1,4</td> <td>< 1,2 (LQ)</td> </tr> <tr> <td>75</td> <td>2,7</td> <td>< 1,2 (LQ)</td> </tr> <tr> <td>90</td> <td>5,2</td> <td>1,9</td> </tr> <tr> <td>95</td> <td>7,3</td> <td>2,5</td> </tr> <tr> <td>100</td> <td>684,3</td> <td>8,2</td> </tr> </tbody> </table>	Percentile	Concentration ($\mu\text{g.m}^{-3}$)		Chambre (n=541)	Garage (n=139)	10	< 0,4 (LD)	< 0,4 (LD)	25	< 1,2 (LQ)	< 0,4 (LD)	50	1,4	< 1,2 (LQ)	75	2,7	< 1,2 (LQ)	90	5,2	1,9	95	7,3	2,5	100	684,3	8,2	(Kirchner et al., 2006)
Percentile	Concentration ($\mu\text{g.m}^{-3}$)																											
	Chambre (n=541)	Garage (n=139)																										
10	< 0,4 (LD)	< 0,4 (LD)																										
25	< 1,2 (LQ)	< 0,4 (LD)																										
50	1,4	< 1,2 (LQ)																										
75	2,7	< 1,2 (LQ)																										
90	5,2	1,9																										
95	7,3	2,5																										
100	684,3	8,2																										
Air intérieur	<p>Concentrations annuelles par pièce dans des logements performants en énergie</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Percentile</th> <th colspan="2">Concentration ($\mu\text{g.m}^{-3}$)</th> </tr> <tr> <th>Chambre (n=68)</th> <th>Séjour (n=60)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Min</td> <td><0,08 (LD)</td> <td><0,08 (LD)</td> </tr> <tr> <td>25</td> <td><0,24 (LQ)</td> <td><0,08 (LD)</td> </tr> <tr> <td>50</td> <td><0,24 (LQ)</td> <td><0,08 (LD)</td> </tr> <tr> <td>75</td> <td>0,3</td> <td>0,3</td> </tr> <tr> <td>100</td> <td>29</td> <td>12</td> </tr> </tbody> </table> <p>Les données de ce rapport sont issues d'une base de référence, alimentée à partir du volontariat, qui n'a pas vocation à être statistiquement représentative de l'ensemble des bâtiments performants en énergie construits ou rénovés en France.</p>	Percentile	Concentration ($\mu\text{g.m}^{-3}$)		Chambre (n=68)	Séjour (n=60)	Min	<0,08 (LD)	<0,08 (LD)	25	<0,24 (LQ)	<0,08 (LD)	50	<0,24 (LQ)	<0,08 (LD)	75	0,3	0,3	100	29	12	(Derbez et al., 2016)						
Percentile	Concentration ($\mu\text{g.m}^{-3}$)																											
	Chambre (n=68)	Séjour (n=60)																										
Min	<0,08 (LD)	<0,08 (LD)																										
25	<0,24 (LQ)	<0,08 (LD)																										
50	<0,24 (LQ)	<0,08 (LD)																										
75	0,3	0,3																										
100	29	12																										
Air extérieur	<p>Air à l'extérieur des logements (n = 517 échantillons, tous logements)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Percentile</th> <th>Concentration ($\mu\text{g.m}^{-3}$)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>10</td> <td>< 0,4 (LD)</td> </tr> <tr> <td>25</td> <td>< 1,2 (LQ)</td> </tr> <tr> <td>50</td> <td>< 1,2 (LQ)</td> </tr> <tr> <td>75</td> <td>1,4</td> </tr> <tr> <td>90</td> <td>2,4</td> </tr> <tr> <td>95</td> <td>3,9</td> </tr> <tr> <td>100</td> <td>17,7</td> </tr> </tbody> </table>	Percentile	Concentration ($\mu\text{g.m}^{-3}$)	10	< 0,4 (LD)	25	< 1,2 (LQ)	50	< 1,2 (LQ)	75	1,4	90	2,4	95	3,9	100	17,7	Kirchner et al., 2006										
Percentile	Concentration ($\mu\text{g.m}^{-3}$)																											
10	< 0,4 (LD)																											
25	< 1,2 (LQ)																											
50	< 1,2 (LQ)																											
75	1,4																											
90	2,4																											
95	3,9																											
100	17,7																											

Milieu	Concentrations ou gamme de concentrations	Référence												
Eau														
Eau de surface	Pas de données génériques. Données locales de mesures disponibles sur la base Naïades	Base de données « Naïades » sur la qualité des eaux de surface (http://www.naiades.eaufrance.fr/)												
Eau souterraine	<p>France Métropolitaine, concentration moyenne par point de mesure en tétrachloroéthylène, de 2007 à 2009 (n = 1 654 échantillons) :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Gamme de concentrations moyennes</th> <th>Fréquence</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pas de quantification</td> <td>90,9 %</td> </tr> <tr> <td>Moins de 5 µg.L⁻¹</td> <td>7,7 %</td> </tr> <tr> <td>Entre 5 et 10 µg.L⁻¹</td> <td>0,5 %</td> </tr> <tr> <td>Entre 10 et 20 µg.L⁻¹</td> <td>0,6 %</td> </tr> <tr> <td>Plus de 20 µg.L⁻¹</td> <td>0,3 %</td> </tr> </tbody> </table> <p>Ces résultats sont accompagnés, dans la publication, d'une carte de France Métropolitaine avec la localisation des points de mesure selon la gamme de concentrations moyennes.</p>	Gamme de concentrations moyennes	Fréquence	Pas de quantification	90,9 %	Moins de 5 µg.L ⁻¹	7,7 %	Entre 5 et 10 µg.L ⁻¹	0,5 %	Entre 10 et 20 µg.L ⁻¹	0,6 %	Plus de 20 µg.L ⁻¹	0,3 %	(Commissariat Général au Développement Durable, 2011b)
	Gamme de concentrations moyennes	Fréquence												
	Pas de quantification	90,9 %												
Moins de 5 µg.L ⁻¹	7,7 %													
Entre 5 et 10 µg.L ⁻¹	0,5 %													
Entre 10 et 20 µg.L ⁻¹	0,6 %													
Plus de 20 µg.L ⁻¹	0,3 %													
<p>DOM, concentration moyenne par point de mesure en tétrachloroéthylène, de 2007 à 2009 (n = 100 échantillons) :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Gamme de concentrations moyennes</th> <th>Fréquence</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pas de quantification</td> <td>98,0 %</td> </tr> <tr> <td>Moins de 5 µg.L⁻¹</td> <td>1,0 %</td> </tr> <tr> <td>Entre 5 et 10 µg.L⁻¹</td> <td>0 %</td> </tr> <tr> <td>Entre 10 et 20 µg.L⁻¹</td> <td>0 %</td> </tr> <tr> <td>Plus de 20 µg.L⁻¹</td> <td>1,0 %</td> </tr> </tbody> </table> <p>Ces résultats sont accompagnés, dans la publication, d'une carte des DOM avec la localisation des points de mesure selon la gamme de concentrations moyennes.</p>	Gamme de concentrations moyennes	Fréquence	Pas de quantification	98,0 %	Moins de 5 µg.L ⁻¹	1,0 %	Entre 5 et 10 µg.L ⁻¹	0 %	Entre 10 et 20 µg.L ⁻¹	0 %	Plus de 20 µg.L ⁻¹	1,0 %	(Commissariat Général au Développement Durable, 2011b)	
Gamme de concentrations moyennes	Fréquence													
Pas de quantification	98,0 %													
Moins de 5 µg.L ⁻¹	1,0 %													
Entre 5 et 10 µg.L ⁻¹	0 %													
Entre 10 et 20 µg.L ⁻¹	0 %													
Plus de 20 µg.L ⁻¹	1,0 %													
	Données locales de mesures disponibles sur la base ADES	Base de données « ADES » sur la qualité des eaux souterraines (http://www.ades.eaufrance.fr/)												
Sédiment														
	Pas de valeurs attendues en l'absence d'une pollution spécifique (< LQ)	-												
Sol														
	Pas de valeurs attendues en l'absence d'une pollution spécifique (< LQ)	-												

LD : Limite de Détection ; LQ : Limite de Quantification

* **Nota Bene** : Les sources des données sont multiples : agences de l'eau et offices de l'eau (notamment dans le cadre du programme de surveillance de la Directive Cadre sur l'Eau), ministère chargé de la santé, BRGM, banque de données ADES. Les résultats d'analyse ont donc pu être obtenus par divers laboratoires disposant de LQ différentes.

2 Paramètres d'évaluation de l'exposition

2.1 Paramètres physico-chimiques

Tableau 4 : Principaux paramètres physico-chimique pour le tétrachloroéthylène

Paramètre	Valeur	Étendue	Référence
Facteur de conversion (dans l'air à 20 °C)	1 ppm = 6,90 mg.m ⁻³ à 20 °C		
Seuil olfactif (ppm)	1,0		ATSDR, 2019
Masse molaire (g.mol ⁻¹)	165,8		HSDB, 2018, Verschueren, 1996, Lide, 1998
Point d'ébullition (°C) (à pression normale)	121		HSDB, 2018, Lide, 1998, Verschueren, 1996
Pression de vapeur (Pa)	1 900 à 20 °C 2 462 à 25 °C	1 867 à 1 900 2 460 à 2 480	IUCLID, 1996, OMS IPCS, 1996, Verschueren, 1996 ATSDR, 2019, Hempfling <i>et al.</i> , 1997, HSDB, 2018
Densité - vapeur (par rapport à l'air) - liquide	5,8 (par rapport à l'air (à 20 °C)) d ²⁰ ₄ : 1,6227	1,60 à 1,6230	OMS IPCS, 1996, INRS, 2012 ATSDR, 2019, HSDB, 2018, Verschueren, 1996, Lide, 1998, Merck, 1989
Tension superficielle (N.m ⁻³)	32,1.10 ⁻³ à 20 °C	31,74.10 ⁻³ à 32,32.10 ⁻³	HSDB, 2018, Guide de la Chimie, 1999, Ullmann, 1986, OMS IPCS, 1996
Viscosité dynamique (Pa.s)	0,88.10 ⁻³ à 20 °C 0,839.10 ⁻³ à 25 °C		Guide de la Chimie, 1999, Ullmann, 1986 HSDB, 2018
Solubilité (mg.L ⁻¹) dans l'eau	150 à 25 °C	140 à 200	ATSDR, 2019, Hempfling <i>et al.</i> , 1997, HSDB, 2018, IUCLID, 1996, US EPA, 1996, Verschueren, 1996
Log Kow	2,67	2,53 à 3,40	HSDB, 2018, IUCLID, 1996, US EPA, 1996
Koc (L.kg ⁻¹)	247 ₍₁₎	200 à 360	STF, 1991, US EPA, 1996
Coefficient de partage sol-eau : Kp_sol(L.kg ⁻¹)	(2)		
Coefficient de partage sédiments-eau : Kp_sed (L.kg ⁻¹)	(2)		
Coefficient de partage matière en suspension-eau : Kp_susp (L.kg ⁻¹)	(2)		

Paramètre	Valeur	Étendue	Référence
Constante de Henry (Pa.m ³ .mol ⁻¹)	1 844 à 25 °C	1 823 à 1 864	Gossett, 1987, US EPA, 1996
Coefficient de diffusion dans l'air (cm ² .s ⁻¹)	7,2.10 ⁻² à 25 °C	7,2 à 8,0.10 ⁻²	STF, 1991, US EPA, 1996
Coefficient de diffusion dans l'eau (cm ² .s ⁻¹)	8,2 .10 ⁻⁶ à 25 °C	7,5 à 8,2.10 ⁻⁶	STF, 1991, US EPA, 1996
Coefficient de diffusion à travers le / adsorption sur PEHD (m².j⁻¹)	7,7. 10 ⁻⁷		Veerkamp et ten Berge, 1994
Perméabilité cutanée à une solution aqueuse (cm.h⁻¹)	0,37		US EPA, 1992

(1) Les valeurs rapportées dans la littérature varient de 80 à plus de 1 000 L.kg⁻¹ (ATSDR, 1997 ; Hempfling et al., 1997 ; IUCLID, 1996). La valeur proposée est une moyenne géométrique d'une dizaine de valeurs mesurées sur des sols sableux, limoneux, argileux (variant entre 200 et 360 L.kg⁻¹), rapportées dans la base STF (1991) et le document de l'US EPA (1996).

(2) La valeur pourra être calculée à partir de l'expression suivante : $K_d = f_{oc} \times K_{oc}$ (suivant l'hypothèse d'une adsorption sur la seule fraction organique du sol, du sédiment ou des matières en suspension, ce qui revient à négliger l'adsorption sur la fraction minérale et qui conduit à majorer le transfert du sol vers l'eau ou l'air). La valeur de f_{oc} est issue de mesure de terrain ou par défaut une valeur issue de la littérature, par exemple celle du TGD (CE, 1996), de 0,02 pour f_{oc_sol} , de 0,05 pour f_{oc_sed} , de 0,1 pour f_{oc_mes} .

2.2 Comportement

2.2.1 Dans l'eau

Le tétrachloroéthylène a une solubilité relativement faible dans l'eau. Plus fluide que l'eau, il migre plus rapidement que l'eau en sous-sol. Plus dense que l'eau il peut s'accumuler au fond de l'aquifère. Inversement, en cas de pollution du sous-sol, une grande partie du polluant peut se volatiliser ou se retrouver dans l'air du sol.

2.2.2 Dans les sols

Le tétrachloroéthylène s'adsorbe en quantité négligeable dans les sols, il est donc assez mobile dans les sols, et il gagne facilement les eaux souterraines.

2.2.3 Dans l'air

Le tétrachloroéthylène contenu dans les eaux de surface se volatilise rapidement dans l'atmosphère. La volatilisation est d'autant plus rapide que le taux de mélange des eaux est fort, ce qui entraîne de fortes variations dans les taux d'évaporation mesurés. Les demi-vies par évaporation ont été estimées à 5 - 12 jours en étangs, 3 heures à 7 jours en rivières et 3 - 14 jours en lacs (Lyman *et al.*, 1981). En mésocosmes de 13 m³ d'eau douce, les demi-vies ont varié de 11 à 25 jours suivant la saison (Wakeham *et al.*, 1983).

2.3 Persistance

2.3.1 Dégradation abiotique

Dans l'atmosphère, le tétrachloroéthylène est soumis à une photooxydation, sa persistance peut varier entre une demi-vie de deux mois et une dégradation complète en une heure.

Les produits de dégradation du tétrachloroéthylène sont le trichloroéthylène, le dichloroéthylène (principalement le cis-1,2) et le chlorure de vinyle.

En milieu aquatique, la dégradation abiotique du tétrachloroéthylène est assez lente. La volatilisation est son principal processus de perte.

2.3.2 Biodégradation

Il n'y a pas de biodégradation du tétrachloroéthylène en aérobie. Certaines études montrent une biodégradation en anaérobie mais celle-ci est très dépendante des conditions d'essai.

2.4 Bio-accumulation et métabolisme

2.4.1 Organismes aquatiques

Plusieurs essais ont été réalisés sur des poissons. Un BCF de l'ordre de 40 - 50 peut être retenu suite aux essais suivants :

- sur *Lepomis macrochirus*, BCF = 49 (Barrows *et al.*, 1980)
- sur *Oncorhynchus mykiss*, BCF = 40 (Neely *et al.*, 1974)

L'accumulation du tétrachloroéthylène dans les poissons est en conséquence peu probable.

Un BCF sur les algues marines de 312 pour *Heterosigma akashiwo* et de 101 pour *Skeletonema costatum* a été rapporté par Wang *et al.*, 1996.

2.4.2 Organismes terrestres y compris les végétaux

Aucun résultat d'essai valide n'a pu être trouvé dans la littérature.

3 Données toxicologiques

L'ensemble des informations et des données toxicologiques provient de diverses monographies publiées par des organismes reconnus pour la qualité scientifique de leurs documents (ATSDR, 1997, 2014, 2019 ; IARC, 1995, 2014 ; OEHHA, 2016 ; US EPA, 2012). Les références bibliographiques aux auteurs sont citées pour permettre un accès direct à l'information scientifique mais n'ont généralement pas fait l'objet d'un nouvel examen critique par les rédacteurs de la fiche.

3.1 Devenir dans l'organisme

La principale voie de pénétration du tétrachloroéthylène dans l'organisme est la voie pulmonaire et, dans une moindre mesure, les voies orale et cutanée (OMS CICAD, 2006).

3.1.1 Études chez l'homme

3.1.1.1 Absorption

L'absorption pulmonaire du tétrachloroéthylène est rapide et le passage au niveau sanguin se fait facilement. Chez six volontaires masculins, l'absorption du tétrachloroéthylène, après une exposition de 72 ppm (488 mg.m⁻³) durant 4 h au repos, a été estimée à 455 mg (intervalle : 370 - 530). Pour une exposition de 144 ppm (976 mg.m⁻³) durant 4 h, l'absorption a été de 945 mg (intervalle : 670 - 1 210) au repos, et de 1 318 mg (intervalle : 1 060 - 1 510) après la réalisation d'exercices intermittents (100 W, deux fois 30 minutes sur 4 h). La rétention alvéolaire après exposition au repos a été estimée à environ 60 % (Monster et Houtkooper, 1979). L'absorption est de 78 à 93 % chez des volontaires exposés à des concentrations de 340 à 630 mg.m⁻³ (Benoit *et al.*, 1985).

Par voie orale, aucune donnée spécifique n'est disponible chez l'homme mais, compte tenu des propriétés physico-chimiques du composé et des observations issues des études lors ingestions accidentelles ou volontaires, l'absorption est possible.

La pénétration cutanée du tétrachloroéthylène a été étudiée chez l'homme. Cinq volontaires, protégés des vapeurs de tétrachloroéthylène, ont immergé un de leurs pouces dans du tétrachloroéthylène liquide (99 % pureté) durant 40 minutes (Stewart et Dodd, 1964). La concentration moyenne maximale de tétrachloroéthylène dans les alvéoles pulmonaires à la fin de l'exposition a été de 0,31 ppm, tombant à 0,23 ppm deux heures après. Dans une autre étude, six volontaires ont immergé leur avant-bras dans du tétrachloroéthylène liquide. La contribution cutanée est estimée à 0,3 % (exposition à 164 ppm pendant 20 minutes ; coefficient de perméabilité, Kp = 0,054 cm.h⁻¹)(Kezic *et al.*, 2000).

Après une période d'exposition de 3,5 heures à 600 ppm, la pénétration percutanée de vapeurs de tétrachloroéthylène a été estimée à seulement 1 % de ce qui serait absorbé par le tractus respiratoire (Riihimaki et Pfaffl, 1978).

Enfin, les travaux de Poet *et al.* (Poet *et al.*, 2002) en exposition contrôlée chez l'homme (exposition d'une main dans une terre contaminée à 30 g.L⁻¹) concluent à un flux de 10,1 mg.h⁻¹ soit 0,021 mg.cm⁻².h⁻¹ ce qui permet d'évaluer la contribution de la voie cutanée à 6,1 %.

3.1.1.2 Distribution

Bien que la distribution du tétrachloroéthylène n'ait pas fait l'objet d'une investigation chez l'homme, il est raisonnable de postuler que, comme chez l'animal, ce composé se répartit dans l'ensemble de l'organisme, avec une préférence pour le SNC et le tissu adipeux, puis le foie, les reins et les poumons. Des cas de décès après exposition au tétrachloroéthylène, ont permis d'obtenir des données sur les concentrations de ce composé au niveau de divers tissus. Le tétrachloroéthylène a été détecté dans le foie (240 mg.kg⁻¹), les reins (71 mg.kg⁻¹), le cerveau (69 mg.kg⁻¹) et les poumons (30 mg.kg⁻¹) d'un travailleur décédé après avoir inhalé de fortes concentrations de ce composé (Levine *et al.*, 1981). Le coefficient de partage sang : air du tétrachloroéthylène chez l'homme est compris entre 10,3 et 14,0 (Hattis *et al.*, 1990 ; Gearhart *et al.*, 1993). Le coefficient de partition graisse : sang est compris entre 125 et 159 chez l'homme (Gearhart *et al.*, 1993 ; Byczkowski et Fisher, 1994). Chez l'homme, la demi-vie du tétrachloroéthylène est estimée à 12 - 16 heures dans les tissus vascularisés, 30 - 40 heures dans les muscles et 55 heures au niveau des tissus adipeux (ATSDR, 1997 ; OMS CICAD, 2006).

Le tétrachloroéthylène a été mesuré dans le lait maternel (Schreiber *et al.*, 2002).

3.1.1.3 Métabolisme

Chez l'homme, la majeure partie du tétrachloroéthylène inhalé est exhalée telle quelle (OMS CICAD, 2006). La voie principale de dégradation du tétrachloroéthylène fait intervenir une oxydation par les cytochromes P450 et conduit à l'acide trichloroacétique (TCA)(Ikeda *et al.*, 1972 ; Fernandez *et al.*, 1976 ; Ikeda, 1977 ; Monster *et al.*, 1979, Monster *et al.*, 1983 ; Ziglio *et al.*, 1985 ; Skender *et al.*, 1991 ; Popp *et al.*, 1992). A partir d'un certain niveau de dose, encore mal défini, une seconde voie de métabolisation implique la conjugaison du tétrachloroéthylène au glutathion et conduit à la production de métabolites réactifs génotoxiques (acide dichloroacétique, S-(1,2,2-trichlorovinyl)-cystéine, S-(1,2,2-trichlorovinyl) glutathion (TCVG), N-acétyl trichlorovinyl-cystéine (TCVC)) détectés chez l'homme (Birner *et al.*, 1996). Cette seconde voie peut elle-même être divisée en 2 types de réactions enzymatiques, l'une dépendante de la β -liase, l'autre non. Cependant, le taux de métabolisation reste faible. Quelle que soit la voie d'exposition, seul 1 - 3 % du tétrachloroéthylène absorbé est métabolisé en TCA chez l'homme. Un taux de métabolisation moyen de 13 nmol.min⁻¹.kg⁻¹ a été rapporté (ATSDR, 1997).

3.1.1.4 Elimination

Le TCA est éliminé par voie urinaire alors que le tétrachloroéthylène non métabolisé est exhalé (Fernandez *et al.*, 1976 ; Monster et Houtkooper, 1979 ; Monster *et al.*, 1979). Son excrétion dans l'air exhalé estimée à partir de modèles pharmacocinétiques serait chez l'homme de 90 à 99 % après une exposition par inhalation et de 81-99 % pour une exposition par voie orale (Chiu et Ginsberg, 2011). L'excrétion du TCA et du métabolite, N-acétyl-S-(1,2,2-trichlorovinyl)-L-cystéine, est dose dépendante chez 6 volontaires exposés pendant 6 heures à des concentrations de 69 – 140 – 280 mg.m⁻³ (Volkel *et al.*, 1998). Le N-acétyl-S-(1,2,2-trichlorovinyl)-L-cystéine est rapidement éliminé dans les urines (demi-vie de 14,1 h).

Résumé : Chez l'homme, le tétrachloroéthylène est absorbé par inhalation (78 à 93 %). Une pénétration par voie cutanée est possible par contact avec le tétrachloroéthylène liquide. La distribution est mal connue, la demi-vie est courte et varie en fonction des organes entre 12 et 55 h. Le tétrachloroéthylène est faiblement métabolisé (1 à 3 %) au niveau hépatique en acide trichloroacétique. Le tétrachloroéthylène absorbé est exhalé sous la forme inchangée et les métabolites étant éliminés par voie urinaire.

3.1.2 Études chez l'animal

3.1.2.1 Absorption

Les données obtenues chez l'animal confirment le taux d'absorption élevé du tétrachloroéthylène par voie respiratoire ou orale.

Chez le rat, le taux d'absorption pulmonaire est d'environ 40 % à 500 ppm (3,45 g.m⁻³) et 50 % à 50 ppm (345 mg.m⁻³) (Dallas *et al.*, 1994a). L'absorption totale de tétrachloroéthylène au bout de 3 h d'exposition était de 79,9 mg.kg⁻¹ à 500 ppm et 11,2 mg.kg⁻¹ à 50 ppm, indiquant une absence de relation avec la concentration inhalée. Les auteurs ont suggéré que l'absorption relative plus importante à 50 ppm qu'à 500 ppm était le reflet d'une saturation du métabolisme du tétrachloroéthylène (Dallas *et al.*, 1994a).

Par voie orale, le tétrachloroéthylène est rapidement et massivement absorbé au niveau du tractus gastro-intestinal (taux d'absorption : 82 – 100 %) chez diverses espèces (rat, chien) (CE, 2001).

Par voie cutanée, le taux de pénétration du tétrachloroéthylène liquide a été estimé à 24 nmol.min⁻¹.cm⁻² chez la souris (Tsuruta, 1975). Les essais réalisés à partir d'un modèle *in vitro* de pénétration cutanée ont montré une perméabilité similaire du tétrachloroéthylène sur la peau humaine ou de hamster (Frasch et Barbero, 2009).

3.1.2.2 Distribution

Une fois absorbé, le tétrachloroéthylène, lipophile, se retrouve préférentiellement dans les graisses et le lait. Des rats exposés à 200 ppm (1 380 mg.m⁻³) de vapeurs de tétrachloroéthylène durant 5 jours, présentaient un niveau élevé en tétrachloroéthylène au niveau des tissus adipeux, notamment la graisse périrénale. Au niveau de cette dernière, les niveaux étaient 145 fois plus élevés que dans le sang (Savolainen *et al.*, 1977). Après exposition de rats à du tétrachloroéthylène radioactif par gavage (500 mg.kg⁻¹), ce composé a été détecté dans le foie, les reins, la graisse mais pas dans le cerveau (Pegg *et al.*, 1979). Le tétrachloroéthylène traverse la barrière placentaire et se répartit au niveau du fœtus et du liquide amniotique (Ghantous *et al.*, 1986 ; Szakmary *et al.*, 1997). La demi vie plasmatique et la persistance du tétrachloroéthylène dans les tissus est supérieure chez les chiens par rapport au rat, en raison vraisemblablement d'une métabolisation et d'un taux d'élimination plus efficace chez le rat (Dallas *et al.*, 1994b).

3.1.2.3 Métabolisme

Comme chez l'homme, la voie oxydative conduit à la formation d'un métabolite principal, l'acide trichloroacétique (TCA). La vitesse de métabolisation est plus rapide que chez l'homme, en moyenne de 144 et 710 nmol.min⁻¹.kg⁻¹ respectivement chez le rat et la souris (ATSDR, 1997). Outre le TCA, le métabolisme oxydatif conduit à la formation de monoxyde et dioxyde de carbone et, surtout chez le rat d'acide oxalique (Pegg *et al.*, 1979).

Comme chez l'homme, la seconde voie métabolique, débute par une conjugaison du tétrachloroéthylène au glutathion par la glutathion-S-transférase qui a lieu surtout dans le foie (Dekant *et al.*, 1986). Les métabolites formés, le S-(trichlorovinyl)-glutathion (TCVG), puis le S-(trichlorovinyl)-cystéine (TCVC), sont ultérieurement transportés vers les reins où se poursuit la métabolisation avec in fine la formation d'acide dichloroacétique (Volkel *et al.*, 1998), de N-acétyl-TCVC présents dans les urines (Bartels, 1994). Cette voie est minoritaire à faible dose mais augmenterait après saturation de la voie des cytochromes P450 conduisant au TCA (Green *et al.*, 1990). Cependant, il n'est pas exclu que cette voie soit active avant saturation de la voie oxydative (Chiu et Ginsberg, 2011).

La saturation de la voie oxydative est atteinte entre 6,9 et 69 mg.m⁻³ chez la souris, alors qu'elle s'observe chez le rat entre 69 et 690 mg.m⁻³ (OEHHA, 2016).

3.1.2.4 Élimination

Comme chez l'homme, le tétrachloroéthylène est majoritairement éliminé dans l'air exhalé, sans subir de métabolisation, quelle que soit la voie d'administration. A partir d'un modèle prédictif PBPK, le pourcentage de tétrachloroéthylène exhalé sous forme inchangé serait d'environ 90 à 95 % chez le rat et de 40 à 80 % chez la souris, selon la voie d'exposition et dans des conditions non saturantes (Chiu et Ginsberg, 2011).

Chez le rat, après 6 h d'exposition à 10 ppm (69 mg.m⁻³) de tétrachloroéthylène radiomarqué, 68 % de la dose absorbée ont été exhalés sous forme de tétrachloroéthylène en 72 heures, 24 % ont été excrétés

sous forme de métabolites non volatils dans l'urine, 3,6 % ont été éliminés sous forme de CO₂ et 3-4 % sont restés au niveau de la carcasse (Pegg *et al.*, 1979). Un résultat similaire a été observé chez le rat (Pegg *et al.*, 1979 ; Frantz et Watanabe, 1983) et la souris (Schumann *et al.*, 1980) exposés par voie orale. L'étude de l'élimination du tétrachloroéthylène inhalé chez la souris a donné des résultats plus variables, l'élimination se faisant soit majoritairement par les métabolites urinaires (Schumann *et al.*, 1980), soit par exhalation du composé parent (Yllner, 1961). Dans le premier cas, les souris étaient exposées à une faible dose (10 ppm soit 69 mg.m⁻³ durant 6 h), ce qui suggère que le métabolisme du tétrachloroéthylène et l'élimination urinaire des métabolites sont limités et dose-dépendants (ATSDR, 1997). L'excrétion du TCA, de l'acide dichloroacétique et du N-acétyl-S-(1,2,2-trichlorovinyl)-L-cystéine est dose dépendante chez des rats Wistar exposés jusqu'à 2 800 mg.m⁻³ pendant 6 heures (Volkel *et al.*, 1998). Le N-acétyl-S-(1,2,2-trichlorovinyl)-L-cystéine est rapidement éliminé dans les urines (demi-vie de 7,5 h). Ces données suggèrent que la formation de glutathion conjugué et l'activation de la S-(1,2,2-trichlorovinyl)-L-cystéine bêta lyase dépendante lors du métabolisme du tétrachloroéthylène sont significativement supérieures chez le rat par rapport à l'homme.

3.1.2.5 Mécanisme d'action

Plusieurs éléments permettent d'affirmer que les métabolites issus aussi bien de la voie oxydative que de la voie du glutathion sont à la fois impliqués dans les mécanismes de toxicité génotoxique et non génotoxique (Cichocki *et al.*, 2016).

L'acide trichloroacétique, métabolite de la voie oxydative du tétrachloroéthylène, est un cancérigène hépatique chez la souris qui pourrait, au moins en partie, expliquer l'incidence d'adénomes et de carcinomes observés au niveau du foie chez la souris exposée au tétrachloroéthylène (Sweeney *et al.*, 2009). La prolifération des peroxysomes (liaison au récepteur nucléaire PPAR α) reste l'un des mécanismes envisagés, car très actif chez la souris, mais pas nécessairement transposable à l'homme. Cependant, aux concentrations mesurées, l'acide trichloroacétique ne peut être la seule cause des effets cancérigènes hépatiques. Il semblerait que les effets du tétrachloroéthylène soient également médiés via les métabolites minoritaires avec une action essentiellement locale.

L'IARC considère que deux métabolites issus de la voie du glutathion, le trichlorovinyl glutathion (TCVG) et le N-acétyl-trichlorovinyl-cystéine (Nac-TCVC) sont génotoxiques et que l'acide dichloroacétique issu de la voie d'oxydation par les cytochromes P450 présente une activité qualifiée de faible à modérée. Les autres métabolites du tétrachloroéthylène, de même que le tétrachloroéthylène lui-même ne présente pas (comme l'acide trichloroacétique) ou peu d'activité génotoxique (IARC, 2014).

Il a également été mis en évidence la formation d'adduits aux protéines, induits par les métabolites des différentes voies de métabolisme du tétrachloroéthylène : il s'agit de protéines dichloroacétylées dans les mitochondries rénales ou trichloroacétylées dans les mitochondries hépatiques (Pahler *et al.*, 1998). Ces adduits hépatiques ont été détectés par des techniques immunohistochimiques dans la zone centrolobulaire (Green *et al.*, 2001).

Au niveau des reins, l'un des organes cibles de la toxicité du tétrachloroéthylène, la S-(1,2,2-trichlorovinyl)-L-cystéine serait clivée par la bêta lyase en métabolites cytotoxiques et génotoxiques potentiellement à l'origine des tumeurs rénales chez le rat mâle (Green, 1990 ; Green *et al.*, 1990 ; Dekant *et al.*, 1998). En revanche, l'accumulation d' α 2-microglobuline ne serait pas déterminante dans le mécanisme d'action conduisant à une cytotoxicité évoluant vers une toxicité rénale chronique de type non cancéreuse. Dans les deux cas, ces mécanismes sont toutefois difficilement transposable à l'homme ; l'activité de la bêta lyase est 10 fois plus faible chez l'homme que chez le rat (Lash *et al.*, 1998 ; Lash *et al.*, 2001) et la néphropathie induite par l' α 2-microglobuline est exclusivement observée chez le rat mâle (Hildebrand *et al.*, 1997).

Concernant les effets neurotoxiques, l'analyse menée par l'ANSES en 2018, considère que le tétrachloroéthylène passe la barrière hémato-encéphalique et placentaire et qu'il est capable d'altérer la structure des phospholipides et des acides aminés au niveau cérébral. Cette substance peut également s'incorporer au niveau des membranes du SNC et ainsi altérer la vitesse de conduction neurale. Ces phénomènes pourraient être à l'origine de la neurotoxicité induite par le PCE. Cependant, le mécanisme d'action n'est pas complètement élucidé. Le tétrachloroéthylène pourrait avoir une activité sur la dopamine qui conduirait à altérer la discrimination des couleurs et la sensibilité aux contrastes. De plus, le tétrachloroéthylène accroît l'activation et diminue l'inactivation des canaux calciques sensibles à la tension ce qui entraîne des décalages dans le sens de l'hyperpolarisation. Il provoque également une inhibition proportionnelle à la concentration des récepteurs neuronaux nicotiques de

l'acétylcholine. Enfin, une incidence sur la cognition pourrait être induite par une démyélinisation de l'hippocampe.

Résumé : Chez l'animal, le tétrachloroéthylène est bien absorbé par inhalation (40 à 50 %) et par voie orale (80 à 100 %). Le tétrachloroéthylène se distribue préférentiellement vers les graisses et le lait et est aussi retrouvé dans d'autres organes (foie, rein). Le taux de métabolisation varie en fonction de l'espèce. Le tétrachloroéthylène est métabolisé majoritairement en acide trichloroacétique. Comme chez l'homme, une forte proportion de tétrachloroéthylène est éliminée sous forme inchangée par voie pulmonaire alors que les métabolites sont éliminés par voie urinaire.

3.2 Toxicologie aiguë

3.2.1 Études chez l'homme

3.2.1.1 Inhalation

A des concentrations élevées, le tétrachloroéthylène inhalé a des propriétés anesthésiques pouvant s'accompagner de troubles du rythme cardiaque. L'inhalation de fortes quantités peut entraîner un coma (Ferrau *et al.*, 1980 ; Palecek, 1970 ; Stewart, 1969), s'accompagnant parfois d'une dyspnée (Einhorn, 1972 ; Metz *et al.*, 1982 ; Meyer, 1973). Des effets transitoires hépatiques ont parfois été notés (Hake et Stewart, 1977 ; Saland, 1967). Des cas de décès ont été rapportés chez l'homme après inhalation de vapeurs de tétrachloroéthylène (Garnier *et al.*, 1996 ; Levine *et al.*, 1981 ; Lukaszewski, 1979). La mort est attribuée à une dépression du système nerveux central. Dans tous ces cas, les teneurs inhalées n'étaient pas assez précisément connues pour définir une concentration létale chez l'homme (ATSDR, 1997).

Des volontaires, exposés à une dose unique de tétrachloroéthylène (1 060 ppm durant 1 – 2 min, 600 ppm pendant 10 min, 216 - 280 ppm jusqu'à 2 h et 106 ppm durant 1 h), ont présenté une irritation nasale et oculaire, des vertiges et une somnolence au-dessus de 216 ppm, et une altération de la coordination motrice à 280 - 600 ppm. Aucun effet n'a été noté à 106 ppm pendant 1 h, excepté une légère irritation oculaire (Rowe *et al.*, 1952). Cette dose est considérée comme un NOAEL pour l'irritation pulmonaire et comme un LOAEL pour l'irritation oculaire (ATSDR, 1997).

Chez des volontaires exposés à 50 ppm de tétrachloroéthylène durant 4 jours (4 heures par jour), des effets neurologiques oculaires (altération des potentiels évoqués, altération de la coordination motrice et oculaire) ont été observés. Aucun effet n'a été noté à 10 ppm (Altmann *et al.*, 1992).

Chez 10 hommes volontaires, exposés à 0, 20, 100 ou 150 ppm de tétrachloroéthylène durant 5 jours consécutifs pour chaque concentration (1 à 7,5 h/j), aucun symptôme tel que céphalées, nausées, vertiges, irritation des yeux, du nez, de la gorge n'a été noté. Par ailleurs, aucun effet n'a été observé sur les fonctions cardiaque, pulmonaire, hépatique et rénale et au niveau des paramètres sanguins. Une altération de l'électroencéphalogramme, mimant un sommeil léger, a été notée chez trois volontaires sur quatre durant l'exposition à 100 ppm (Stewart *et al.*, 1981). Chez l'homme adulte, la dose de 150 ppm durant 5 jours (7,5 h par jour) est considérée comme une NOAC pour les systèmes respiratoire, cardiaque, sanguin, hépatique et rénal (ATSDR, 1997).

3.2.1.2 Voie orale

Le tétrachloroéthylène a été très utilisé par voie orale (doses 1 - 13 g) pour lutter contre les vers intestinaux. Ceci suggère une absence de toxicité marquée aux faibles doses. Quelques cas de perte de conscience suite à ce type de traitement ont toutefois été rapportés (Kendrick, 1929 ; Sandground, 1941 ; Wright *et al.*, 1937). Chez certains patients très infestés, des chocs anaphylactiques sévères (Rabbini *et al.*, 1985) et une réaction psychotique aiguë avec hallucinations (Haerer et Udeman, 1964) ont été observés mais semblent plutôt dus aux produits libérés par les parasites morts qu'au traitement en lui-même.

Une ingestion accidentelle chez 19 enfants (entre 1,6 et 4,8 g.kg⁻¹) a provoqué des vomissements (8/19), des saignements gastro-intestinaux (5/19), une arythmie cardiaque (1/19), une narcose (3/19), une anémie modérée (10/19), une augmentation de l'activité des amino-transférases sériques (8/19), une élévation de température (7/19) et un décès (Lemburg *et al.*, 1971).

L'ingestion, toujours accidentelle, de 75 grammes de tétrachloroéthylène a provoqué une sévère nécrose tubulaire rénale, la biopsie 19 jours après l'ingestion ayant révélé l'accumulation de cristaux composés majoritairement de calcium dans la lumière des tubules chez un homme de 32 ans admis

dans un état semi-comateux (Choi *et al.*, 2003). Des hémodialyses et traitements adaptés ont permis le retour progressif à une fonction rénale normale.

3.2.1.3 Voie cutanée

Le contact cutané avec le tétrachloroéthylène peut provoquer des érythèmes voire des œdèmes qui régressent spontanément (Metz *et al.*, 1982 ; Meyer, 1973 ; Morgan, 1969).

Résumé : Chez l'homme, à forte concentration, le tétrachloroéthylène provoque une dépression du SNC pouvant s'accompagner de difficultés respiratoires ou d'altérations hépatiques transitoires et de troubles cardiaques. En cas d'ingestion accidentelle, des effets digestifs (vomissements et saignements), une nécrose rénale, une anémie modérée et une augmentation des activités enzymatiques hépatiques sont les principaux effets observés.

3.2.2 Études chez l'animal

Le tétrachloroéthylène présente une faible toxicité aiguë quelle que soit la voie d'administration.

3.2.2.1 Inhalation

Chez le rat et la souris, des CL₅₀ comprises entre 3 000 et 5 200 ppm ont été établies pour des expositions entre 4 et 8 h (Bonnet *et al.*, 1980 ; Friberg *et al.*, 1953 ; Gradiski *et al.*, 1978 ; Pozzani *et al.*, 1959). Les symptômes majeurs observés sont une hypotonie musculaire, une somnolence, des tremblements et, pour les cas les plus graves, une perte de conscience et un arrêt respiratoire indiquant une dépression du système nerveux central. Une toxicité hépatique est également observée pour des expositions de l'ordre de 500 à 2 000 ppm durant 4 h, se traduisant chez la souris par une augmentation des teneurs en lipides au niveau du foie (Ikeda *et al.*, 1969 ; Kylin *et al.*, 1963 ; Ogata *et al.*, 1968) et chez le rat par une augmentation de l'activité de diverses enzymes telles que l'alanine et l'aspartate aminotransférase, témoignant d'un effet hépatotoxique (Drew *et al.*, 1978).

3.2.2.2 Voie orale

Par voie orale, une DL₅₀ de 7,8 g.kg⁻¹ a été rapportée chez la souris mâle (Dybing et Dybing, 1946). Chez le rat, les DL₅₀ observées sont comprises entre 2,6 et 4,5 g.kg⁻¹ (Hayes *et al.*, 1986 ; Pozzani *et al.*, 1959 ; Whitey et Hall, 1975). Pour des ingestions sur 5 à 14 jours, le NOAEL chez le rat se situe entre 500-1 500 mg.kg⁻¹.j⁻¹ (Berman *et al.*, 1995 ; Goldsworthy et Popp, 1987 ; Hanioka *et al.*, 1995 ; Schumann *et al.*, 1980).

De fortes doses de tétrachloroéthylène administrées par gavage pendant 10 jours (jusqu'à 1 000 mg.kg⁻¹.j⁻¹) induisent une augmentation du poids relatif du foie, plus prononcée chez la souris que chez le rat (Goldsworthy et Popp, 1987).

Des souris mâles, âgées de 10 jours, ont été gavées pendant 7 jours avec du tétrachloroéthylène aux doses de 0 – 5 – 320 mg.kg⁻¹.j⁻¹ (Fredriksson *et al.*, 1993). Des altérations de comportement comprenant une augmentation de l'activité et un ralentissement de la vitesse d'apprentissage sont observées dès la dose de 5 mg.kg⁻¹.j⁻¹.

3.2.2.3 Voie cutanée

Une étude chez le lapin suggère que la DL₅₀ par voie cutanée est supérieure à 10 g.kg⁻¹ (Wolf, 1956). Les données recueillies chez l'animal, et quelques observations effectuées chez l'homme, indiquent que le tétrachloroéthylène est un irritant cutané mais n'est pas corrosif (Van Beek, 1990).

Dans le cadre d'un essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques (LLNA) réalisé chez la souris, la sensibilité cutanée du tétrachloroéthylène s'est révélée positive uniquement à la plus forte concentration testée de 100 % conduisant à la considérer comme un faible sensibilisant cutané (étude BPL non publiée de l'ECHA, 2010).

Le tétrachloroéthylène ne provoque qu'une irritation minimale de la muqueuse oculaire du lapin (Duprat *et al.*, 1976).

Résumé : Chez l'animal, le tétrachloroéthylène présente une faible toxicité aiguë quelle que soit la voie d'administration. Les symptômes principalement observés sont une hypotonie musculaire, une somnolence, des tremblements et des altérations hépatiques voire une dépression du SNC dans les cas les plus graves. Le tétrachloroéthylène est un irritant cutané.

3.3 Toxicologie chronique

3.3.1 Effets généraux (non cancérogènes – non reprotoxiques)

3.3.1.1 Études chez l'homme

Inhalation

La majorité des données disponibles sont issues d'études en milieu professionnel, seules deux études menées sur des populations exposées via l'environnement sont rapportées.

Etudes chez les travailleurs

Effets neurologiques

De nombreuses études épidémiologiques ont été menées sur des travailleurs exposés de façon répétée aux vapeurs de tétrachloroéthylène et ont étudié plus spécifiquement les effets neurotoxiques (Seeber, 1989 ; Ferroni *et al.*, 1992 ; Cavalleri *et al.*, 1994 ; Gobba *et al.*, 1998, Spinatonda *et al.*, 1997 ; Echeverria *et al.*, 1995). L'interprétation des données recueillies est cependant difficile en raison de l'absence ou de l'inadéquation de groupes témoin, d'une connaissance insuffisante de l'exposition au tétrachloroéthylène ou de la possibilité d'exposition antérieure ou simultanée à d'autres produits chimiques (CE, 2001). Deux études, une belge (Lauwerys *et al.*, 1983) et une chinoise (Cai *et al.*, 1991), portant sur des travailleurs exposés durant 3 à 6 ans à une moyenne de 20-21 ppm de tétrachloroéthylène sur 8 h, ont montré une absence d'effet au niveau neurologique (tests psychomoteurs), hépatique et rénal. Seule une augmentation de symptômes tels que vertiges ou irritation nasale a été notée dans l'étude chinoise. Chez des travailleurs exposés durant 2 à 8 h par semaine à des concentrations très élevées de tétrachloroéthylène (230 - 385 ppm), des maux de tête, nausées, vertiges, sensations d'ébriété et fatigue ont été relevés (Coler et Rossmiller, 1953).

Des effets neurologiques (augmentation des temps de réaction au cours de plusieurs tests) ont été rapportés chez 60 femmes exposées dans le cadre de leur travail à des concentrations moyennes de 15 ppm sur environ 10 ans (Ferroni *et al.*, 1992). Les niveaux d'exposition ont été déterminés en mesurant les concentrations en tétrachloroéthylène dans le sang et l'air des locaux de travail. Aucune corrélation n'a été notée entre les mesures d'exposition et les tests neurologiques. Il est possible que des pics d'exposition puissent être à l'origine des effets observés.

Peu d'études ont spécifiquement recherché un effet du tétrachloroéthylène sur la vision des couleurs. Une revue détaillée de ces études a été réalisée (CE, 2001) ; parmi celle-ci, les études de Nakatsuka *et al.* (1992) et Cavalleri *et al.* (1994) sont pertinentes. Une autre étude récente, Chiesi *et al.*, 2016 apporte des éléments également intéressants.

L'étude de Nakatsuka *et al.*, 1992 a porté sur un groupe de 64 personnes employées dans le nettoyage à sec et exposés à 13 ppm (90 mg/m³ ; moyenne géométrique) comparés à un groupe de témoins non exposés aux solvants. Aucune information sur la durée d'emploi ou sur la méthode de recrutement (contrairement à Cavalleri *et al.*, 1994). Les auteurs, utilisant le test Lanthony (Lanthony's New Color test) et le test Ishihara, n'ont pu montrer un effet entre le tétrachloroéthylène et un effet sur la discrimination des couleurs.

Cavalleri *et al.*, 1994 ont sélectionné 35 sujets (33 femmes et 2 hommes) travaillant dans des entreprises de nettoyage à sec ainsi qu'un groupe de 35 sujets témoins non exposés à des solvants ou à des neurotoxiques. Le test utilisé était le Lanthony D15 de discrimination des couleurs. La moyenne d'exposition globale était de 6 ppm (0,4-31 ppm) : 7 ppm (0,4-31 ppm) pour les 22 opérateurs et 5 ppm (0,5-11 ppm) pour les 13 personnes affectées au repassage. La durée d'exposition moyenne était de 8,8 années. Les résultats sur les 35 personnes montrent une augmentation significative de l'Index de Confusion des Couleurs (ICC). Cette augmentation n'est pas significative pour le sous-groupe des personnes affectées au repassage. Les auteurs ont aussi réalisé une analyse de régression multiple qui a montré une corrélation significative entre l'ICC et l'exposition moyenne du jour (TWA) reflétant donc les effets d'une exposition récente. En revanche, cette analyse n'a pas montré de corrélation entre l'ICC et le nombre d'années sous exposition au tétrachloroéthylène d'où une faible probabilité que ces effets sur la vision des couleurs soient cumulatifs. Les experts de l'EU ont estimé que l'ICC moyen du groupe exposé (1,14) se situait dans l'intervalle de référence normal en fonction de l'âge (CE, 2001). Ainsi, si ce faible score d'ICC était relié à l'exposition au tétrachloroéthylène alors l'effet sur la discrimination des couleurs serait très modéré. Au total, ces experts estiment que cette étude ne fournit pas de preuve convaincante d'un effet du tétrachloroéthylène à faible concentration sur la vision des

couleurs. Elle a malgré tout été considérée comme recevable par plusieurs organismes et a été retenue pour la construction de leur valeur toxicologique de référence (VTR).

Chiesi *et al.*, 2016 ont, sur un schéma proche de celui de l'étude précédente, réalisés des tests sur la vision des couleurs (Ishihara, Lanthony) et la réduction des contrastes chez 38 employés de 21 pressings et un groupe témoin de 60 sujets non exposés. L'exposition moyenne des employés, mesurée par badges individuels était de 16,9 mg.m⁻³ de tétrachloroéthylène. Une différence significative ($p < 0,01$) de l'ICC a été observé entre les sujets exposés (moyenne de 1,28, sd 0,22) et non exposés (moyenne de 1,15, sd 0,21). L'analyse stratifiée (sous-groupes selon les postes occupés) a permis d'isoler le groupe le plus fortement exposé (17 personnes exposées en moyenne à 26,8 mg.m⁻³ sur des postes de nettoyage à sec) présentant un ICC moyen de 1,32 *versus* l'ICC moyen de 1,15 des sujets témoins. Les autres postes (repassage, tâches diverses) n'ont pas été significativement reliés aux changements d'ICC par rapport au groupe témoin. Les résultats du test sur la réduction des contrastes n'a montré aucune différence significative entre sujets exposés et sujets témoins.

Une étude allemande a été réalisée auprès de 101 employés de pressing exposés pendant au moins 10 ans (Seeber, 1989). Dans cette étude deux niveaux d'exposition ont été identifiés : niveau d'exposition faible à 12 ppm (83 mg.m⁻³) 57 employés exposés, niveau d'exposition élevé à 54 ppm (373 mg.m⁻³) 44 individus exposés. Une série de tests psychologiques a été menée, l'analyse des résultats a pris en compte les facteurs confondants tels que le sexe, l'âge et les habitudes de consommation d'alcool notamment. De cette étude, une LOAEC de 83 mg.m⁻³ a été déterminée pour des effets neurologiques (vitesse de perception retardée, détérioration de l'attention et de détection visuelle). Un ajustement de l'exposition discontinue à une exposition continue a été réalisé 8 heures par 24 heures x 5 jours sur 7 soit une LOAEC ajustée de 20 mg.m⁻³.

Effets rénaux

Plusieurs études ont examiné les effets du tétrachloroéthylène sur la fonction rénale (Trevisan *et al.*, 2000 ; Verplanke *et al.*, 1999 ; Mutti *et al.*, 1992 ; Solet et Robins, 1991 ; Lauwerys *et al.*, 1983). Les niveaux urinaires élevés en retinol binding protein (RBP) rapportés par deux études (Mutti *et al.*, 1992 ; Verplanke *et al.*, 1999) mettent en évidence les effets du tétrachloroéthylène sur le tubule proximal.

Une étude européenne (Mutti *et al.*, 1992) a porté sur 50 travailleurs exposés au tétrachloroéthylène, en moyenne 10 ans (exposition moyenne : 15 ppm sur une période de référence de 4 heures – intervalle : approximativement 0,2 - 85 ppm). Un groupe témoin apparié a été sélectionné. De nombreux marqueurs de lésions rénales ont été étudiés. Les niveaux sériques en créatinine et en α_2 -microglobuline n'ont pas été altérés par l'exposition au tétrachloroéthylène, indiquant que la fonction rénale n'avait pas été gravement altérée. Une augmentation significative des niveaux urinaires en albumine, transferrine, glycosaminoglycanes, phosphatase alcaline non spécifique et une diminution des teneurs en fibronectine ont été observées. Par contre, les niveaux urinaires en protéines totales, retinol binding protein (RBP), α_2 -microglobuline, immunoglobulines, eicosanoïdes, phosphatase alcaline intestinale et N-acétylglucosaminidase sont restés inchangés.

Les études de Solet et Robins, 1991, de Vyskocil *et al.*, 1990 et de Franchini *et al.*, 1983 sur les paramètres urinaires n'ont pas non plus révélé d'effet sur les reins ou ne permettent pas de conclure compte tenu de la faible taille de la population pour la seconde étude.

Effets hépatiques

Des études transversales ont évalué les effets du tétrachloroéthylène sur le foie chez des teinturiers (Lauwerys *et al.*, 1983 ; Cai *et al.*, 1991 ; Gennari *et al.*, 1992, Brodtkin *et al.*, 1995). Une élévation de la concentration sérique en gammaglutamyl transpeptidase (Gennari *et al.*, 1992) et des altérations modérées du parenchyme hépatique (Brodtkin *et al.*, 1995) sont les seules observations notables pour des niveaux d'exposition de 13 à 16 ppm pendant 12 à 20 ans. Pour des durées d'expositions plus courtes (3 ou 6 ans), ces effets ne sont pas retrouvés (Cai *et al.*, 1991 Lauwerys *et al.*, 1983 ; Cai *et al.*, 1991).

Les principales études disponibles sont regroupées dans le Tableau 5.

Tableau 5 : Principales études pour des effets chroniques par inhalation

Cibles	Durée	NOAEC/LOAEC (ppm)	Effets observés	Equivalent chez l'homme pour une exposition continue (ppm)	Références
Système nerveux central	Durée médiane de 10,6 ans	Moyenne de <u>0,7</u> Médiane de <u>0,2</u>	Altération des fonctions verbale, et cognitive, de la vigilance, de la vision	LOAEC = 0,7	Altmann <i>et al.</i> , 1995
	Moyenne de 5,8 ans	Moyenne et médiane chez les populations résidentes <u>0,1</u>	Sensibilité au contraste visuel	LOAEC = 0,4	Schreiber <i>et al.</i> , 2002
	Moyenne de 4 ans	Moyenne et médiane chez les personnes d'un centre de soins <u>0,3</u>	Sensibilité au contraste visuel	LOAEC = 0,1	Schreiber <i>et al.</i> , 2002
	Moyenne de 8,8 ans	<u>7</u>	Dyschromatopsie	LOAEC = 3	Cavalleri <i>et al.</i> , 1994
	Durée non précisée	Médiane <u>8</u>	Augmentation du temps de réaction vocal à un stimulus visuel	LOAEC = 3	Spinatonda <i>et al.</i> , 1997
	Moyenne > 10 ans	<u>12</u>	Diminution de la fonction visuo-spatiale et de la vitesse du processus d'information	LOAEC = 4	Seeber, 1989
	Moyenne 10,6 ans	<u>15</u>	Altération des performances au cours de 3 tests (temps de réaction simple, vigilance et stress)	LOAEC = 5	Ferroni <i>et al.</i> , 1992
			Augmentation des niveaux sériques de prolactine endocrine	LOAEC = 5	Ferroni <i>et al.</i> , 1992
Moyenne 15 ans pour le groupe exposé à la concentration la plus élevée	<u>41</u> (opérateurs)	Diminution des performances au cours de 3 tests sur la fonction cognitive	LOAEC = 15	Echeverria <i>et al.</i> , 1995	
Reins	Moyenne géométrique 4 ans	Moyenne <u>1,2</u>	Protéine liée au rétinol	LOAEC = 0,3	Verplanke <i>et al.</i> , 1999
	Moyenne géométrique 15 ans	Moyenne <u>8,8</u>	Glutamine synthétase	LOAEC = 3	Trevisan <i>et al.</i> , 2000
	14 ans	<u>10</u>	Lysozyme	LOAEC = 4	Franchini <i>et al.</i> , 1983
	10 ans	Médiane <u>15</u>	Marqueurs de néphrotoxicité dans le sérum et les urines	LOAEC = 5	Mutti <i>et al.</i> , 1992
Foie	Durée moyenne de 20 ans	<u>4,6</u> -19,8 (moyenne de 16)	Altérations du parenchyme hépatique	LOAEC = 2 BMCL ₁₀ = 0,5	Brodkin <i>et al.</i> , 1995
	Durée moyenne de 12 ans	Moyenne de <u>11,3</u>	Augmentation de la gamma glutamyl transpeptidase	LOAEC = 4	Gennari <i>et al.</i> , 1992

Expositions environnementales

A Paris, entre 2010 et 2014, 89 personnes, occupant 43 logements, situés à proximité de 27 pressings différents ont été vus en consultation. La concentration de PCE mesurée dans leurs logements était comprise entre 180 et 59 000 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (médiane 2 100 $\mu\text{g.m}^{-3}$). Aucune relation entre l'exposition au PCE et les anomalies neurologiques ou rénales observées n'a été mise en évidence. La concentration sanguine de PCE, mesurable chez 66 personnes, était comprise entre 0,1 et 38,7 $\mu\text{g.L}^{-1}$ (Garnier *et al.*, 2015 ; Piétin *et al.*, 2014 ; Roda *et al.*, 2013).

Une étude épidémiologique environnementale menée en 1992 dans une ville de la Rhur (Allemagne) a pris en compte les expositions des populations riveraines d'établissements de nettoyage à sec (Altmann *et al.*, 1995). Quatorze individus vivants à proximité d'une blanchisserie et présentant un niveau de tétrachloroéthylène sanguin moyen supérieur à 2 $\mu\text{g.L}^{-1}$ constituent le groupe exposé. Chacun de ces individus réside à proximité d'une blanchisserie depuis au minimum 1 an et n'est pas exposé à d'autres solvants. L'âge moyen des sujets est de 39,2 ans (27-58 ans) et la durée moyenne d'exposition de 10,6 ans (1-30 ans). Un groupe de 23 individus témoins appariés en âge, âge moyen 37,2 ans (24-63 ans), en sexe et en habitudes (consommation de boisson alcoolisée, traitement médicamenteux, habitude tabagique et indice de masse corporel) et dont le niveau de tétrachloroéthylène sanguin moyen est inférieur à 0,5 $\mu\text{g.L}^{-1}$ a également été constitué. Aucun sujet témoin n'a d'exposition connue aux solvants. Néanmoins, les auteurs considèrent que, compte tenu des différences sociales entre les sujets témoins et exposés, un biais est possible et est pris en compte dans le modèle de régression linéaire.

Les mesures d'air intérieur réalisées dans les appartements correspondent à des valeurs moyennes de 0,7 ppm (4,9 mg.m^{-3}) pour le groupe exposé et de 0,0005 ppm (0,003 mg.m^{-3}) pour le groupe témoin pour une durée d'exposition moyenne de 10,6 ans. Le niveau sanguin de tétrachloroéthylène a également été mesuré *in situ* et à l'hôpital, juste avant la réalisation des tests. Une bonne corrélation entre les mesures d'air intérieur et les concentrations sanguines en tétrachloroéthylène est mise en évidence lors de mesures concomitantes mais cette corrélation est moins bonne lorsque les deux mesures sont différées. Une série de tests neurologiques et neurophysiologiques ont été pratiqués pour les deux groupes témoins et exposés. Aucune différence existe entre sujets exposés et témoins pour l'épreuve du pianotage «finger tapping test» et pour la coordination main-yeux et la différence de temps moyen de réponse au test de vision des potentiels évoqués n'est pas statistiquement significative. Les différences significatives observées correspondent à un allongement du délai moyen de réponse, qui est augmenté ($p < 0,05$) pour le test performance continue, à un temps de réaction prolongé au test de temps de réaction simple et une diminution du nombre de stimuli visuels correctement identifiés dans le test de mémoire visuelle ($p < 0,05$). De cette étude, une LOAEC de 0,7 ppm est proposée, les effets critiques sont une diminution de la mémoire visuelle associée à un allongement du délai de réaction.

Une autre étude a été menée sur deux populations distinctes : la première en milieu résidentiel (16 appartements dans 8 immeubles) de la ville de New York (Etats Unis), la seconde en milieu professionnel dans un centre de jour mitoyen d'un service de nettoyage à sec (Schreiber *et al.*, 2002). Dix-sept sujets appartenant à 6 familles ont été sélectionnés (9 femmes et 8 hommes soit 4 enfants, 11 adultes et 2 personnes de plus de 60 ans). Un groupe témoin apparié a été constitué pour les deux types d'exposition. Les niveaux d'exposition rapportés dans la population en milieu résidentiel sont compris entre 650 et 6 100 $\mu\text{g.m}^{-3}$ entre mi-octobre et fin janvier soit une exposition moyenne de 778 $\mu\text{g.m}^{-3}$ dans l'air intérieur pendant 5,8 ans. Les sujets retenus pour l'étude ont été exposés pour une durée d'au moins un an. Une diminution statistiquement significative de la sensibilité aux contrastes visuels est mesurée entre témoins et exposés en milieu résidentiel.

En milieu professionnel, les sujets ont été exposés à une concentration de 2 150 $\mu\text{g.m}^{-3}$ de tétrachloroéthylène pendant 4 ans. Une diminution statistiquement significative de sensibilité aux contrastes visuels est également mesurée entre témoins et exposés. De cette étude, deux LOAEC peuvent être retenus pour chacune des deux populations étudiées : un LOAEC de 0,4 ppm pour la population résidentielle et un LOAEC de 0,1 ppm pour les travailleurs à partir de la sensibilité aux contrastes visuels observée. Les résultats de cette étude étayaient ceux de celle d'Altmann *et al.*, 1995.

La ré-analyse des études de Altmann *et al.*, 1995 et de Schreiber *et al.*, 2002 par un groupe de travail (NRC, 2010) met en évidence les faiblesses de la méthodologie et ne recommande pas leur utilisation comme base de l'élaboration de valeur de référence.

La sensibilité aux contrastes visuels a également été explorée à la fois chez des adultes et des enfants exposés via l'air intérieur d'appartements situés à proximité de pressings (Storm *et al.*, 2011 initialement rapportée dans NYSDOH, 2010). Si les auteurs ont pu observer une diminution de la sensibilité aux contrastes associée à une exposition au tétrachloroéthylène $>$ à 0,015 ppm ($>$ 100 $\mu\text{g.m}^{-3}$), exacerbée

chez les enfants, Santé Canada considère que les caractéristiques socio-économiques ainsi que l'âge moyen entre les sujets témoins ou exposés sont trop éloignés et remet en cause la fiabilité de l'analyse (Santé Canada, 2015).

Voie orale

Parmi le nombre limité d'études réalisées sur des populations exposées non professionnellement par l'eau contaminée au tétrachloroéthylène, pas ou peu de données relatives aux effets touchant les fonctions rénales ou hépatiques sont retrouvées (Santé Canada, 2015).

Les données les plus intéressantes en termes de résultats sont issues d'une étude rétrospective ayant examiné les effets neurocomportementaux et neuropsychiques à long terme d'adultes exposés avant la naissance (via l'allaitement) et jusqu'à l'âge de cinq ans au tétrachloroéthylène présent dans l'eau potable (Aschengrau *et al.*, 2016 ; Getz *et al.*, 2012). La moyenne et médiane cumulées ont été respectivement estimées à 142 et 32 g, soit une concentration variable dans l'eau de boisson comprise entre 1 et 5197 µg.L⁻¹. Les analyses regroupant 831 sujets exposés et 547 sujets non exposés ont montré dans le tertile le plus élevé une augmentation significative du risque de trouble bipolaire et du trouble de stress post-traumatique (avec des risques relatifs respectifs de 2,7 [IC_{95%}:1,3 - 5,6] et 1,7 [IC_{95%}:0,9 - 3,2]. Les comportements à risque (usage régulier du tabac, de l'alcool ou de drogues pendant l'adolescence ou chez les adultes) sont également plus fréquents parmi les sujets les plus exposés (tertile supérieur). Les autres analyses portant sur l'acuité visuelle (uniquement), les performances cognitives ou la structure cérébrale (imagerie par résonance magnétique) sont restées négatives.

Dans cette même cohorte, les auteurs ont procédé à un examen détaillé de la fonction visuelle sur un petit nombre de sujets exposés (29) et non exposés (25) (Getz *et al.*, 2012). Si les auteurs ont observé chez les sujets exposés une plus grande confusion des couleurs, ainsi qu'une baisse de la sensibilité aux contrastes par comparaison aux sujets non exposés, la significativité de ces résultats a le plus souvent été compromise par le faible effectif de l'étude.

Dans le cadre d'une exposition au tétrachloroéthylène via le lait maternel (1 mg.dL⁻¹), la seule information disponible est le cas d'un bébé de 6 semaines qui a développé un ictère et une hépatomégalie. Après arrêt de l'allaitement, une amélioration rapide a été constatée et aucune séquelle n'a été notée dans les 2 ans qui ont suivi (Bagnell et Ennenberger, 1977).

Suite à la contamination de l'eau d'un puits par divers solvants chlorés (principalement le trichloroéthylène : 267 ppb et le tétrachloroéthylène : 21 ppb), des lésions cutanées (éruptions maculopapulaires) et des effets immunologiques (augmentation du nombre de lymphocytes T, diminution du ratio lymphocytes T helper / lymphocytes T suppresseurs, présence d'autoanticorps chez 11 adultes sur 23) ont été observés chez les populations exposées par l'eau de boisson Byers *et al.*, 1988. Toutefois, en raison de la multi exposition, le lien avec le tétrachloroéthylène ne peut être établi.

Résumé : Chez l'homme, les effets neurologiques, et en particulier des altérations de la vision des couleurs, constituent les effets les plus sensibles des expositions par inhalation et par voie orale au tétrachloroéthylène. Des altérations rénales, au niveau du tubule proximal, sont également décrites de même que des altérations hépatiques mais uniquement pour des expositions prolongées (supérieures à une dizaine d'années) par inhalation.

3.3.1.2 Études chez l'animal

Il existe une quantité importante de données concernant la toxicité (par inhalation ou par voie orale) du tétrachloroéthylène en administration réitérée chez l'animal.

Inhalation

Plusieurs études ont évalué les effets du tétrachloroéthylène pour des expositions subchroniques (Kjellstrand *et al.*, 1984; Kyrklund *et al.*, 1990 ; Odum *et al.*, 1988 ; Kylin *et al.*, 1965 ; Goldsworthy et Popp, 1987 ; Bergamaschi *et al.*, 1992 ; Mattsson *et al.*, 1998). Les résultats indiquent que le foie, le rein et le système nerveux central sont les organes cibles majeurs du tétrachloroéthylène, malgré quelques différences interspèces. La souris apparaît comme particulièrement sensible à l'action hépatotoxique du tétrachloroéthylène (NTP, 1986 ; Lash et Parker, 2001).

Exposition sub-chronique

Une étude, par inhalation, menée sur deux semaines (5 jour par semaine, 6 heures par jour) chez le rat F344 et la souris B6C3F1 exposés aux concentrations de 0 – 690 – 1 400 – 2 900 mg.m⁻³ a conduit à une NOAEC de 875 ppm chez le rat et 425 ppm chez la souris (NTP, 1986). A 825 ppm, les souris présentent une vacuolisation hépatique. Dans la même étude, l'exposition de souris B6C3F et de rats F344/N au tétrachloroéthylène pendant 13 semaines à raison de 5 jours par semaine et 6 heures par jour à une concentration 0 – 690 – 1 400 – 2 800 – 5 500 – 11 000 mg.m⁻³ a été réalisée.

A partir de 400 ppm (2 712 mg.m⁻³), les souris présentent des atteintes hépatiques (nécrose tubulaire, stase biliaire, infiltration leucocytaire) et une atteinte rénale (caryomégalie) est observée à 1 600 ppm (10 848 mg.m⁻³). Chez les rats, une exposition à 200 ppm (1 356 mg.m⁻³) entraîne une congestion du foie et une congestion des poumons à 1600 ppm (10 848 mg.m⁻³). De cette étude une NOAEC chez la souris a été estimée à 100 ppm (678 mg.m⁻³).

Chez le rat, une étude plus récente indique clairement une NOAEC de 1 000 ppm pour 14 – 17 semaines d'exposition (5 jours par semaine, 6 heures par jour) concernant les effets sur le foie. La NOAEC pour le rein se situe à 300 ppm (avec seulement un effet faible à 1 000 ppm) (Tinston, 1995).

Plusieurs auteurs ont cherché à identifier des effets neurologiques lors d'une exposition au tétrachloroéthylène. Les rats F344 ont été exposés à des concentrations de tétrachloroéthylène de 0 – 50 – 200 – 800 ppm 6 heures par jour, 5 jours par semaine, pendant 13 semaines (Mattsson *et al.*, 1998). Une altération des potentiels évoqués instantanés est mesurée à 50 ppm mais pas aux concentrations plus élevées. Une altération des potentiels évoqués instantanés et somatosensoriels est rapportée à 800 ppm. Une LOAEC de 800 ppm et une NOAEC de 200 ppm ont été établies chez le rat, pour la survenue de ces effets neurologiques.

Des résultats similaires sont observés chez la gerbille exposée aux concentrations de 60 ou 300 ppm pendant 3 mois (Rosengren *et al.*, 1986). Des études menées chez le rat ont montré des altérations de la composition des acides gras du cortex cérébral pour des expositions à 320 ppm de tétrachloroéthylène pendant 90 jours (Kyrklund *et al.*, 1990) ou 30 jours (Kyrklund *et al.*, 1988).

Expositions chroniques

Pour des inhalations de plus longue durée (expositions chroniques) des rats F344 et des souris B6C3F1 ont été exposés respectivement aux concentrations de 0 - 1 400 - 2 800 mg.m⁻³ et 0 – 700 – 1 400 mg.m⁻³, 6 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 103 semaines (Menear *et al.*, 1986 ; NTP, 1986). Une diminution du taux de survie a été observée à 400 ppm chez le rat et à 100 ppm chez la souris. Ces dernières apparaissent plus sensibles que les rats : à la dose de 100 ppm durant 103 semaines, les souris ont présenté des effets au niveau respiratoire (congestion pulmonaire aiguë), hépatique (dégénérescence hépatocellulaire) et rénal (néphrose). A la dose de 400 ppm durant 103 semaines, les rats ont développé des ulcères gastriques (200 ppm est un NOAEL pour cet effet) et dès 200 ppm, des effets au niveau respiratoire (thrombose, métaplasie squameuse des cavités nasales), rénal (caryomégalie des tubules rénaux) et endocrinien (hyperplasie des médullo-surrénales) ont été observés.

Une autre étude a également été menée sur deux espèces de rongeurs : le rat F344 exposé aux concentrations de 0 – 340 – 1 400 – 4 100 mg.m⁻³ 6 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 104 semaines et la souris exposée aux concentrations de 0 – 69 – 340 – 1 700 mg.m⁻³ selon un protocole similaire (JISA, 1993 ; Nagano *et al.*, 1998). Chez le rat, une hépatotoxicité limitée à une spongiose (œdème du corps muqueux de l'épiderme provoquant des aspects lacunaires) à 1 400 mg.m⁻³, à une hyperplasie à 4 100 mg.m⁻³ et des altérations rénales correspondant à une hypertrophie nucléaire et une dilatation des cellules apicales tubulaires proximales ont été observées. Chez la souris, des tumeurs bénignes de la glande de Harder à la dose la plus élevée et des altérations rénales identiques à celles rapportées chez le rat sont rapportées dès 340 mg.m⁻³ ainsi que des effets hépatiques (angiectasie, dégénérescence centrale, nécrose centrale et focale et hyperplasie) dès 340 mg.m⁻³.

Voie orale

Expositions sub-chroniques

Chez la souris Swiss Cox mâle, les effets d'une exposition subchronique ont été étudiés suite à l'administration par voie orale de tétrachloroéthylène en solution dans de l'huile de maïs de 0 – 20 – 100 – 1 000 – 1 400 mg.kg⁻¹, 5 jours par semaine, pendant 6 semaines, équivalent à 0 – 14 – 70 – 700 – 1 400 mg.kg⁻¹.j⁻¹ (Buben et O'Flaherty, 1985). Les souris exposées à la dose de 70 mg.kg⁻¹.j⁻¹ présentent une augmentation significative des niveaux de triglycérides hépatiques et du poids relatif du

foie. A la dose la plus élevée, des effets hépatiques incluant une diminution du contenu en ADN, une augmentation des concentrations sériques en alanine aminotransférase et une diminution de la concentration sérique en glucose 6-phosphate déshydrogénase, une nécrose, une dégénérescence et une polyploïdie hépatocellulaire sont observés.

Chez le rat (en particulier les mâles), l'ingestion répétée de fortes doses de tétrachloroéthylène (500 mg.kg⁻¹ durant 4 semaines) induit des lésions des tubules rénaux proximaux, via un mécanisme impliquant la formation de gouttelettes hyalines (Bergamaschi *et al.*, 1992).

Une étude subchronique de 90 jours a été menée chez le rat Sprague Dawley pour des expositions à 14 – 400 – 1 400 mg.kg⁻¹.j⁻¹ (Hayes *et al.*, 1986). Pour les mâles exposés à la dose la plus élevée et pour les femelles aux doses de 400 et 1 400 mg.kg⁻¹.j⁻¹ une diminution du poids corporel est observée. Une augmentation des poids des reins et du foie est également rapportée aux deux doses les plus élevées avec une hépatotoxicité potentielle.

Des rats Sprague Dawley âgés de 3 à 4 semaines ont été exposés au tétrachloroéthylène par gavage aux doses de 0 – 5 – 50 mg.kg⁻¹.j⁻¹, 5 jours par semaine pendant 8 semaines (Chen *et al.*, 2002). Un ralentissement statistiquement significatif de la réponse à 3 tests de nociception est rapporté. Les activités d'apprentissage et de locomotion sont réduites mais la différence n'est statistiquement significative qu'à la dose la plus élevée.

Résumé : Chez l'animal, des expositions par inhalation au tétrachloroéthylène, induisent des effets hépatiques et rénaux, des troubles neurologiques et respiratoires. Pour des expositions par voie orale, il s'agit essentiellement d'altérations hépatiques et rénales. Un ralentissement de la réponse à des tests de nociception est observé chez les rats.

Effets systémiques

Tableau 6 : Synthèse des taux d'absorption et organes cibles en fonction des voies d'exposition

Substance Chimique (CAS)	Voies d'exposition	Taux d'absorption		Organe cible	
		Homme	Animal		
Tétrachloroéthylène (127 – 18-4)	Inhalation	78 – 93 %	40 - 50 %	Système Nerveux Central, Foie, Rein	
	Ingestion	ND*	82 - 100 %	Foie, Reins	Système Nerveux Central
	Cutanée	0,68 mg.cm ⁻²	24 nmol.min ⁻¹ cm ⁻²	ND	ND

ND* = non Disponible

3.3.2 Effets cancérogènes - Études principales

3.3.2.1 Études chez l'homme

Inhalation

De nombreuses études épidémiologiques ont exploré les effets potentiellement cancérogènes du tétrachloroéthylène par inhalation en milieu professionnel, en particulier dans le secteur industriel du nettoyage à sec. Si certaines d'entre-elles ont révélé un lien possible avec certains types de cancers, d'autres sont négatives, l'inconstance des résultats étant vraisemblablement liée au manque de précision sur l'exposition elle-même (absence d'analyse, co-exposition à d'autres solvants potentiellement cancérogènes comme le trichloroéthylène, erreur de classification par rapport à l'utilisation des matrices emplois-expositions, etc.). Prises dans leur ensemble, il existe néanmoins un faisceau de preuves permettant de retenir le cancer de la vessie comme étant vraisemblablement associé à l'exposition au tétrachloroéthylène. Pour les autres types de cancers, les données actuelles sont trop discordantes pour conclure.

Cancer de la vessie

L'analyse des études ayant spécifiquement évalué l'exposition au tétrachloroéthylène, ou celles examinant exclusivement les emplois dans le secteur du nettoyage à sec, en écartant notamment les études combinant nettoyage à sec et blanchisserie, ainsi que celles se référant à des expositions combinées de plusieurs solvants a permis d'identifier la vessie comme étant l'organe cible de l'effet cancérogène induit par le tétrachloroéthylène chez l'homme (IARC, 2014).

Cette conclusion émane de l'analyse de plusieurs études de cohortes américaines et européennes (Blair *et al.*, 2003 ; Boice *et al.*, 1999 ; Bond *et al.*, 1990 ; Calvert *et al.*, 2011 ; Lynge *et al.*, 2006 ; Selden et Ahlborg, 2011), ainsi que 10 études cas-témoins (Burns et Swanson, 1991 ; Christensen *et al.*, 2013 ; Colt *et al.*, 2011b ; Colt *et al.*, 2011a ; Gaertner *et al.*, 2004 ; Pesch *et al.*, 2000a ; Schoenberg *et al.*, 1984 ; Siemiatycki *et al.*, 1994 ; Steineck *et al.*, 1990 ; Swanson et Burns, 1995). Les 3 études de cohortes réalisées dans le secteur du nettoyage à sec ont mis en évidence une augmentation du risque de cancer de la vessie avec un RR de 1,3 (95 %, IC = 0,7-2,4) dans l'étude réalisée dans le Missouri de 1948 à 1993, (Blair *et al.*, 2003), un RR de 1,8 (95 %, IC = 0,9-3,3) dans la seconde étude californienne réalisée entre 1940 et 2004 (Calvert *et al.*, 2011) et enfin un RR 1,44 (95 %, IC = 1,07-1,93) statistiquement significatif dans la cohorte d'Europe du Nord ayant regroupé les données danoises, finlandaises, suédoises et norvégiennes de 1970 à 2001 (Lynge *et al.*, 2006). Ces études n'ont toutefois pas permis d'établir de relation dose-réponse, en dehors de l'étude de Calvert qui a montré une augmentation du risque relatif RR de 4,1 (95 %, IC = 2,1-7,1) chez les travailleurs exposés plus de 5 ans avec un délai d'apparition de la tumeur vésicale après plus de 20 ans. Dans les deux autres études, aucune augmentation du risque de cancer de la vessie n'a été observée en fonction de la durée d'exposition (Lynge *et al.*, 2006), l'effet inverse ayant même été décrit dans celle de Blair.

Concernant les études cas-témoins examinées par l'IARC, toutes ont bénéficié d'ajustements sur le tabac et autres facteurs confondants, mais seules deux d'entre-elles ont spécifiquement évalué l'exposition professionnelle au tétrachloroéthylène. La première, étude allemande de Pesch, dans laquelle le statut de l'exposition au tétrachloroéthylène a été réalisé par matrice emplois-expositions ou matrice emplois-tâches-exposition, des RR significatifs de cancer de la vessie chez les femmes moyennement exposées (RR 1,8 (95 %, IC = 1,0-3,0), ou chez les hommes les plus fortement exposés (forte RR 1,2 (95 %, IC = 1,0-1,5), substantielle RR 1,4 (95 %, IC = 1,0-1,9) vis-à-vis de l'emploi et substantielle RR 1,8 (95 %, IC = 1,1-3,1) vis-à-vis de la tâche) ont pu être déterminés. La seconde, étude canadienne, a montré une association négative, mais basée sur un très petit nombre de cas (RR 0,9 (95 %, IC = 0,1-7,3) pour une exposition substantielle) (Christensen *et al.*, 2013). Les 8 autres études cas-témoin ayant porté sur les employés du nettoyage à sec ont toutes montré une association positive avec le cancer de la vessie, significative dans une seule d'entre-elles (Pesch *et al.*, 2000a) (IARC, 2014).

Une méta-analyse regroupant les résultats de 7 études (Blair *et al.*, 2003 ; Burns et Swanson, 1991 ; Calvert *et al.*, 2011 ; Colt *et al.*, 2011b ; Gaertner *et al.*, 2004 ; Lynge *et al.*, 2006 ; Steineck *et al.*, 1990) (139 sujets exposés) confirme le lien entre le risque de cancer de la vessie et l'exposition au tétrachloroéthylène chez les employés du secteur du nettoyage à sec avec un RR global de 1,5 (95 %, IC = 1,16-1,85) (Vlaanderen *et al.*, 2014).

Cancer rénal

Plusieurs études cas-témoins réalisées dans le secteur professionnel impliquant les opérations de nettoyage à sec ou de blanchisserie rapportent des associations positives chez les hommes et/ou les femmes, bien que le seuil de signification statistique n'ait été atteint que dans 3 d'entre elles avec notamment un odds ratio de 1,4 (95 %, IC = 1,1-1,7) sur 245 sujets exposés (Mandel *et al.*, 1995), de 2,7 (95 %, IC = 1,1-6,7) sur 16 cas (McCredie et Stewart, 1993), ou de 2,5 (95 %, IC = 1,2-5,2) sur 27 cas (Schlehofer *et al.*, 1995). A contrario, d'autres études mentionnent une absence ou un faible lien entre l'exposition potentielle au tétrachloroéthylène (établi le plus souvent à partir des matrices emplois-expositions) et le cancer des reins, avec des nombres de cas le plus souvent inférieurs à 15 (Asal *et al.*, 1988 ; Christensen *et al.*, 2013 ; Dosemeci *et al.*, 1999 ; Karami *et al.*, 2012 ; Pesch *et al.*, 2000a, 2000b).

Les études de cohortes n'ont généralement pas d'avantage permis d'observer d'association entre l'exposition au tétrachloroéthylène et le cancer des reins, la plupart n'ayant pas évalué ou montré de relation positive entre l'intensité de l'exposition (ou la durée) et la réponse (cancer des reins) (Anttila *et al.*, 1995 ; Blair *et al.*, 2003 ; Calvert *et al.*, 2011).

Par ailleurs, dans un contexte d'exposition non professionnelle, un lien entre la survenue d'un cancer rénal et le lieu de résidence à proximité d'entreprises de nettoyage à sec utilisant du tétrachloroéthylène est rapporté chez des résidents New Yorkais sur la période de 1993-2004 (Ma *et al.*, 2009). Malgré une augmentation de 10 à 27 % du taux de cancer rénal chez les sujets exposés par rapport au groupe témoin, la qualité de l'estimation des niveaux d'exposition en absence de mesure ne permet pas de conclure.

De plus, l'IARC souligne que la co-exposition possible au trichloroéthylène, associé au développement de tumeurs rénales dans de nombreuses autres études, n'a pas été prise en compte dans ces analyses et constitue un biais supplémentaire limitant encore davantage la portée de ces études (IARC, 2014).

Cancer de l'œsophage, poumons et langue

Toujours dans le secteur d'activité du nettoyage à sec, des augmentations significatives de mortalité par cancer de l'œsophage ont été montrées dans les deux cohortes américaines de Blair (2003) et Calvert (2011), en particulier chez les travailleurs les plus longuement exposés n'excluant pas le tabac comme facteur de confusion possible. Dans l'étude de Calvert, 1 704 ouvriers employés dans le nettoyage à sec de 4 villes ont été exposés au moins 1 an avant 1960 dans des magasins utilisant du tétrachloroéthylène comme solvant principal (Calvert *et al.*, 2011). Un excès significatif de mortalité par cancer a été déterminé avec un SMR² de 1,22 [1,09-1,36]. Les cancers de l'œsophage, des poumons et de la langue entraînent un excès de mortalité significatif. Le risque de cancer de l'œsophage est particulièrement élevé chez les employés ayant utilisé pendant au moins 5 ans du tétrachloroéthylène dans leur magasin et le délai d'apparition des tumeurs par rapport aux premières expositions est supérieur ou égal à 20 ans (SMR de 4,8 [2,7-8]). Ces résultats sont confortés par un excès de mortalité par pathologies non malignes de l'estomac et du duodénum. Une augmentation statistiquement significative d'hypertension est observée sur l'ensemble de la cohorte avec un SIR de 1,98 [1,11 – 3,27] et chez les employés utilisant du tétrachloroéthylène depuis au moins 5 ans.

Par ailleurs, dans un autre secteur industriel, deux études de cohortes américaines ne rapportent pas d'excès de mortalité par cancer de l'œsophage chez les travailleurs de l'aéronautique régulièrement exposés au tétrachloroéthylène (maintenance des avions), mais aussi au trichloroéthylène (Boice *et al.*, 1999 ; Radican *et al.*, 2008). Enfin, une élévation du risque de mortalité par cancer pulmonaire est observée avec un RR = 1,4 (95 %, IC = 1,1-1,6) (Blair *et al.*, 2003), SMR = 1,2 (95 %, IC = 0,7-1,8) (Ruder *et al.*, 2001) et RR = 1,2 (95 %, IC = 0,9-1,6) (Lyng et Thygesen, 1990).

Leucémies et lymphomes

Le risque de lymphomes non hodgkiniens³ a fait l'objet de plusieurs recherches aussi bien dans des études de cohortes que des études cas-témoins.

Dans le secteur du pressing, des études menées dans des pays scandinaves semblent montrer la possibilité d'augmentation du risque de lymphomes non hodgkiniens, toutefois ces études sont souvent basées sur un petit nombre de cas, la sensibilité des hommes par rapport aux femmes étant rapportés dans le tableau suivant (Andersen *et al.*, 1999 ; Selden et Ahlborg, 2011).

Tableau 7 : Différence de sensibilité en fonction du sexe pour la survenue de lymphomes non hodgkiniens.

Hommes	Femmes	Référence
SIR : 1,5 (95 %, IC = 1,0-2,1)	SIR : 1,0 (95 %, IC = 0,7 - 1,2)	Andersen <i>et al.</i> , 1999
SIR : 2,0 (95 %, IC = 1,1 – 3,3)	SIR : 1,07 (95 %, IC = 0,7 - 1,6)	Selden et Ahlborg, 2011

Dans d'autres cohortes, comme celle d'Anttila, concernant 849 travailleurs finlandais dont l'exposition au tétrachloroéthylène a été contrôlée, un excès de risque non significatif de lymphomes non-Hodgkiniens a été observée [SIR = 3,8 (95 %, IC = 0,8-11,0)] (Anttila *et al.*, 1995). Le niveau moyen de tétrachloroéthylène dans le sang était de 116 µg.L⁻¹ chez les hommes et de 66 µg.L⁻¹ chez les femmes, avec un niveau moyen d'exposition sur 8 heures inférieur à 50 ppm (345 mg.m⁻³). Au total, 31 cas de cancers ont été observés sur cette cohorte, ce qui était comparable au taux national en Finlande.

Des résultats similaires sont obtenus à partir de la cohorte de Boice *et al.*, 1999 dans laquelle le risque de lymphomes non-Hodgkiniens est augmenté mais non statistiquement significatif avec un SIR de 1,7 (95 %, IC = 0,7-3,3). Cependant, des études similaires ont également indiqué l'absence de risque excédentaire en ce qui concerne les lymphomes non hodgkiniens (Cano et Pollan, 2001 ; Lyng et Thygesen, 1990 ; Travier *et al.*, 2002b).

Les études cas-témoins n'ont quant à elles pas mise en évidence d'excès de risque de lymphomes non-Hodgkiniens (Kato *et al.*, 2005 ; Lyng et al., 2006 ; Miligi *et al.*, 1999)

² SMR : ratio standardisé de mortalité

³ Affection maligne caractérisée par des adénopathies superficielles et profondes, une splénomégalie, de la fièvre, des lésions cutanées prurigineuses et une éosinophilie sanguine.

D'autres études réalisées notamment dans le secteur de l'aéronautique ont également évoqué un risque élevé de syndromes non hodgkiniens, mais l'exposition concomitante à d'autres composés tels que le trichloroéthylène ne peut être écartée (Boice *et al.*, 1999 ; Lipworth *et al.*, 2011 ; Radican *et al.*, 2008).

Concernant les leucémies, les résultats varient également d'une étude à l'autre. Une augmentation statistiquement significative du risque de leucémies lymphoïdes chroniques a été mise en évidence chez les femmes mais pas chez les hommes à partir de données regroupant les activités de blanchisserie, nettoyage à sec, repassage, ou la teinture (Travier *et al.*, 2002a ; Ji et Hemminki, 2005), avec un SIR de 1,5 (95 %, IC = 1,1-2,1) chez les femmes et un de SIR 0,9 (95 %, IC = 0,5-1,3) chez les hommes (Ji et Hemminki, 2005). A l'inverse, dans une autre cohorte composée uniquement de sujets employés dans le nettoyage à sec, le risque de leucémie est resté faible (Risque Relatif : 0,8 [IC 95%, 0,4 -1,4]) (Blair *et al.*, 2003).

Si le lien entre l'exposition au tétrachloroéthylène et le cancer de la vessie semble être établi aussi bien par l'IARC que par l'US EPA, pour les autres types de cancers (reins, col de l'utérus, lymphomes non hodgkiniens), ces deux instances considèrent toujours que le niveau de preuve est limité chez l'Homme.

Voie orale

Aucune relation n'a été clairement établie entre l'exposition au tétrachloroéthylène par voie orale et l'augmentation de l'incidence de cancer.

Une étude cas - témoin a examiné la relation entre les cas de leucémies, de cancer de la vessie et des reins et l'exposition au tétrachloroéthylène via l'eau de boisson (Aschengrau *et al.*, 1993). Une augmentation significative des cas de leucémies a été notée chez les personnes les plus exposées mais ce résultat ne repose que sur deux cas. En raison du faible nombre de personnes considérées et de la possibilité d'exposition multiple, le lien entre exposition au tétrachloroéthylène et les leucémies reste très hypothétique. Concernant le cancer de la vessie, l'analyse a inclus 61 cas pour 852 témoins. Le RR de 1,39 (95 %, IC = 0,67-2,91) obtenu à partir de tous les cas exposés est 4,03 (95 %, IC = 0,65-25,10) pour les fortes expositions (analyse semi-quantitative correspondant au 90^{ème} percentile de l'intervalle) ne concernant que 4 personnes, effectif trop faible limitant l'interprétation de ce résultat.

Quatre études de cohortes ont examiné l'incidence de divers types de cancer chez des populations ayant consommé de l'eau contaminée par du tétrachloroéthylène (et d'autres solvants chlorés dont le trichloroéthylène). Une étude a montré une augmentation de lymphomes non-hodgkiniens chez les femmes exposées jusqu'à 14 µg.L⁻¹ (Cohn *et al.*, 1994), une autre, un taux significativement plus élevé de leucémies chez les enfants exposés à 21 µg.L⁻¹ de tétrachloroéthylène (Lagakos *et al.*, 1986), tandis que les deux dernières n'ont pas permis de mettre en évidence de relation entre cancers (lymphomes, leucémies, myélomes, cancers du foie, de la vessie...) et exposition au tétrachloroéthylène (Isacson *et al.*, 1985 ; Vartiainen *et al.*, 1993).

Dans un contexte similaire, une augmentation tout juste significative du risque de cancer du sein (odds ratio compris entre 1,0 et 1,5) a été mise en évidence chez des femmes fortement exposées (90^{ème} percentile) au tétrachloroéthylène présent dans l'eau de boisson avec un délai d'apparition de 0 et 19 ans (Gallagher *et al.*, 2011), mais des biais de sélection notamment du groupe témoin ne sont, selon l'IARC, pas exclus (IARC, 2014).

D'autres cancers parmi ceux étudiés étaient sans lien avec l'exposition au tétrachloroéthylène, dont les cancers de la vessie, du rein et colorectal (Aschengrau *et al.*, 1993 ; Paulu *et al.*, 1999).

Résumé : Chez l'homme, de nombreuses études constatent une association possible entre cancers (système hématopoïétique, foie, vessie, poumon, œsophage) et l'exposition par inhalation au tétrachloroéthylène mais les excès de risques restent faibles, les populations sont de faible effectif. Des biais sont possibles et la causalité n'est pas établie. Seule l'association avec la survenue de cancer de la vessie semble faire consensus. Les observations pour des expositions par voie orale sont nombreuses, mais l'interprétation est limitée en raison de la co-exposition fréquente à d'autres substances.

3.3.2.2 Études chez l'animal

Inhalation

Par inhalation, le tétrachloroéthylène induit des carcinomes et des adénomes hépatocellulaires chez la souris et des leucémies chez le rat.

L'effet cancérigène du tétrachloroéthylène inhalé a été étudié chez le rat et la souris (NTP, 1986). Les animaux, par lots de 50, ont été exposés à 100 ou 200 ppm (souris) et 200 ou 400 ppm (rats) de tétrachloroéthylène durant 103 semaines (5 jours par semaine, 6 heures par jour).

Chez les rats mâles, une augmentation de l'incidence des adénocarcinomes des cellules des tubules rénaux a été observée à la plus forte dose. Bien que cette augmentation ne soit pas statistiquement significative (2/50 cas), elle est considérée comme significative d'un point de vue toxicologique, car ce type de tumeur n'avait jamais été observé chez 2 000 témoins historiques. Les hypothèses mécanistiques ne sont pas en faveur d'une néphropathie liée à l'accumulation d' α -2 macroglobuline, ou encore de la prolifération des peroxysomes⁴ ; les métabolites issus de la voie de la glutathion S-transférase, à savoir le trichlorovinyl glutathion (TCVG) sous forme libre ou conjuguée et le N-acétyl-trichlorovinyl-cystéine (Nac-TCVC), seraient prépondérants dans la formation des tumeurs rénales par l'intermédiaire d'une activité mutagène démontrée notamment à partir de tests sur bactéries (Guyton et al., 2014).

Une augmentation des cas de leucémie a également été observée chez les mâles et les femelles mais le rôle du tétrachloroéthylène est ici sujet à caution en raison de l'absence d'une relation dose-effet et d'un niveau basal élevé de ce type de cancer chez les rongeurs (NTP, 1986).

Chez la souris, une augmentation dose-dépendante de l'incidence des carcinomes hépatocellulaires a été clairement mise en évidence chez les mâles comme chez les femelles, dès 100 ppm (NTP, 1986).

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

Les souris Crj:BDF1 ont été exposées à des concentrations de 0, 10, 50 ou 250 ppm, pendant 104 semaines (JISA, 1993). Une augmentation de l'incidence d'adénomes (non détaillé) ou de carcinomes hépatocellulaires (respectivement 7/50 (témoins), 8/50, 12/50 et 25/50 chez les mâles et 0/50 (témoins), 0/47, 0/49 et 14 :49 chez les femelles) a été mesurée, ainsi que d'adénomes/carcinomes combinés (13/50 (témoins), 21/50, 19/50 et 40/50 chez les mâles et 3/50 (témoins), 3/47, 7/49 et 33/49 chez les femelles), significatives à la plus forte dose. De plus, une augmentation non significative pour ce qui est de l'incidence des hémangiomes et hémangiosarcomes (combinés) chez les mâles et les femelles, incidence des hémangiosarcomes localisés dans le foie ou la rate chez les mâles, et enfin incidence d'adénomes dans les glandes de Harder (glandes lacrymales) chez les souris mâles, a été rapportée.

Voie orale

Par voie orale, le tétrachloroéthylène est également cancérigène chez la souris exposée par gavage 5 jours par semaine (NCI, 1977 ; Weisburger, 1977). Les doses de 450 et 900 mg.kg⁻¹ pendant 11 semaines suivies des doses de 550 ou 1 100 mg.kg⁻¹ pendant 67 semaines (soit 536 ou 1 072 mg.kg⁻¹ pendant 78 semaines) sont données pour les mâles. Les doses de 300 et 600 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pendant 11 semaines et suivies des doses de 400 ou 800 mg.kg⁻¹ pendant 67 semaines (soit 386 ou 772 mg.kg⁻¹ pendant 78 semaines) sont administrées pour les femelles. Ces expositions provoquent une augmentation de l'incidence des carcinomes hépatocellulaires chez les mâles comme chez les femelles aux doses moyennes de 536 ou 1 072 mg.kg⁻¹.j⁻¹ (mâles) et 386 ou 772 mg.kg⁻¹.j⁻¹ (femelles). Chez les mâles l'incidence est de 2/17 pour le lot témoin non traités, 2/20 pour le lot témoin solvant, 32/49 pour la plus faible dose et 27/48 pour la dose la plus élevée. Chez les femelles, l'incidence est de 2/20 pour le lot témoin, de 2/20 pour le lot témoin solvant, de 19/48 à la dose la plus faible et de 19/48 à la dose la plus élevée. Par contre, en raison d'une forte mortalité dans l'étude réalisée chez le rat, le potentiel cancérigène du tétrachloroéthylène n'a pu être correctement évalué.

⁴ Par l'intermédiaire des récepteurs activés par les proliférateurs de peroxysomes α (PPAR α), ce dernier étant susceptible de s'exprimer aussi bien chez les mâles que chez les femelles, chez le rat comme chez la souris

Voie cutanée

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

Résumé : Le tétrachloroéthylène est cancérigène chez l'animal. Pour des expositions par inhalation des carcinomes et des adénomes hépatocellulaires sont observés chez la souris et des leucémies chez le rat. Pour des expositions par voie orale, des carcinomes hépatocellulaires sont rapportés chez la souris.

3.3.2.1 Classification

Tableau 8 : Synthèse des principales classifications pour les effets cancérigènes (Union Européenne, International Agency Research Cancer (CIRC-IARC), Environmental Protection Agency of United States)

Classement	Signification	Référence
Union Européenne		
Catégorie 2	Substance préoccupante pour l'homme en raison d'effets cancérigènes possibles	JOCE, 1996
CIRC – IARC		
Groupe 2A	Le tétrachloroéthylène est probablement cancérigène pour l'homme	(IARC, 2012)
US EPA*		
Classe B1	Le tétrachloroéthylène est un cancérigène possible pour l'homme	US EPA, 2012

* Nota : la codification alphanumérique n'est plus utilisée mais elle peut être retrouvée dans des documents avant 1999.

3.3.3 Caractère génotoxique - Études principales

Le tétrachloroéthylène n'est pas classé génotoxique par l'Union Européenne du fait de résultats négatifs obtenus au moyen de tests non classiquement utilisés.

3.3.3.1 Études chez l'homme

En ce qui concerne les études humaines, la plupart se sont révélées négatives : échanges de chromatides sœurs dans les lymphocytes périphériques de travailleurs de nettoyage à sec (27 cas) par comparaison aux témoins (26 sujets) (Seiji *et al.*, 1990) ; échanges de chromatides sœur ou aberrations chromosomiques dans les lymphocytes de 10 travailleurs employés dans le dégraissage au tétrachloroéthylène et 11 témoins non exposés (Ikeda *et al.*, 1980) ; baisse significative des dommages oxydatif à l'ADN (dosages de 8-OH-dG) dans le sang des salariées exposées (nettoyage à sec) par comparaison aux salariées non exposées (blanchisserie), mais l'effet ne peut clairement pas être attribué au tétrachloroéthylène. Les autres marqueurs du stress oxydatif (peroxydation des lipides) n'ont pas été modifiés (Toraason *et al.*, 2003).

L'analyse cytogénétique comparée sur lymphocytes de 18 employées du nettoyage à sec et de 18 employées dans des blanchisseries (témoins non exposés au tétrachloroéthylène) a montré une corrélation significative de l'induction de micronoyaux (fragments de chromosomes acentriques) ($R^2=0,488$, $p<0,026$) avec l'exposition au tétrachloroéthylène alors que l'augmentation de la fréquence des translocations chromosomiques est restée en dessous du seuil de significativité (Tucker *et al.*, 2011).

3.3.3.2 Études *in vitro*

Le tétrachloroéthylène n'est pas mutagène à la fois sur tests bactériens (Ames) et sur tests de mutation génique de lymphome de souris. En revanche, les métabolites du tétrachloroéthylène issus des deux voies métaboliques (cytochromes P450 et conjugaison par la glutathion S-transférase) sont génotoxiques dans le test d'Ames (Dekant *et al.*, 1986 ; Dreeßen *et al.*, 2003).

De plus, des résultats positifs sont rapportés pour le tétrachloroéthylène dans le test du micronoyau réalisé *in vitro* sur lignées cellulaires MCL-5 et h2E1 exprimant des cytochromes P450 (Doherty *et al.*, 1996). Dans la lignée cellulaire AHH-1, la production de micronoyaux issus d'activités aneugéniques et clastogéniques est observée. Dans la mesure où ces lignées expriment des cytochromes P450, les auteurs pensent que ces effets sont induits par les métabolites du tétrachloroéthylène.

L'induction de micronoyaux a également été observée sur des cellules ovariennes de hamster (CHO K1) exposées en vase clos à des vapeurs de tétrachloroéthylène (Wang *et al.*, 2001).

La plupart des autres tests pratiqués aussi bien *in vivo* qu'*in vitro* se sont révélés négatifs.

Concernant le mécanisme de cancérogenèse, aucune étude n'a été publiée qui puisse permettre d'apporter des éléments en faveur d'un mécanisme plutôt qu'un autre pour le cancer de la vessie, des reins ou hépatique (IARC, 2014 ; OEHHA, 2016).

Compte tenu de l'incertitude autour des mécanismes d'action de promotion tumorale (à seuil), l'approche retenue par défaut est un mécanisme sans seuil (ANSES, 2013 ; US EPA, 2012).

Résumé : Le tétrachloroéthylène n'est pas classé génotoxique par l'Union Européenne du fait de résultats positifs uniquement dans des tests non utilisés habituellement.

3.3.3.3 Classification par l'Union Européenne

Le tétrachloroéthylène a été examiné par l'Union Européenne mais n'a pas été classé (JOCE, 1996).

3.3.4 Effets sur la reproduction et le développement

3.3.4.1 Effets sur la reproduction

3.3.4.1.1 Études chez l'homme

Quelques études ont rapporté l'existence de troubles menstruels et d'avortements spontanés chez des femmes exposées au tétrachloroéthylène sur leur lieu de travail (Kyyronen *et al.*, 1989 ; Windham *et al.*, 1991 ; Zielhuis *et al.*, 1989). Toutefois, aucune conclusion définitive ne peut en être tirée en raison d'insuffisances dans ces études (connaissance des expositions limitée, petits groupes d'étude, peu de grossesses, non prise en compte de facteurs confondants). Chez 20 femmes exposées au tétrachloroéthylène (doses non spécifiées), il n'a pas été relevé d'augmentation significative du délai (en nombre de cycles menstruels) nécessaire pour concevoir (Sallmen *et al.*, 1995).

Chez des travailleurs exposés, il n'a pas été noté de différence significative dans la qualité du sperme (concentration, nombre de spermatozoïdes, mobilité, vitesse, pourcentage de formes anormales). Toutefois, les spermatozoïdes tendent à prendre une forme plus ronde et moins effilée et effectuent plus de mouvements latéraux (Eskenazi *et al.*, 1991a). Les taux d'avortements spontanés n'apparaissent pas plus élevés chez les femmes de ces travailleurs bien que la durée pour concevoir soit légèrement plus longue (Eskenazi *et al.*, 1991b). Les différences observées, bien que significatives, sont cependant faibles et leur signification toxicologique douteuse.

De nombreuses études ont étudiés les avortements spontanés, en particulier chez le personnel d'entreprises de nettoyage à sec (Doyle *et al.*, 1997b ; Windham *et al.*, 1991 ; Olsen *et al.*, 1990 ; Lindbohm *et al.*, 1990 ; Kyyronen *et al.*, 1989 ; Bosco *et al.*, 1987). Un risque élevé d'avortement spontané est rapporté mais les résultats observés ne permettent pas de tirer des conclusions définitives, en particulier à cause de la méconnaissance de la fréquence habituelle des avortements spontanés.

Dans le cadre d'une étude sur l'exposition aux solvants organiques regroupant 8 112 cas de cancer des cellules germinales du testicule (14 à 49 ans) sélectionnés à partir de registres en Finlande, Norvège et Suède, ainsi que 26 264 témoins, seule une association positive avec l'exposition paternelle au tétrachloroéthylène a été observée en Finlande (OR = 1,67, 95 %, IC = 1,32-4,41)(Le Cornet *et al.*, 2017).

Résumé : Chez l'homme, les rares données disponibles ne mettent pas en évidence d'effet sur la reproduction.

3.3.4.1.2 Études chez l'animal

Les effets du tétrachloroéthylène sur la fertilité ont été étudiés chez le rat, au cours d'une étude sur deux générations (Tinston, 1995). Les animaux ont été exposés à 100, 300 ou 1 000 ppm de tétrachloroéthylène durant 11 semaines avant l'accouplement, puis jusqu'au 20^{ème} jour de gestation

pour les femelles et ensuite pendant la lactation (total 19 semaines). Il n'a pas été clairement mis en évidence d'effet du tétrachloroéthylène sur la fertilité et l'accouplement.

Résumé : Chez l'animal, il n'a pas été identifié d'effet sur la fertilité.

3.3.4.2 Effets sur le développement

3.3.4.2.1 Études chez l'homme

Inhalation

Si des augmentations du nombre d'avortements spontanés, de mortinatalité ou de malformations congénitales ont été décrites dans plusieurs études où l'exposition au tétrachloroéthylène par inhalation est abordée dans un contexte professionnel (blanchisseries, pressing) (Doyle *et al.*, 1997a ; Kyyronen *et al.*, 1989 ; McDonald *et al.*, 1986 ; McDonald *et al.*, 1987 ; Olsen *et al.*, 1990 ; Windham *et al.*, 1991), aucune association significative ne peut être déduite de ces études en raison le plus souvent du faible nombre de cas ou de l'exposition concomitantes à d'autres substances potentiellement nocives pour le développement.

Une étude ayant permis d'observer une augmentation significative du nombre de cas de schizophrénie (RR = 3,4 ; 95 %, IC = 1,3-9,2) parmi une cohorte de 88 829 enfants dont les parents (père ou mère) ont été employés dans le secteur du nettoyage à sec, l'exposition au tétrachloroéthylène n'ayant pas été spécifiquement analysée (Perrin *et al.*, 2007).

Voie orale

Parmi les études citées précédemment faisant référence à une contamination au tétrachloroéthylène par l'intermédiaire de l'eau de boisson, certaines évoquent des associations entre l'exposition au cours de la grossesse et un petit poids de naissance (inférieur à 1,5 kg) (Bove *et al.*, 1995 ; Lagakos *et al.*, 1986), des anomalies au niveau des yeux et des oreilles (Lagakos *et al.*, 1986) ou encore de fentes labio-palatines (Bove *et al.*, 1995) et autres anomalies congénitales (musculo-squelettiques, cardiovasculaires, etc.) (Aschengrau *et al.*, 2009 ; Lagakos *et al.*, 1986). Les nombres de cas sont généralement trop faibles pour aboutir à des associations significatives et l'exposition à d'autres substances ne peut pas toujours être écartée.

Des effets neuro-développementaux ciblés autour du comportement et des troubles de la vision ont également été décrits en particulier chez des enfants exposés *in utero* et jusqu'à l'âge de 5 ans via l'eau potable (Aschengrau *et al.*, 2011, 2012 ; Aschengrau *et al.*, 2016 ; Getz *et al.*, 2012), les résultats étant plus détaillés dans le paragraphe se rapportant aux effets sur le système nerveux.

Résumé : Chez l'homme, les rares données disponibles ne mettent pas en évidence d'effet sur le développement.

3.3.4.2.2 Études chez l'animal

Inhalation

Les effets du tétrachloroéthylène sur les performances de reproduction ont été étudiés chez le rat, au cours d'une étude sur deux générations (Tinston, 1995). Les animaux ont été exposés à 100, 300 ou 1 000 ppm de tétrachloroéthylène durant 11 semaines avant l'accouplement, puis jusqu'au 20^{ème} jour de gestation pour les femelles et ensuite pendant la lactation (total 19 semaines). Aux doses de 300 et 1 000 ppm, qui ont induit une légère toxicité générale chez les générations parentes, une diminution de la taille des portées et de la survie des jeunes a été observée. Une NOAEC de 100 ppm a été clairement établie pour ces effets.

Concernant les effets du tétrachloroéthylène inhalé sur le développement, des études chez le rat et le lapin n'ont pas permis de mettre en évidence d'effets tératogènes à des concentrations de 300-500 ppm durant la gestation (Beliles *et al.*, 1980 ; Hardin *et al.*, 1981).

A 1 000 ppm, une diminution du poids des fœtus et un retard dans l'ossification ont été observés. Ces effets étaient réversibles après la naissance (Tepe *et al.*, 1980).

Une étude a été menée chez les rats CFY exposés du 1^{er} au 8^{ème} jour de la gestation, 8 heures par jour, aux concentrations de 1 500 – 4 500- 8 500 mg.m⁻³ et chez les souris C57B1 du 7^{ème} au 15^{ème} jour de la gestation, à 1 500 mg.m⁻³ et chez le lapin du 7^{ème} au 20^{ème} jour à la concentration de 4 500 mg.m⁻³ (Szakmary *et al.*, 1997). Pour les concentrations de 4 500 et 8 500 mg.m⁻³, une toxicité maternelle est rapportée chez le rat. A ces concentrations, une diminution du poids des fœtus, un retard d'ossification et une augmentation des malformations sont observées, chacune de ces altérations étant

statistiquement significative. Chez les souris et les lapins, une augmentation du poids du foie et une diminution de la croissance pondérale de la mère sont rapportées. Chez les jeunes souris, une augmentation du nombre de fœtus présentant des malformations viscérales est rapportée. Chez les lapins, une augmentation des pertes post-implantations et une augmentation des malformations des fœtus sont décrites.

Une étude, par exposition corps entier, menée chez le rat Sprague Dawley aux concentrations de 0 – 75 – 250 – 600 ppm de tétrachloroéthylène, 6 heures par jour, 7 jours par semaine, du 6^{ème} au 19^{ème} jour de la gestation selon les protocoles de l'OCDE, montre une toxicité légère mais statistiquement significative avec une diminution du poids corporel au cours de 3 jours d'exposition à 600 ppm chez les parents (Carney *et al.*, 2006). Une diminution du poids du fœtus et du placenta ainsi qu'une ossification incomplète de la cage thoracique sont observées pour des concentrations supérieures ou égales à 250 ppm.

Voie orale

Par voie orale, peu d'études sont disponibles. Une diminution du nombre d'animaux par portée, une augmentation de la mortalité post-natale et des malformations ont été observées chez des rats exposés à forte dose (900 mg.kg⁻¹.j⁻¹) entre le 6^{ème} et le 19^{ème} jour de gestation. A cette dose, la toxicité maternelle était également conséquente (perte de poids, ataxie) (Narotsky et Kavlock, 1995).

Résumé : Chez l'animal, les effets sur le développement surviennent pour des expositions par inhalation. Il s'agit essentiellement de retard de croissance et d'ossification. Toutefois, ces résultats ne sont pas assez robustes pour permettre un classement du tétrachloroéthylène par l'Union Européenne.

3.3.4.3 Classification par l'Union Européenne

Le tétrachloroéthylène a été examiné par l'Union Européenne mais n'a pas été classé (JOCE, 1996).

3.4 Valeurs toxicologiques de référence

Une Valeur Toxicologique de Référence (VTR) est un indice qui est établi à partir de la relation entre une dose externe d'exposition à une substance et la survenue d'un effet néfaste. Les valeurs toxicologiques de référence proviennent de différents organismes.

Pour accéder à une information actualisée, nous conseillons au lecteur de se reporter directement sur les sites internet des organismes qui les élaborent.

3.4.1 Valeurs toxicologiques de référence pour des effets à seuil

Synthèse des Valeurs toxicologiques de référence pour des effets à seuil

Tableau 9 : VTR pour des effets à seuil proposées par l'ATSDR, l'OEHHA, L'OMS, l'OMS-CICAD, l'US EPA, Santé Canada, le RIVM et l'ANSES

Substance Chimique (CAS)	Voies d'exposition	Facteur d'incertitude	Valeur de référence	Source, Année de révision
Tétrachloréthylène (127-18-4)	Inhalation (aiguë)	300	MRL = 0,041 mg.m ⁻³ (0,006 ppm)	ATSDR , 2019
		60	REL = 20 mg.m ⁻³ (2,9 ppm)	OEHHA, 2015
		10	VTR = 1,38 mg.m ⁻³ (0,2 ppm)	ANSES, 2018
	Inhalation (sub-chronique)	-	VTR = 0,4 mg.m ⁻³ (0,06 ppm)	ANSES, 2018
		300	MRL = 0,041 mg.m ⁻³ (0,006 ppm)	ATSDR , 2019
	Inhalation (chronique)	300	MRL = 0,041 mg.m ⁻³ (0,006 ppm)	ATSDR, 1999
		1 000	RfC = 0,04 mg.m ⁻³ (0,006 ppm)	US EPA, 2012
		100	CT = 0,2 mg.m ⁻³ (0,03 ppm)	OMS CICAD, 2006
		100	VG = 0,25 mg.m ⁻³	OMS, 2000
		1 000	CA = 0,04 mg.m ⁻³	Santé Canada, 2021
		100	TCA = 0,25 mg.m ⁻³	RIVM, 2001
		30	VTR = 0,4 mg.m ⁻³ (0,06 ppm)	ANSES 2018
	-	REL = 0,035 mg.m ⁻³	OEHHA, 1991	
Tétrachloréthylène (127-18-4)	Orale (aiguë)	300	MRL = 8.10 ⁻³ mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	ATSDR, 2019
	Orale (sub-chronique)	300	MRL = 8.10 ⁻³ mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	ATSDR, 2019
	Orale (chronique)	1 000	RfD = 6.10 ⁻³ mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	US EPA, 2012
		ND	TDI = 50.10 ⁻³ mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	OMS CICAD, 2006
		1 000	TDI = 16.10 ⁻³ mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	OMS, 2022
		1 000	DJA = 4,7.10 ⁻³ mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹ ₁	Santé Canada, 2021
		1 000	TDI = 16.10 ⁻³ mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	RIVM, 2001
		1 000	14.10 ⁻³ mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	ANSES, 2016 ⁵
		300	MRL = 8.10 ⁻³ mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	ATSDR, 2019

Justification scientifique des valeurs toxicologiques de référence

⁵ Valeur sélectionnée par l'ANSES

- **Inhalation**

- Exposition aiguë

L'ATSDR propose un MRL de 0,041 mg.m⁻³ (soit 0,006 ppm) pour une exposition aiguë au tétrachloroéthylène par inhalation (2019).

Cette valeur est établie à partir d'une étude chez les travailleurs exposés professionnellement au tétrachloroéthylène (Cavalleri et al., 1994 ; Echeverria et al., 1995). Cette étude a mis en évidence des effets neurotoxiques se traduisant notamment par une confusion des couleurs à une LOAEC de 7,3 ppm pour des expositions chroniques. Une concentration ajustée pour une exposition continue a été calculée : $LOAEC_{adj} = 7,3 \text{ ppm} \times 8/24 \text{ h} \times 5/7 \text{ j} = 1,7 \text{ ppm}$.

Cette LOAEC_{adj} de 1,7 ppm est considérée par l'ATSDR comme très proche et constituant une meilleure base pour le calcul de la MRL aiguë que la NOAEL de 2 ppm déterminée dans l'étude chez le volontaire d'Altmann *et al.*, (1990) pour une exposition de 4 heures par jour. Par ailleurs, l'utilisation du modèle PBPK (Chiu et Ginsberg, 2011) a montré, qu'à la concentration de 1,7 ppm les concentrations sanguines de tétrachloroéthylène variaient peu selon la durée d'exposition (14 jours, 90 jours ou 365 jours)(Chiu et Ginsberg, 2011), ainsi la valeur calculée pour une exposition chronique, et présentée plus loin, est retenue pour une exposition aiguë.

Facteurs d'incertitude : Un facteur d'incertitude de 100 a été retenu correspondant à un facteur de 10 pour la variabilité au sein de la population humaine, un facteur de 10 pour tenir compte de l'utilisation d'une LOAEC, ainsi qu'un facteur supplémentaire de 3 en raison de l'absence de données adéquates dans la base de données (manque d'informations relatives aux effets sur le système immunitaire de l'exposition aux faibles doses).

Calcul : $1,7 \text{ ppm} \times 1/300 = 0,0057 \text{ ppm}$ arrondi à 0,006 ppm (soit $4,1 \cdot 10^{-2} \text{ mg.m}^{-3}$)

Indice de confiance : cet organisme ne propose pas d'indice de confiance.

L'OEHHA propose un REL de 20 mg.m⁻³ (2,9 ppm) pour une exposition aiguë au tétrachloroéthylène par inhalation (OEHHA, 2015).

Cette valeur, élaborée en 1999 (OEHHA, 1999), est issue d'une étude réalisée chez 3 sujets sains exposés pendant 7 heures par inhalation à une concentration de 700 mg.m⁻³ (100 ppm) (Stewart, 1969). Les effets se sont traduits par une atteinte du système nerveux central mis en évidence à partir des résultats anormaux au test de Romberg modifié (sensibilité proprioceptive), ainsi que par des symptômes tels des maux de tête, une légère irritation oculaire, nasale et de la gorge et de légers étourdissements. A noter que les effets ont été observés à partir de la 3ème heure d'exposition. Aucun NOAEL n'a pu être déterminé.

Facteur d'incertitude : un facteur 6 est appliqué pour l'utilisation d'une LOAEC et un facteur 10 pour la variabilité au sein de la population (variabilité intra-espèce).

Calcul : extrapolation de la concentration pour une exposition d'1 heure = 1200 mg.m^{-3} (à partir de la formule $700^2 \text{ mg.m}^{-3} \times 3 \text{ h} = C^2 \times 1\text{h}$).

$REL = 1200 \text{ mg.m}^{-3} \times 1/60 = 20 \text{ mg.m}^{-3}$

Indice de confiance : cet organisme ne propose pas d'indice de confiance.

L'ANSES propose une VTR de 1,38 mg.m⁻³ (0,2 ppm) pour une exposition court terme au tétrachloréthylène par inhalation (ANSES, 2018).

Cette valeur est construite à partir de l'étude d'Altmann *et al.*, 1992. Une batterie de tests neurocomportementaux réalisée sur des volontaires avant et après exposition au PCE (10 et 50 ppm pendant 4 j, 4 h / jour) afin d'estimer les performances et la coordination motrices, la concentration, la reconnaissance des formes, l'apprentissage, l'humeur a permis de déterminer une NOAEC de 69 mg.m⁻³ (10 ppm). Cette NOAEC a été ajustée à une exposition continue : $NOAEC_{ADJ} = 10 \text{ ppm} \times 4 \text{ h} / 24 \text{ h} = 1,7 \text{ ppm}$ valeur arrondie à 2 ppm soit $13,8 \text{ mg.m}^{-3}$

Facteurs d'incertitude : un facteur 10 est appliqué pour la variabilité au sein de la population.

Calcul : $13,8 \times 1/10 = 1,38 \text{ mg.m}^{-3}$ soit 0,2 ppm.

Indice de confiance : L'ANSES accorde un indice fort dans la nature et la qualité des données, dans le choix de l'effet critique et mode d'action et dans le choix de l'étude clé, un indice moyen dans le choix de la dose critique. Finalement, l'ANSES accorde un indice fort au niveau de qualité global de la valeur élaborée.

Valeurs toxicologique de référence retenue par l'Ineris pour les effets à seuil lors d'une exposition aiguë par inhalation

L'ANSES propose de retenir pour une exposition aiguë au tétrachloroéthylène par inhalation la VTR de 1,38 mg.m⁻³ (2018).

L'ATSDR (2019), l'OEHHA (1999) et l'ANSES (2018) proposent une valeur pour une exposition aiguë par inhalation. L'ATSDR propose une valeur basée sur une étude professionnelle (Cavalleri et al., 1994) en considérant que la valeur calculée pour des expositions chroniques est applicable dès 14 jours d'exposition. Cette approche ne paraît pas adaptée.

La valeur proposée par l'OEHHA fait référence à une étude réalisée sur des volontaires sains (Stewart, 1969), mais qui ne comporte qu'une seule concentration d'exposition et pas de sujets témoins. Par ailleurs le calcul d'extrapolation sur la durée d'exposition est discutable et le choix des facteurs d'incertitude excessifs.

La valeur de l'ANSES est établie à partir d'une étude chez le volontaire sain sur la base d'effets sur le système nerveux (Altmann *et al.*, 1992). Dans cette étude de bonne qualité, le protocole expérimental a permis d'établir une NOAEC.

La valeur de l'ANSES est retenue.

Indice de confiance : L'indice de confiance accordé par l'Anses dans sa valeur est fort.

- Exposition sub-chronique

L'ATSDR propose un MRL de 0,041 mg.m⁻³(soit 0,006 ppm) pour une exposition sub-chronique au tétrachloroéthylène par inhalation (ATSDR, 2019).

Cette valeur est basée sur la valeur développée pour des expositions chroniques. Elle est identique en tous points à celle proposée pour des expositions aiguës et présentée ci-dessus.

L'ANSES propose une VTR de 0,4 mg.m⁻³ (soit 0,06 ppm) pour une exposition sub-chronique au tétrachloroéthylène par inhalation (ANSES, 2018).

L'ANSES n'a pas développé de valeur spécifique pour des expositions sub-chroniques mais retient comme VTR subchronique, la VTR développée pour des expositions chroniques (et présentée plus loin) sur la base de l'étude de Cavalleri *et al.*, 1994 avec comme effet critique, la diminution de vision des couleurs. En effet, les résultats de la modélisation toxicocinétique ont montré que la concentration sanguine en tétrachloroéthylène atteint un état d'équilibre dès deux semaines d'exposition.

Indice de confiance : L'Anses accorde un indice de confiance fort dans la nature et la qualité des données, dans le choix de l'effet critique et le mode d'action, dans le choix de l'étude clé, indice moyen dans le choix de la dose critique. Finalement l'ANSES accorde un indice de confiance fort au niveau global de la valeur élaborée.

Valeurs toxicologiques de référence retenues par l'Ineris pour les effets à seuil lors d'une exposition sub-chronique par inhalation

L'ANSES propose de retenir pour une exposition sub-chronique au tétrachloroéthylène par inhalation en la VTR 0,4 mg.m⁻³ (0,06 ppm) (2018).

Deux organismes proposent des valeurs pour une exposition sub-chronique par inhalation l'ANSES (2018) et l'ATSDR (2019). Ces valeurs sont établies par extrapolation de la valeur établie pour des expositions chroniques à partir de l'étude de Cavalleri *et al.*, 1994 avec comme effet critique, la diminution de la vision des couleurs. Sur la base des résultats de modélisation toxicocinétique du tétrachloroéthylène indiquant que la concentration de tétrachloroéthylène sanguin atteint un état d'équilibre quasiment constant après 2 semaines d'exposition continue. Les deux organismes ont adopté leur VTR chronique en tant que VTR sub-chronique.

Indice de confiance : L'ANSES accorde un indice de confiance fort dans sa valeur.

- Exposition chronique

L'ATSDR propose un MRL de 0,041 mg.m⁻³(soit 0,006 ppm) pour une exposition chronique au tétrachloroéthylène par inhalation.

Cette valeur est établie à partir d'une étude chez les travailleurs (22 employés dans le nettoyage à sec et 13 dans le repassage) exposés chroniquement en milieu professionnel au tétrachloroéthylène (Cavalleri *et al.*, 1994 ; Echeverria *et al.*, 1995). Cette étude a mis en évidence des effets neurotoxiques se traduisant notamment par une confusion des couleurs (score de $1,192 \pm 0,133$ dans le groupe exposé versus $1,089 \pm 0,117$ dans le groupe témoin, $p=0,007$) et a permis d'établir une LOAEC de 7,3 ppm. Une concentration équivalente d'exposition continue a été calculée : $LOAEC_{adj} = 7,3 \text{ ppm} \times 8/24 \text{ h} \times 5/7 \text{ j} = 1,7 \text{ ppm}$.

Cette LOAEL_{adj} de 1,7 ppm est considérée par l'ATSDR comme très proche et constituant une meilleure base pour le calcul de la MRL aigüe que la NOAEL de 2 ppm déterminée dans l'étude chez le volontaire d'Altmann *et al.*, (1990) pour une exposition de 4 heures par jour. Par ailleurs, l'utilisation du modèle PBPK (Chiu et Ginsberg, 2011) a montré, qu'à la concentration de 1,7 ppm les concentrations sanguines de tétrachloroéthylène variaient peu selon la durée d'exposition (14 jours, 90 jours ou 365 jours) (Chiu et Ginsberg, 2011), ainsi la valeur calculée pour une exposition chronique, est aussi retenue pour une exposition aiguë.

Facteurs d'incertitude : Un facteur d'incertitude 100 a été retenu correspondant à un facteur 10 pour la variabilité au sein de la population humaine, un facteur 10 pour tenir compte de l'utilisation d'une LOAEC, ainsi qu'un facteur supplémentaire de 3 en raison de l'absence de données adéquates dans la base de données (manque d'informations relatives aux effets sur le système immunitaire de l'exposition aux faibles doses).

Calcul : $1,7 \text{ ppm} \times 1/300 = 0,0057 \text{ ppm}$ arrondi à 0,006 ppm (soit $4,1 \cdot 10^{-2} \text{ mg.m}^{-3}$)

Indice de confiance : cet organisme ne propose pas d'indice de confiance.

L'US EPA (IRIS) propose une RfC de 0,04 mg.m⁻³ (0,006 ppm) pour une exposition chronique par inhalation (US EPA, 2012).

Cette valeur est établie à partir de deux études chez les travailleurs exposés professionnellement au tétrachloroéthylène (Echeverria *et al.*, 1995 ; Cavalleri *et al.*, 1994). Ces deux études mettent en évidence la survenue d'effets neurotoxiques : augmentation du temps de réaction et altération des performances au cours de 3 tests cognitifs (Echeverria *et al.*, 1995) et confusion des couleurs (Cavalleri *et al.*, 1994). Ces deux études ont permis de déterminer des LOAEC pour ces effets : une LOAEC de 56 mg.m^{-3} (8 ppm) pour les effets cognitifs et une LOAEC de 15 mg.m^{-3} (2 ppm) pour la dyschromatopsie. A partir de ces études, il n'a pas été possible d'établir une relation dose effet du fait de l'absence de groupe témoin ou du manque d'une covariance suffisante. De ce fait, la valeur retenue est $35,5 \text{ mg.m}^{-3}$ soit la moyenne arithmétique des deux LOAEC issues des deux études qui sert alors de point de départ pour le calcul de la VTR.

Facteurs d'incertitude : Un facteur d'incertitude de 1 000 a été retenu correspondant à un facteur de 10 pour la variabilité au sein de la population humaine, un facteur de 10 pour tenir compte de l'utilisation d'une LOAEC, un facteur de 10 en raison de l'absence de données adéquates pour caractériser le danger et la relation dose effet dans la population humaine.

Calcul : $35,5 \text{ mg.m}^{-3} \times 1/1\ 000 = 0,035 \text{ mg.m}^{-3}$ arrondi à $0,04 \text{ mg.m}^{-3}$ (0,006 ppm)

Indice de confiance : indice moyen dans l'étude, la base de données et la valeur élaborée.

L'OMS CICAD propose une CT de 0,2 mg.m⁻³ pour une exposition chronique par inhalation (OMS CICAD, 2006).

Cette valeur est basée sur l'étude de Seeber, 1989, réalisée auprès de 101 employés de pressing exposés pendant au moins 10 ans. Dans cette étude, deux niveaux d'exposition ont été identifiés : niveau d'exposition faible à 12 ppm (83 mg.m^{-3}) avec 57 employés exposés, niveau d'exposition élevé à 54 ppm (373 mg.m^{-3}) avec 44 individus exposés. Une LOAEC de 83 mg.m^{-3} a été déterminée pour des effets neurologiques (vitesse de perception retardée, détérioration de l'attention et de la détection visuelle). Un ajustement de l'exposition discontinue à une exposition continue a été réalisé $8 \text{ h}/24 \text{ h} \times 5 \text{ j}/7 \text{ j}$ soit un LOAEC ajusté de 20 mg.m^{-3} .

Facteurs d'incertitude : Un facteur d'incertitude global de 100 est proposé : un facteur de 10 pour l'utilisation d'une LOAEC, un facteur de 10 pour les variations au sein de la population humaine.

Calcul : $83 \times 8 \text{ h}/24 \text{ h} \times 5 \text{ j}/7 \text{ j} \times 1/100 = 0,198 \text{ mg.m}^{-3}$ (arrondi à $0,2 \text{ mg.m}^{-3}$ ou $0,03 \text{ ppm}$)

Indice de confiance : cet organisme ne propose pas d'indice de confiance.

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

Cette valeur est établie à partir de l'étude épidémiologique de Mutti *et al.*, 1992, sur des travailleurs exposés pendant 10 ans. De cette étude, une LOAEC de 102 mg.m^{-3} pour des effets rénaux est retenue. Un ajustement par rapport à la durée d'exposition des travailleurs avec un facteur de 4,2 est appliqué.

Facteurs d'incertitude : Un facteur d'incertitude de 100 correspondant à un facteur de 10 pour la variabilité intra espèce et un facteur de 10 pour l'utilisation d'un LOAEC.

Calcul : $102 \text{ mg.m}^{-3} \times 1/4,2 \times 1/100 = 0,243 \text{ mg.m}^{-3}$ arrondi à $0,25 \text{ mg.m}^{-3}$

Indice de confiance : cet organisme ne propose pas d'indice de confiance.

Santé Canada propose une CT de $0,04 \text{ mg.m}^{-3}$ pour une exposition chronique par inhalation (Santé Canada, 2021).

Cette valeur est établie à partir de deux mêmes études chez les travailleurs exposés professionnellement au tétrachloroéthylène que celles retenues par l'US EPA en 2012 dans l'élaboration de sa valeur (Echeverria *et al.*, 1995 ; Cavalleri *et al.*, 1994). Ces deux études mettent en évidence la survenue d'effets neurotoxiques : augmentation du temps de réaction et de la fonction cognitive (Echeverria *et al.*, 1995) et confusion des couleurs (Cavalleri *et al.*, 1994). Ces deux études ont permis de déterminer des LOAEC pour ces effets : une LOAEC de 56 mg.m^{-3} (8 ppm) pour les effets cognitifs et une LOAEC de 15 mg.m^{-3} (2 ppm) pour la dyschromatopsie. A partir de ces études, deux valeurs ont été calculées pour chacune des deux. Un ajustement pour une durée d'exposition continue a été pratiqué en tenant compte des taux d'inhalation, le détail n'a pas été précisé. Le point médian de la fourchette des deux valeurs LOAEC/facteur d'incertitude a été retenu soit la valeur de $0,04 \text{ mg.m}^{-3}$.

Facteur d'incertitude : un facteur 1 000 est appliqué (10 pour la variabilité intraspécifique, 10 pour l'utilisation d'une LOAEC et 10 les lacunes de la base de données).

Indice de confiance : cet organisme ne propose pas d'indice de confiance.

Le RIVM propose une TCA de $0,25 \text{ mg.m}^{-3}$ pour une exposition chronique par inhalation (Baars *et al.*, 2001).

Cette valeur est celle proposée par l'OMS comme valeur guide pour la qualité de l'air, il s'agit d'une valeur établie en 1995 qui est encore retenue en 2000 (voir paragraphe 5.3) (OMS, 2000).

Indice de confiance : Selon le RIVM, la fiabilité de cette valeur est moyenne.

L'ANSES propose une VTR de $0,4 \text{ mg.m}^{-3}$ (soit $0,06 \text{ ppm}$) pour une exposition chronique au tétrachloroéthylène par inhalation (ANSES, 2018).

Cette valeur est établie à partir de l'étude de Cavalleri *et al.*, 1994 qui a recherché les effets du tétrachloroéthylène sur la vision des couleurs chez 35 employés d'entreprises de nettoyage à sec et sur un groupe de 35 sujets témoins non exposés. Une LOAEC de 50 mg.m^{-3} (7,3 ppm) a été retenue pour l'augmentation significative de l'index de Confusion des Couleurs (ICC) chez les sujets exposés. Une concentration équivalente d'exposition continue a été calculée :

$LOAEC_{ADJ} = 50 \times [(8/24 \text{ h}) \times (5/7 \text{ j})] = 11,90 \text{ mg.m}^{-3}$ arrondi à 12 mg.m^{-3} (1,8 ppm).

Facteurs d'incertitude : Un facteur d'incertitude de 30 a été retenu correspondant à un facteur de 10 pour la variabilité au sein de la population humaine, un facteur de 3 pour tenir compte de l'utilisation d'une LOAEC.

Calcul : $12 \times 1/30 = 0,4 \text{ mg.m}^{-3}$ soit $0,06 \text{ ppm}$.

Indice de confiance : L'Anses accorde un indice de confiance fort dans la nature et la qualité des données, dans le choix de l'effet critique et le mode d'action, dans le choix de l'étude clé, indice moyen dans le choix de la dose critique. Finalement l'ANSES accorde un indice de confiance fort au niveau global de la valeur élaborée.

L'OEHHA propose un REL 0,035 mg.m⁻³ pour une exposition long terme au tétrachloroéthylène par inhalation (OEHHA, 1991)

Cette valeur est construite sur l'ancienne valeur de l'US EPA. La méthode de construction n'est pas explicitée et la valeur de l'US EPA a été revue.

Indice de confiance : cet organisme ne propose pas d'indice de confiance.

Valeurs toxicologiques de référence retenues par l'Ineris pour les effets à seuil lors d'une exposition chronique par inhalation

L'ANSES propose de retenir pour une exposition chronique au tétrachloroéthylène par inhalation la VTR de 0,4 mg.m⁻³ (2018).

Huit organismes différents proposent des valeurs (ATSDR, 2019, US EPA, 2012, OMS CICAD, 2006, OMS, 2000, Santé Canada, 2021, RIVM, 2001, ANSES, 2018, OEHHA, 1991).

	ATSDR 2019	ANSES 2018	US EPA 2010	OMS CICAD 2006	OMS 2000 RIVM 2001	Santé Canada 2021
Valeur (mg.m⁻³)	0,041	0,40	0,040	0,2	0,25	0,040
Etude clé	Cavalleri <i>et al.</i> , 1994	Cavalleri <i>et al.</i> , 1994	Cavalleri <i>et al.</i> , 1994 Echeverria <i>et al.</i> , 1995	Seeber, 1989	Utti <i>et al.</i> , 1992	Cavalleri <i>et al.</i> , 1994 Echeverria <i>et al.</i> , 1995
Espèce	Homme (travailleur)	Homme (travailleur)	Homme (travailleur)	Homme (travailleur)	Homme (travailleur)	Homme (travailleur)
Concentration critique et effet associé	LOAEC = 7,3 ppm Vision des couleurs	LOAEC = 7,3 ppm (50 mg.m ⁻³) Vision des couleurs	LOAEC = 56 mg.m ⁻³ effets cognitifs LOAEC = 15 mg.m ⁻³ (2 ppm) dyschromatopsie Moyenne arithmétique : LOAEC = 35,5 mg.m ⁻³	LOAEC = 83 mg.m ⁻³ (12 ppm) effets neurologiques	LOAEC = 102 mg.m ⁻³ effets rénaux	LOAEC = 56 mg.m ⁻³ effets cognitifs LOAEC = 15 mg.m ⁻³ (2 ppm) dyschromatopsie Point médian : LOAEC/FI = 0,04 mg.m ⁻³
Ajustement exposition continue	1,7 ppm	1,8 ppm	-	20 mg.m ⁻³	24,3 mg.m ⁻³	oui
Concentration équivalente pour l'homme	-	-	-	-	-	-
UF total	300	30	1 000	100	100	1 000
UF _A	-	-	-	-	-	10
UF _H	10	10	10	10	10	10
UF _L	10	3	10	10	10	10
UF _D	3	-	10	-	-	-
Indice de confiance	-	Fort	Moyen	-	-	-

L'OEHHA retient une ancienne valeur de l'US EPA qui a été révisée depuis. Cette valeur n'est pas retenue.

L'OMS et le RIVM retiennent un effet critique correspondant à des effets rénaux chez l'homme avec une LOAEC de 102 ppm soit 725 mg.m⁻³ (Mutti *et al.*, 1992). Cet effet n'est pas celui apparaissant aux plus faibles niveaux d'exposition.

L'ATSDR, l'OMS CICAD, l'US EPA, Santé Canada et l'ANSES retiennent comme effet critique des effets neurologiques. L'OMS CICAD retient une LOAEC de 12 ppm pour des effets neurologiques (vitesse de perception visuelle retardée, détérioration de l'attention et de détection visuelle), chez des individus résidant à proximité de pressing (Seeber, 1989). L'US EPA propose une valeur basée sur deux études épidémiologiques menées chez des travailleurs : l'une sur les troubles de la vision pour une LOAEC de 2,6 ppm soit 18 mg.m⁻³ (Cavalleri *et al.*, 1994) et l'autre sur des troubles comportementaux pour une LOAEC de 9,7 ppm soit 70 mg.m⁻³ (Echeverria *et al.*, 1995). Santé Canada retient la même approche que l'US EPA. Enfin, l'ANSES et l'ATSDR à partir d'une de ces deux études (Cavalleri *et al.*, 1994) retient la LOAEC de 50 mg.m⁻³ (7,3 ppm).

De manière générale, les effets neurologiques, et plus particulièrement les troubles de la vision des couleurs, sont décrits comme survenant pour les plus faibles niveaux d'exposition au tétrachloroéthylène. Ces derniers sont retenus comme effets critiques pour les valeurs proposées par l'OMS CICAD, l'US EPA, l'ANSES et l'ATSDR. De plus, une analyse de la robustesse méthodologique des différentes études rapportées dans la littérature sur ces effets neurologiques menée par le NRC ne retient pas les études de Ferroni *et al.*, 1992 et de Seeber, 1989 parmi celles recevables alors qu'elle conseille l'utilisation notamment des études de Cavalleri *et al.*, 1994 et de Echeverria *et al.*, 1995. Cette analyse nous paraît justifiée.

Outre le choix de l'étude clé, les cinq valeurs proposées par l'ATSDR, l'OMS CICAD, l'US EPA, Santé Canada et l'ANSES diffèrent par les facteurs d'incertitude appliqués. L'ATSDR, l'OMS CICAD et l'US EPA retiennent deux facteurs d'incertitude identiques : un facteur de 10 pour l'utilisation d'une LOAEC et un deuxième facteur de 10 pour la différence de sensibilité au sein de l'espèce humaine. L'US EPA retient un facteur supplémentaire de 10 pour prendre en compte l'absence de données adéquates pour caractériser la relation dose effet dans la population humaine. En effet, les seules études permettant l'établissement d'une relation dose-effet sont celles chez le travailleur. Or, les études menées chez les populations résidentes à proximité des pressings révèlent des effets visuels qui surviennent pour des niveaux d'expositions plus bas que chez les travailleurs. Il y a donc des effets non pris en compte dans l'étude source qui ont été observés chez l'homme. Santé Canada suit l'approche de l'US EPA et retient un facteur 10 pour les lacunes de la base de données. L'ATSDR retient également un facteur supplémentaire de 3 en considérant qu'il y a un manque de données concernant les effets sur le système immunitaire pour des expositions à de faibles concentrations. L'ANSES retient ces deux mêmes facteurs d'incertitude avec une valeur 10 pour la différence de sensibilité au sein de l'espèce humaine mais prend un facteur uniquement de 3 pour l'utilisation d'une LOAEC.

Bien que l'effet critique retenu par l'OMS CICAD soit recevable (effets neurocomportementaux), l'étude clé de Seeber, 1998 pour l'OMS CICAD n'a pas été retenue par le NRC qui a mené une analyse de la robustesse méthodologique des différentes études rapportées dans la littérature portant sur les effets neurologiques du tétrachloroéthylène.

La valeur développée par l'US EPA se base sur deux études recevables, pour l'effet critique le plus sensible et prend en compte les résultats des études environnementales récentes. Toutefois, le calcul de la LOAEC, moyenne des LOAEC des deux études clés, n'est pas une démarche acceptable. De plus, le choix de certains facteurs d'incertitude n'est pas justifié par les données utilisées. La valeur de Santé Canada basée sur un raisonnement proche n'est pas retenue pour les mêmes raisons.

Les valeurs de l'ATSDR et de l'ANSES sont construites sur une seule de ces études (Cavalleri *et al.*, 1994). Ces deux valeurs sont construites de la même façon à l'exception des facteurs d'incertitude : si les deux organismes retiennent un facteur 10 pour prendre en compte la variation intra-espèce et un facteur pour l'utilisation d'un LOAEC, la valeur de ce dernier est 3 pour l'ANSES et 10 pour l'ATSDR. De plus, l'ATSDR prend un facteur également un facteur supplémentaire de 3 en considérant qu'il y a un manque de données concernant les effets sur le système immunitaire pour des expositions à de faibles concentrations. Ces facteurs supplémentaires pris par l'ATSDR n'ont pas été jugés nécessaires par l'ANSES à partir du même jeu de données.

La valeur de l'ANSES est retenue

Indice de confiance : L'ANSES accorde un indice de confiance fort.

- Voie orale
 - Exposition aiguë

L'ATSDR propose un MRL de 0,008 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pour une exposition aiguë par voie orale au tétrachloroéthylène (ATSDR, 2019).

Cette valeur est établie par extrapolation voie à voie à partir de celle établie pour une exposition chronique par inhalation et présentée ci-dessus. Un LOAEL équivalent de 2,3 mg.kg⁻¹.j⁻¹ a été calculé à partir de la LOAEC de 1,7 ppm.

Facteurs d'incertitude : Un facteur d'incertitude de 100 a été retenu correspondant à un facteur de 10 pour la variabilité au sein de la population humaine, un facteur de 10 pour tenir compte de l'utilisation d'une LOAEC, ainsi qu'un facteur supplémentaire de 3 en raison de l'absence de données adéquates sur la base de données (manque d'information des effets potentiels sur le système immunitaire à faible dose).

Calcul : 2,3 mg.kg⁻¹.j⁻¹ x 1/300 = 0,0077 mg.kg⁻¹.j⁻¹ arrondi à 0,008 mg.kg⁻¹.j⁻¹

Indice de confiance : cet organisme ne propose pas d'indice de confiance.

Valeurs toxicologiques de référence retenues par l'Ineris pour les effets à seuil lors d'une exposition aiguë par voie orale

L'INERIS propose de retenir pour une exposition aiguë au tétrachloroéthylène par voie orale le MRL de 0,008 mg.kg⁻¹.j⁻¹ de l'ATSDR (2019).

Seul l'ATSDR (2019) propose une valeur pour une exposition aiguë par voie orale. Cette valeur est établie à partir d'une étude épidémiologique chez le travailleur pour des expositions chroniques (Cavalleri *et al.*, 1994). La voie d'exposition est l'inhalation, l'exposition est répétée et l'effet critique est pertinent. L'étude est de bonne qualité, la construction de la VTR et le choix du facteur d'incertitude sont justifiés. Cette valeur de l'ATSDR est retenue par l'INERIS.

Indice de confiance : moyen compte tenu des limites de l'étude source (durée et voie d'exposition).

- Exposition sub-chronique

L'ATSDR propose un MRL de 0,008 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pour une exposition sub-chronique par voie orale au tétrachloroéthylène (ATSDR, 2019).

Cette valeur est identique en tous points à celle proposée pour des expositions aiguës et présentée ci-dessus.

Valeurs toxicologiques de référence retenues par l'INERIS pour les effets à seuil lors d'une exposition sub-chronique par voie orale

L'INERIS propose de retenir pour une exposition sub-chronique au tétrachloroéthylène par voie orale le MRL de 0,008 mg.kg⁻¹.j⁻¹ de l'ATSDR (2019).

Seul l'ATSDR (2019) propose une valeur pour une exposition sub-chronique par voie orale. Cette valeur est établie à partir d'une étude épidémiologique chez le travailleur pour des expositions chroniques (Cavalleri *et al.*, 1994). La voie d'exposition est l'inhalation, l'exposition est répétée et l'effet critique est pertinent. L'étude est de bonne qualité, la construction de la VTR et le choix du facteur d'incertitude sont justifiés. Cette valeur de l'ATSDR est retenue par l'INERIS.

Indice de confiance : moyen compte tenu des limites de l'étude source (durée et voie d'exposition).

- Exposition chronique

L'US EPA (IRIS) propose une RfD de 6.10⁻³ mg.kg⁻¹.j⁻¹ pour une exposition chronique par voie orale (US EPA, 2012).

Cette valeur est basée sur les deux mêmes études chez les travailleurs que celles retenues pour l'élaboration de la RfC. Une dérivation voie à voie a été pratiquée à partir des LOAEC en utilisant le modèle PBPK humain de Chiu et Ginsberg, 2011). Les LOAEL obtenus sont de 9,7 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pour les effets cognitifs et de 2,6 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pour la dyschromatopsie. Le LOAEL retenu correspond à la valeur moyenne des deux LOAEL issus des deux études épidémiologiques : 6,15 mg.kg⁻¹.j⁻¹.

Facteurs d'incertitude : Un facteur d'incertitude de 1 000 a été retenu correspondant à un facteur de 10 pour la variabilité au sein de la population humaine, un facteur de 10 pour tenir compte de l'utilisation d'un LOAEC, un facteur de 10 en raison de l'absence de données adéquates pour caractériser le danger et de relation dose effet dans la population humaine.

Calcul : $6,15 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1} \times 1/1\ 000 = 0,00615 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ arrondi à $0,006 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$

Indice de confiance : indice moyen dans l'étude, la base de données et la valeur élaborée.

L'OMS CICAD propose une valeur TDI de $50.10^{-3} \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour une exposition chronique par voie orale (OMS CICAD, 2006).

Considérant que les données disponibles pour des expositions par voie orale ne sont pas suffisantes, cette valeur est basée sur la Concentration Tolérable (CT) de $0,2 \text{ mg.m}^{-3}$. Elle prend en compte le fait que le tétrachloroéthylène est bien résorbé par inhalation ou par ingestion et qu'il n'y a pas d'effet de premier passage hépatique du fait d'une exposition par inhalation. Un modèle pharmacocinétique à base pharmacodynamique (PBPK) est utilisé avec une ingestion de tétrachloroéthylène dans l'eau de boisson de $0,047 \text{ mg.kg}^{-1}$ de poids corporel par jour, ce qui équivaldrait en cas d'exposition en continue au tétrachloroéthylène de $0,2 \text{ mg.m}^{-3}$ à une valeur arrondie de $50.10^{-3} \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$.

L'OMS propose une TDI de $16.10^{-3} \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour une exposition chronique par voie orale (OMS, 2022).

Cette valeur est construite par extrapolation voie à voie à partir d'une étude chez le travailleur (Cavalleri *et al.*, 1994). De cette étude un NOAEL $4,8 \text{ ppm}$ pour la confusion des couleurs a été déterminé et une BMDL_{10} de $6,6 \text{ ppm}$ ($45,2 \text{ mg.m}^{-3}$) a été calculée (Santé Canada, 2015). Par modélisation PBPK, une dose équivalente pour la voie orale a été calculée conduisant à la détermination d'une dose externe pour une exposition par voie orale BMDL_{10} de $4,7 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$.

Facteur d'incertitude : un facteur de 300 est retenu qui correspond à un facteur de 10 pour les variations intra-espèces, un facteur de 10 pour les variations inter-espèces et un facteur de 3 pour l'extrapolation d'une exposition intermittente à continue.

Calcul : $4,7 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1} \times 1/300 = 16.10^{-3} \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$

Santé Canada propose une DJT de $4,7.10^{-3} \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour une exposition chronique par voie orale (Santé Canada, 2021).

Cette valeur est basée sur l'étude épidémiologique pour des expositions par inhalation chez le travailleur (Cavalleri *et al.*, 1994). La valeur retenue pour la population des repasseuses, population exposée à des niveaux modérés entre $3,5$ et 77 mg.m^{-3} correspondant à une valeur moyenne pondérée sur 8 heures de 33 mg.m^{-3} . Le NOAEL retenu est 33 mg.m^{-3} pour des effets neurotoxiques (confusion des couleurs). Une modélisation a conduit à BMDL_{10} 45 mg.m^{-3} . Une modélisation PBPK a permis d'extrapoler ces valeurs pour des expositions par inhalation à des expositions par voie orale : BMDL_{10} $4,7 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$

Facteur d'incertitude : un facteur 1 000 est appliqué (10 pour la variabilité intraspécifique, 10 pour les lacunes de la base de données et 10 l'extrapolation à partir d'une exposition inférieure à la durée de vie).

Calcul : $4,7 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1} \times 1/1\ 000 = 0,0047 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$

Le RIVM propose une TDI de $1,6.10^{-2} \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour une exposition chronique par voie orale (Baars *et al.*, 2001).

Cette valeur se base sur une étude expérimentale de 4 semaines par gavage chez le rat (Vries *et al.*, 1982⁶). Une hépatotoxicité a été observée (augmentation du poids du foie et augmentation de l'activité de l'aniline transférase) aux doses de 81 et $405 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$. Pour cette étude, un NOAEL de $16 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ a été observé.

Une étude de gavage chez la souris durant 6 semaines, où un NOAEL de $14 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ a été établi pour les effets hépatiques (Buben et O'Flaherty, 1985), vient appuyer les résultats précédents.

Selon le RIVM, la fiabilité de cette valeur est élevée.

⁶ Rapport en néerlandais, non traduit en anglais

Facteur d'incertitude : un facteur 1 000 est appliqué (100 pour la variabilité inter et intraspécifique et 10 pour l'utilisation d'une étude subchronique).

Calcul : $16 \times 1 / 1\,000 = 1,6 \cdot 10^{-2} \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$

L'ATSDR propose un MRL de $8 \cdot 10^{-3} \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour une exposition chronique par voie orale (ATSDR, 2019).

Cette valeur est établie par extrapolation voie à voie à partir de celle établie pour une exposition chronique par inhalation et présentée ci-dessus. Un LOAEL équivalent de $2,3 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ a été calculé à partir de la LOAEC de 1,7 ppm.

Facteurs d'incertitude : Un facteur d'incertitude de 100 a été retenu correspondant à un facteur de 10 pour la variabilité au sein de la population humaine, un facteur de 10 pour tenir compte de l'utilisation d'une LOAEC, ainsi qu'un facteur supplémentaire de 3 en raison de l'absence de données adéquates sur la base de données (manque d'information des effets potentiels sur le système immunitaire à faible dose).

Calcul : $2,3 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1} \times 1/300 = 0,0077 \text{ ppm}$ arrondi à $0,008 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$

Indice de confiance : indice moyen dans l'étude, la base de données et la valeur élaborée.

L'ANSES propose de retenir la VTR de $14 \cdot 10^{-3} \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour une exposition chronique par voie orale (ANSES, 2016).

Dans le cadre de l'évaluation des risques sanitaires liés au dépassement de la limite de qualité du tétrachloroéthylène dans les eaux destinées à la consommation humaine, en 2006 l'AFSSA a analysé la qualité des VTR disponibles à cette date et retient la valeur de $14 \cdot 10^{-3} \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ de l'OMS pour une exposition chronique par voie orale (AFSSA, 2007). Depuis, cette valeur de l'OMS a été réévaluée en 2022. Suite à une actualisation de l'avis de l'AFSSA de 2006, l'ANSES recommande en 2016, toujours dans le cadre de la caractérisation des risques sanitaires, de s'appuyer sur la valeur de l'OMS établie en 2003 (ANSES, 2016).

Valeurs toxicologiques de référence retenues par l'INERIS pour les effets à seuil lors d'une exposition chronique par voie orale

L'INERIS propose de retenir pour une exposition chronique au tétrachloroéthylène par voie orale le MRL de 8.10^{-3} mg.kg⁻¹.j⁻¹ de l'ATSDR (2019).

Six valeurs de VTR sont proposées par l'OMS CICAD (2006), l'OMS (2022), Santé Canada (2021), le RIVM (2001), l'US EPA (2012), ATSDR (2019) et l'ANSES a réalisé un choix de VTR.

	ATSDR 2019	US EPA 2012	OMS CICAD 2006	OMS 2022	RIVM 2001	Santé Canada 2021
Valeur (µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹)	8	6	50	16	1,6	4,7
Etude clé	Cavalleri <i>et al.</i> , 1994	Cavalleri <i>et al.</i> , 1994 Echeverria <i>et al.</i> , 1995	Seeber, 1989	Cavalleri <i>et al.</i> , 1994	Vries <i>et al.</i> , 1982	Cavalleri <i>et al.</i> , 1994
Espèce	Homme (travailleur)	Homme (travailleur)	Homme (travailleur)	Homme (travailleur)	Rat (gavage)	Homme (travailleur)
Concentration critique et effet associé	LOAEC = 7,3 ppm Vision des couleurs	LOAEC = 56 mg.m ⁻³ effets cognitifs LOAEC = 15 mg.m ⁻³ (2 ppm) dyschromatopsie Moyenne arithmétique : LOAEC = 35,5 mg.m ⁻³	LOAEC = 83 mg.m ⁻³ (12 ppm) effets neurologiques	BMDL ₁₀ = 45,2 mg.m ⁻³ (6,6 ppm Vision des couleurs)	NOAEL = 16 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	BMDL ₁₀ = 45 mg.m ³ dyschromatopsie
Ajustement exposition continue	1,7 ppm	-	0,2 mg.m ³	Facteur incertitude		-
Extrapolation voie à voie (mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹)	2,3	6,15	50.10 ⁻³	4,7	non	4,7
UF total	300	1 000	-	300	1 000	1 000
UF _A	-	-	-	-	10	10
UF _H	10	10		10	10	10
UF _L	10	10		10	10	10
UF _D	3	10		3	-	-
Indice de confiance	-	Moyen	-	-	-	-

Le RIVM retient une étude chez le rat (Vries *et al.*, 1982) pour une exposition de 4 semaines et un effet critique hépatique pour un NOAEL de 16 mg.kg⁻¹.j⁻¹. Il prend un facteur d'incertitude de 1 000 soit un facteur de 100 pour prendre en compte les différences intra- et inter-espèces et un facteur de 10 pour l'extrapolation subchronique à chronique. Compte tenu de la durée d'exposition de l'étude source, cette valeur n'est pas adaptée pour protéger des expositions chroniques : elle n'est pas retenue.

L'OMS CICAD propose, compte tenu de l'absence d'étude chronique chez l'animal et de données humaines pour une exposition voie orale, une dérivation de la VTR établie pour une exposition par inhalation à partir d'une étude humaine basée sur les effets neurologiques. Cette démarche apparaît justifiée car il s'agit d'effets neurologiques qui sont également observés pour des expositions voie orale. L'US EPA reprend la même démarche sur la base de la valeur RfC établie pour une exposition par inhalation. Afin d'assurer une extrapolation de bonne qualité, il base son extrapolation sur un modèle PBPK développé spécifiquement (Chiu et Ginsberg, 2011). La valeur chiffrée de l'US EPA ne peut pas être retenue pour une extrapolation voie à voie puisqu'elle n'a pas été jugée pertinente. Santé Canada et l'OMS retiennent une approche également basée sur une extrapolation voie à voie par modélisation PBPK qui ne peut être retenue pour les mêmes raisons. Enfin, en 2019, l'ATSDR propose également une approche similaire. Même si le mécanisme de genèse des lésions neurologiques n'est pas élucidé il semble lié aux effets du tétrachloroéthylène, ce qui rend possible ces effets par les deux voies d'exposition.

La valeur de l'ATSDR quoique protectrice présente la construction la plus adaptée, elle est retenue.

Indice de confiance : moyen en raison d'une extrapolation voie à voie.

3.4.2 Valeurs toxicologiques de référence pour des effets sans seuil

Comme précisé au § 3.3.3, les résultats des études de génotoxicité semblent mettre en évidence une activité plus liée aux métabolites du tétrachloroéthylène qu'au tétrachloroéthylène lui-même. En l'absence de données montrant clairement un mécanisme d'action à seuil d'effet, pour l'ensemble des cancers observés, il est souhaitable de proposer des valeurs pour des effets sans seuil.

Synthèse des Valeurs toxicologiques de référence pour des effets sans seuil

Tableau 10 : VTR pour des effets sans seuil

Substance Chimique (CAS)	Voies d'exposition	Valeur de référence	Source, Année de révision
Tétrachloroéthylène (127-18-4)	Inhalation (chronique)	$ERU_i = 2,6 \cdot 10^{-7} (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$	US EPA, 2012
		$ERU_i = 6,1 \cdot 10^{-6} (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$	OEHHA, 2016
		$ERU_i = 2,6 \cdot 10^{-7} (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$	ANSES, 2018
	Orale (chronique)	$ERU_o = 2,1 \cdot 10^{-3} (\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1})^{-1}$	US EPA, 2012
		$ERU_o = 0,54 (\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1})^{-1}$	OEHHA, 2001
		$ERU_o = 2,1 \cdot 10^{-3} (\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1})^{-1}$	ANSES, 2016

Justification scientifique des valeurs toxicologiques de référence

- Inhalation

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

Cette valeur est obtenue à partir des résultats d'une étude de cancérogenèse chez la souris (JISA, 1993). Dans cette étude, des souris (BDF1) mâles et femelles ont été exposées à des concentrations de 0 - 10 - 50 - 250 ppm (0 - 7 - 345 - 1 725 $\text{mg} \cdot \text{m}^{-3}$) de tétrachloroéthylène, 6 heures par jour, 5 jours par semaine, pendant 104 semaines. Les souris mâles et femelles ont développé des adénomes ou carcinomes hépatiques. Seuls les résultats chez les mâles sont retenus ici car ceux chez les femelles montrent une incidence un peu plus faible que chez les mâles. L'incidence du métabolisme oxydatif hépatique total a été considérée comme le meilleur indicateur de la toxicité hépatique chez les mâles survivants. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 11 : Incidence des adénomes et carcinomes hépatocellulaires chez les souris mâles dans l'étude de JISA 1993

Concentration en tétrachloroéthylène (ppm)	Métabolisme hépatique oxydatif total ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-3/4} \cdot \text{j}^{-1}$)	Incidence des adénomes et carcinomes hépatocellulaires (%)
Administrée	Equivalent pour une exposition continue	
0	0	13/46 (27)
10	2,25	21/49 (43)
50	8,25	19/48 (40)
250	33,6	40/49 (82)

Une extrapolation des données à l'homme a été pratiquée, elle est basée sur la dose interne calculée sur le métabolisme oxydatif hépatique total. La pente de la courbe, en termes de dose interne (métabolisme

oxydatif hépatique total) est convertie en unité de risque, équivalent pour l'homme pour une exposition par inhalation via l'environnement, au moyen du modèle PBPK de Chiu et Ginsberg, 2011).

Un modèle d'extrapolation linéaire multi-étapes a été utilisé en prenant comme point de départ la $BMCL_{10}$ (limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la dose pour un niveau de réponse de 10 %) de $3,9 \cdot 10^5 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$ ou la BMC_{10} (estimation centrale) de $5,4 \cdot 10^5 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$.

La pente de la courbe de l'extrapolation linéaire est $0,1/5,4 \cdot 10^5 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3} = 1,9 \cdot 10^{-7} (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$. Comme le point de départ est la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 10 %, le calcul de l' ERU_i est : $0,1/ BMCL_{10} = 0,1/3,9 \cdot 10^5 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3} = 2,6 \cdot 10^{-7} (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$.

L'excès de risque ne peut pas être utilisé pour des expositions dépassant le point de départ de (BMC_{L10}), $4 \times 10^4 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$ ou 60 ppm en raison d'une meilleure corrélation entre la relation dose-réponse et le modèle mathématique.

La valeur calculée est donc de $2,6 \cdot 10^{-7} (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$. Les concentrations associées à plusieurs niveaux de risque sont de $400 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$ pour un risque de 10^{-4} , $40 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$ pour un risque de 10^{-5} et $4 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$ pour un risque de 10^{-6} .

L'OEHHA propose un ERU_i de $6,1 \cdot 10^{-6} (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$ pour une exposition par inhalation (OEHHA, 2016).

Dans sa dernière analyse, l'OEHHA s'est appuyé sur les résultats des deux études de cancérogénèse chez le rat et la souris du NTP, 1986 et du JISA, 1993. Dans ces études, des rats et des souris (mâles et femelles) ont été exposés 6 heures par jour, 5 jours par semaine, à des concentrations 0, 100 et 200 ppm (NTP) ou 0 - 10 - 50 - 250 ppm chez la souris (JISA) et 0 - 50 - 200 - 600 ppm chez le rat (JISA) de tétrachloroéthylène pendant respectivement 103 et 104 semaines. Pour les mêmes raisons que l'US EPA, l'OEHHA n'a retenu que les effets cancérogènes observés chez les mâles (plus forte sensibilité que les femelles). Seuls, les effets sur lesquels s'est appuyé l'OEHHA sont rapportés dans le tableau suivant :

Tableau 12 : Incidence des tumeurs observées chez les mâles rats et souris de l'étude de JISA, 1993

Souris				
	Taux ajusté ⁷ (%)			
	0 ppm	10 ppm	50 ppm	250 ppm
Adénome et carcinome hépatocellulaire	13/46** (28)	21/47 (45)	19/47 (40)	40/49** (81)
Hémangiome et hémangiosarcome (tous sites confondus)	4/46** (9)	2/47 (4)	7/47 (15)	9/49* (18)
Adénome de la glande de Harder	2/41** (5)	2/45 (4)	2/37 (5)	8/39 (21)
Rats				
	0 ppm	50 ppm	200 ppm	600 ppm
Leucémie mononucléaire	11/50** (22)	14/48 (29)	22/50 (44)	27/49* (55)

* $p < 0,05$; ** $p < 0,005$

⁷ La valeur du dénominateur a été ajustée en excluant les animaux morts avant la première tumeur du type correspondant observé

Tableau 13 : Incidence des tumeurs observées chez les mâles rats et souris de l'étude du NTP, 1986.

Souris			
	Taux ajusté ⁸ (%)		
	0 ppm	100 ppm	200 ppm
Adénome et carcinome hépatocellulaire	17/49** (35)	31/47** (70)	41/50** (82)
Rats			
	0 ppm	200 ppm	400 ppm
Leucémie mononucléaire	28/50** (56)	37/48* (77)	37/50 (74)
Adénome et carcinome tubulaire rénal	1/47 (2)	3/42 (7)	4/40 (10)
Gliome cérébral	1/44 (2)	0/37 (0)	4/35 (11)
Cellules interstitielles testiculaire	35/49 (71)	39/46 (85)	41/50 (82)

* p<0,05 ; ** p<0,005

L'extrapolation des données à l'homme a été pratiquée, elle est basée sur la dose interne calculée sur le métabolisme total (oxydation hépatique, rénale et pulmonaire et conjugaison au GSH au niveau hépatique et rénal). La pente de la courbe, en termes de dose interne est convertie en unité de risque équivalent pour l'homme pour une exposition par inhalation via l'environnement, au moyen du modèle PBPK de Chiu et Ginsberg, 2011).

Des BMDL ont été calculés à 95 % pour un excès de risque de 5 % pour chaque type tumoral considéré, ainsi que des BMDL combinant les différents types de tumeurs à partir d'un modèle multi-étapes.

La valeur de l'ERU de $6,06 \cdot 10^{-6} (\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3})^{-1}$ a été obtenue en faisant la moyenne géométrique de quatre valeurs d'ERU retenues par l'OEHHA pour certaines types de tumeurs à partir d'un argumentaire consultable sur le document d'origine :

Tableau 14 : ERU retenus pour le calcul de moyenne géométrique (OEHHA, 2016)

Espèce	Etude	ERU ($\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3})^{-1}$
Souris mâle	JISA (tumeurs multiples)	$4,02 \cdot 10^{-6}$
	NTP (tumeurs hépatiques)	$4,44 \cdot 10^{-6}$
Rat mâle	JISA (leucémie mononucléaire)	$4,81 \cdot 10^{-6}$
	NTP (tumeurs multiples)	$1,57 \cdot 10^{-5}$
	Moyenne géométrique	$6,06 \cdot 10^{-6}$

Les concentrations associées à plusieurs niveaux de risque sont de $16,5 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ pour un risque de 10^{-4} , $1,7 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ pour un risque de 10^{-5} , et $0,2 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ pour un risque de 10^{-6} .

L'ANSES retient l'ERU_i de $2,6 \cdot 10^{-7} (\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3})^{-1}$ (ou $1,8 \cdot 10^{-3} \text{ppm}^{-1}$) pour une exposition chronique par inhalation (ANSES, 2018).

Cette valeur est établie à partir d'une analyse critique de l'ERU_i élaboré par l'US EPA (2012) et qui a été jugée pertinente. Les effets critiques sont les adénomes et les carcinomes hépatocellulaires chez les souris mâles observés dans l'étude JISA, (1993). Cependant des incertitudes subsistent, notamment concernant le mode d'action cancérogène du tétrachloroéthylène au niveau hépatique, l'extrapolation à l'homme des tumeurs du foie observées chez la souris, la part chez l'homme de la voie métabolique de conjugaison au GSH.

⁸ La valeur du dénominateur a été ajustée en excluant les animaux morts avant la première tumeur du type correspondant observé

L'Anses ne rejette pas l'étude de JISA (1993) comme étude clé. Toutefois, il est indiqué que cette étude n'est pas publiée et que l'ensemble des données de cette étude n'est pas disponible.

La méthode de construction est basée sur le calcul d'une $BMC_{10L_{95}}$ au moyen du modèle PBPK de Chiu et Ginsberg, 2011. L'Anses considère donc que d'un strict point de vue calculatoire la BMCL fournie par l'US EPA est de bonne qualité, et remplit les conditions d'application de cette théorie. Elle a été critiquée par le NRC et les réponses de l'US EPA sont acceptables. L'ANSES considère que le modèle de Chiu et Ginsberg (2011) peut être utilisé pour les extrapolations voie à voie et pour extrapoler de l'animal à l'Homme.

La valeur calculée est donc de $2,6 \cdot 10^{-7} (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$. Les concentrations associées à plusieurs niveaux de risque sont de $400 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$ pour un risque de 10^{-4} , $40 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$ pour un risque de 10^{-5} et $4 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$ pour un risque de 10^{-6} .

Cette valeur a été retenue par l'Anses en 2013. La réévaluation des données a été menée par l'Anses en 2018 qui a conduit à la conclusion selon laquelle aucune nouvelle VTR ou nouvelle étude ne remet en cause le choix fait par l'Anses en 2013.

Indice de confiance : global moyen/faible dans la VTR élaboré ce qui correspond à indice de confiance moyen/faible pour le choix de l'effet critique et l'hypothèse de construction sans seuil, pour le choix de l'étude clé et de moyen/fort pour le choix de la dose critique et la construction de la VTR.

Valeurs toxicologiques de référence retenues par l'INERIS pour les effets sans seuil lors d'une exposition chronique par inhalation

L'ANSES propose de retenir pour une exposition chronique au tétrachloroéthylène par inhalation l'ERUi de $2,6 \cdot 10^{-7} (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$ (2018).

Trois organismes proposent des valeurs l'US EPA (2012), l'ANSES (2018) et l'OEHHA (2005). La valeur de l'ANSES retient celle proposée par l'US EPA (2012). Deux organismes, l'US EPA et l'ANSES utilisent une étude expérimentale de cancérogenèse chez la souris : l'étude de JISA (1993), alors que l'OEHHA a intégré dans son analyse les deux études de cancérogènes à la fois chez le rat et la souris (JISA, 1993 et NTP, 1986). La qualité de l'étude de JISA (1993) ne peut pas être évaluée car il s'agit d'une étude non publiée mais elle est décrite par l'US EPA, qui a eu accès au dossier, comme étant de bonne qualité. L'étude du NTP (1986) est de bonne qualité.

Les écarts observés entre les organismes US EPA, ANSES d'une part et OEHHA d'autre part, sont liés principalement à deux points particuliers :

- L'US EPA a fait le choix de considérer uniquement la voie d'oxydation dans son calcul de dose interne, alors que l'OEHHA a pris en compte à la fois une métabolisation du tétrachloroéthylène par la voie oxydative et la voie du glutathion. Les calculs de conversions de Benchmark dose en doses internes chez l'homme réalisés à partir du modèle PBPK aboutissent à un écart important : la dose interne selon l'hypothèse d'un métabolisme exclusivement oxydatif est 11 fois supérieure à celle obtenue si l'on fait l'hypothèse d'un métabolisme par les deux voies.
- L'US EPA a centré le calcul de risque uniquement par rapport aux tumeurs hépatiques chez la souris, l'ensemble des données relatives aux tumeurs n'a pas été prise en compte par l'US EPA dans le calcul de sa valeur. A l'inverse, l'OEHHA a fait le choix de balayer l'ensemble des pathologies tumorales observées dans les deux études, sur deux espèces rat et souris, la valeur finale étant la moyenne géométrique de quatre ERU sélectionnés pour leur pertinence. Ce choix a entraîné un facteur 1,7 dans le calcul des ERU.

Les trois organismes retiennent le même effet critique : la survenue d'hépatocarcinomes chez les souris. L'étude de JISA est plus complète et permet de déterminer une relation dose-effet plus fiable dans la mesure où trois concentrations ont été testées pour chacune des deux espèces alors que seules deux concentrations ont été testées par le NTP.

L'ANSES conseille de retenir la valeur de l'US EPA ERUi de $2,6 \cdot 10^{-7} (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$, mais fait observer que des incertitudes subsistent, notamment concernant le mode d'action cancérogène du tétrachloroéthylène au niveau hépatique, l'extrapolation à l'homme des tumeurs du foie observées chez la souris, la part chez l'homme de la voie métabolique de conjugaison au GSH.

Indice de confiance : Le niveau de confiance global de la VTR est de moyen à faible.

- Voie orale

L'US EPA propose un ERU_o de $2,1 \cdot 10^{-3}$ (mg.kg⁻¹.j⁻¹)⁻¹ pour une exposition par voie orale (US EPA, 2012).

Cette valeur est extrapolée à partir des données par inhalation du fait du manque de données pour des expositions par voie orale. Une BMDL₁₀ a été calculée à 95 % pour un excès de risque de 10 % : 47 mg.kg⁻¹.j⁻¹ et une BMD₁₀ centrale a été estimée pour un excès de risque de 10 % : 67 mg.kg⁻¹.j⁻¹. L'extrapolation linéaire a ensuite été menée à partir de la dose centrale : $0,1/67$ mg.kg⁻¹.j⁻¹ = 0,0015 (mg.kg⁻¹.j⁻¹)⁻¹.

La pente de la droite ne peut pas être utilisée pour des doses supérieures à 50 mg.kg⁻¹.j⁻¹.

L'ERU_o de $2,1 \cdot 10^{-3}$ (mg.kg⁻¹.j⁻¹)⁻¹ correspond à une dose de $4,8 \cdot 10^{-3}$ mg.kg⁻¹.j⁻¹ pour un risque de 10⁻⁵ et de $4,8 \cdot 10^{-4}$ mg.kg⁻¹.j⁻¹ pour un risque de 10⁻⁶.

Un excès de risque pour une exposition par l'eau de boisson a également été calculé et est de $6,1 \cdot 10^{-8}$ (µg.L⁻¹)⁻¹.

L'OEHHA propose un ERU_o de $0,54$ (mg.kg⁻¹.j⁻¹)⁻¹ pour une exposition au tétrachloroéthylène par voie orale (OEHHA, 2001).

Cette valeur est établie à partir d'une étude par gavage chez la souris (NCI, 1977). Les animaux ont été exposés au tétrachloroéthylène 5 jours par semaine pendant 78 semaines. Une augmentation de l'incidence des carcinomes hépatocellulaires a été observée dans les deux sexes.

Espèce	Sexe	Type de tumeur	Dose journalière (mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹)	Incidence des tumeurs	Référence
Souris	Mâles	Carcinome hépatocellulaire	0	2 / 20	NCI, 1977
			536	32 / 48	
			1 072	27 / 45	
	0		0 / 20		
Femelles	386	19 / 48			
	772	19 / 45			

L'ERU_o de $0,54$ (mg.kg⁻¹.j⁻¹)⁻¹ correspond à une dose de $1,85 \cdot 10^{-5}$ mg.kg⁻¹.j⁻¹ pour un risque de 10⁻⁵ et de $1,85 \cdot 10^{-6}$ mg.kg⁻¹.j⁻¹ pour un risque de 10⁻⁶.

L'ANSES propose un ERU_o de $2,1 \cdot 10^{-3}$ (mg.kg⁻¹.j⁻¹)⁻¹ pour une exposition par voie orale (ANSES, 2016)

Dans le cadre de l'évaluation des risques sanitaires liés au dépassement de la limite de qualité du tétrachloroéthylène dans les eaux destinées à la consommation humaine, en 2006 l'AFSSA a analysé la qualité des VTR disponibles à cette date (AFFSA, 2007). Suite à une actualisation de l'avis de l'AFSSA de 2006, l'ANSES recommande en 2016, toujours dans le cadre de la caractérisation des risques sanitaires, de s'appuyer sur la valeur de l'US EPA (ANSES, 2016).

L'ERU_o de $2,1 \cdot 10^{-3}$ (mg.kg⁻¹.j⁻¹)⁻¹ correspond à une dose de $4,8 \cdot 10^{-3}$ mg.kg⁻¹.j⁻¹ pour un risque de 10⁻⁵ et de $4,8 \cdot 10^{-4}$ mg.kg⁻¹.j⁻¹ pour un risque de 10⁻⁶.

Valeurs toxicologiques de référence retenues par l'INERIS pour les effets sans seuil lors d'une exposition chronique par voie orale

L'ANSES retient pour une exposition chronique au tétrachloroéthylène par voie orale l'ERU_o de $2,1 \cdot 10^{-3}$ (mg.kg⁻¹.j⁻¹)⁻¹ de l'US EPA (2012).

Deux organismes proposent des valeurs l'OEHHA en 2001 et l'US EPA en 2012.

La valeur de l'OEHHA est basée sur une étude expérimentale pour une exposition par gavage (NCI, 1977) alors que celle de l'US EPA utilise une extrapolation voie à voie à partir de l'ERU_i décrit ci-dessus. L'étude du NCI a été évaluée et jugée de mauvaise qualité pour l'évaluation des effets cancérigène en raison notamment de la mortalité prématurée des souris ayant potentiellement conduit à une sous-estimation du risque cancérigène, de l'augmentation séquentielle de la plus faible dose après 11 semaines de traitement (100 à 200 mg.kg⁻¹.j⁻¹) et un lot témoin non neutre. Il a été jugé que l'extrapolation voie à voie présentait moins d'incertitude.

L'ANSES préconise de retenir la valeur de l'US EPA. L'ERU_o de $2,1 \cdot 10^{-3}$ (mg.kg⁻¹.j⁻¹)⁻¹ correspond à une dose de $4,8 \cdot 10^{-3}$ mg.kg⁻¹.j⁻¹ pour un risque de 10⁻⁵ et de $4,8 \cdot 10^{-4}$ mg.kg⁻¹.j⁻¹ pour un risque de 10⁻⁶.

Cette valeur est retenue par défaut.

3.4.3 Synthèse des valeurs toxicologiques de référence retenues par l'Ineris

Tableau 15 : VTR retenues par l'Ineris

Type d'effet	Substances chimiques (CAS)	Voie d'exposition (durée)	Facteur d'incertitude	Valeur de référence	Indice de confiance	Source	Année de révision de VTR
Effets à seuil	Tétrachloroéthylène (127-18-4)	Inhalation (aiguë)	10	MRL = 1,38 mg.m ⁻³ (0,2 ppm)	fort	ANSES, 2018	ANSES, 2018
		Inhalation (sub-chronique)	30	VTR = 0,4 mg.m ⁻³ (0,06 ppm)	fort	ANSES, 2018	ANSES, 2018
		Inhalation (chronique)	30	VTR = 0,4 mg.m ⁻³ (0,06 ppm)	fort	ANSES, 2018	ANSES, 2018
		Orale (aiguë)	300	MRL = 8.10 ⁻³ mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	moyen	ATSDR, 2019	INERIS, 2019
		Orale (sub-chronique)	300	TDI = 8.10 ⁻³ mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	moyen	ATSDR, 2019	INERIS, 2019
		Orale (chronique)	300	TDI = 8.10 ⁻³ mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	moyen	ATSDR, 2019	INERIS, 2019
Effets sans seuil	Tétrachloroéthylène (127-18-4)	Inhalation (chronique)	-	ERU _i = 2,6.10 ⁻⁷ (µg.m ⁻³) ⁻¹	moyen à faible	ANSES, 2018	ANSES, 2018
		Orale (chronique)	-	ERU _o = 2,1.10 ⁻³ (mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹) ⁻¹	Par défaut	US EPA, 2012	ANSES, 2016

Dans le cas des substances à effets sans seuil, ces effets surviennent généralement pour des expositions inférieures à ceux pour lesquels les effets à seuil sont observés et doivent donc être considérés de manière systématique.

4 Données écotoxicologiques

L'objectif de cette section est d'évaluer les effets sur la faune et la flore aquatique et terrestre. Les résultats nécessaires à cette évaluation sont présentés. Lorsqu'un nombre suffisant de résultats d'écotoxicité chronique est disponible, les résultats d'écotoxicité aigus ne sont pas fournis.

Pour le tétrachloroéthylène, les informations de ce chapitre proviennent du rapport Européen d'évaluation des risques (CE, 2005), rapport ayant fait l'objet d'une expertise collective au niveau européen, les références bibliographiques aux auteurs sont citées pour permettre un accès direct à l'information scientifique mais n'ont pas fait systématiquement l'objet d'un nouvel examen critique par les rédacteurs de la fiche.

En raison des propriétés physico-chimiques du tétrachloroéthylène, en particulier sa volatilité, une attention particulière a été portée au contrôle des concentrations d'exposition lors de la validation des études.

4.1 Organismes aquatiques

4.1.1 Paramètres d'écotoxicité aiguë

Tableau 16 : Synthèse des principaux résultats pour des organismes aquatiques lors d'expositions aiguës

Organisme	Espèce	Paramètre de toxicité	Valeur (mg.L ⁻¹)	Référence
Algues ⁹	<i>Chlamydomonas reinhardtii</i>	CE ₅₀ (72 h)	3,64	Brack et Rottler, 1994
	<i>Phaeodactylum tricornutum</i>	CE ₅₀	10,5	Pearson et McConnell, 1975
Invertébrés	<i>Daphnia magna</i>	CE ₅₀ (48 h)	22	Knie <i>et al.</i> , 1983
	<i>Daphnia magna</i>	CE ₅₀ (48 h)	8,5	Richter <i>et al.</i> , 1983
Poissons	<i>Jordanella floridae</i>	CL ₅₀ (96 h)	8,4	Smith <i>et al.</i> , 1991
	<i>Pimephales promelas</i>	CL ₅₀ (96 h)	18,4	Alexander <i>et al.</i> , 1978
	<i>Pimephales promelas</i>	CL ₅₀ (96 h)	13,4	Walbridge <i>et al.</i> , 1983
	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	CL ₅₀ (96 h)	5	Shubat <i>et al.</i> , 1982
	<i>Limanda*</i>	CL ₅₀ (96 h)	5	Pearson et McConnell, 1975
Microorganismes	<i>Nitrosomonas sp.</i>	Cl ₅₀ (24 h)	112	Blum et Speece, 1991
	<i>Tetrahymena pyriformis</i>	CE ₅₀ (24 h)	100	Yoshioka <i>et al.</i> , 1986

*espèce marine

L'essai sur *Chlamydomonas reinhardtii* rapporté par Brack et Rottler (1994) est valide et les conditions de l'essai sont bien décrites.

⁹ Les essais sur algues réalisés dans des conditions normalisées (par exemple selon la ligne directrice de l'OCDE 201 sur 72 heures) sont des essais sur plusieurs générations et sont par conséquent des essais chroniques. Toutefois, par convention dans un contexte d'évaluation des risques, on utilise l'EC₅₀ issue de ces essais comme valeur aiguë, la NOEC étant utilisée pour une évaluation à long terme.

L'ensemble des essais sur poissons a été validé, les concentrations reportées sont des concentrations mesurées dans le milieu d'essai. Aucune différence significative entre organismes d'eau douce et organismes marins n'a pu être observée.

Les essais sur microcrustacés sont valides, les concentrations dans les milieux d'essai ont été mesurées.

Sédiments

Aucun résultat avec des organismes benthiques n'est disponible.

4.1.2 Paramètres d'écotoxicité chronique

Tableau 17 : Synthèse des principaux résultats pour des organismes aquatiques lors d'expositions chroniques

	Espèce	Paramètre de toxicité	Valeur (mg.L ⁻¹)	Référence
Algues ¹⁰	<i>Chlamydomonas reinhardtii</i>	EC ₁₀ (72 h)	1,77	Brack et Rottler, 1994
Invertébrés	<i>Daphnia magna</i>	NOEC (28 j) - reproduction	0,51	Richter <i>et al.</i> , 1983
		NOEC (28 j) - reproduction et croissance	1,11	Call <i>et al.</i> , 1983
Poissons	<i>Jordanella floridae</i>	NOEC (10 j) - survie NOEC (28 j) - survie	1,99 2,34	Smith <i>et al.</i> , 1991
	<i>Pimephales promelas</i>	MATC	1,4 - 2,8	US EPA, 1980

Dans l'étude de Brack et Rottler (1994) sur *Chlamydomonas reinhardtii* les conditions de l'essai sont bien décrites et l'essai est considéré valide.

Les essais sur poissons effectués par Smith *et al.* (1991) sont considérés comme valides, les concentrations ont été mesurées dans le milieu d'essai. L'essai effectué par l'US EPA (1980), bien que de validité moindre, confirme les résultats de Smith *et al.* (1991).

Les essais sur microcrustacés sont valides, les concentrations ont été mesurées dans les milieux d'essai.

Des essais de terrain ont été rapportés par Lay *et al.* (1984) qui suggèrent que des effets toxiques sont observés à des concentrations plus faibles dans l'environnement qu'en laboratoire. Les auteurs ont contaminé un étang naturel avec du tétrachloroéthylène à 25 et 250 mg.L⁻¹. Les concentrations initiales étaient de 0,44 et 1,2 mg.L⁻¹ et, après 7 semaines, les concentrations étaient en dessous de la limite de détection de 0,1 mg.L⁻¹. Des effets ont été observés sur les communautés de phyto et zooplancton dans les conditions de l'expérience. Les daphnies ont disparu en 1 jour à la plus forte concentration et en 3,5 jours à la plus faible concentration.

¹⁰ Les essais sur algues réalisés dans des conditions normalisées (par exemple selon la ligne directrice de l'OCDE 201 sur 72 heures) sont des essais sur plusieurs générations et sont par conséquent des essais chroniques. Toutefois, par convention dans un contexte d'évaluation des risques, on utilise l'EC₅₀ issue de ces essais comme valeur aiguë, la NOEC étant utilisée pour une évaluation à long terme.

4.1.3 Valeurs seuil pour la protection des organismes aquatiques (colonne d'eau)

PNEC existantes :

Eau Douce

Tableau 18 : PNEC disponibles pour le compartiment aquatique (eau douce)

Substance (n°CAS)	Espèce / durée	Facteur d'extrapolation	Valeur de PNEC	Unité	Source (Année)
Tétrachloréthylène (127-18-4)	<i>Daphnia magna</i> / 28 jours NOEC reproduction 0,51 mg.L ⁻¹	10	51	µg.L ⁻¹	CE, 2005

Trois résultats d'essais long terme sont disponibles sur des espèces de niveaux trophiques différents : algues, invertébrés et poissons. Par conséquent, un facteur de sécurité de 10 peut être appliqué à la plus faible des 3 valeurs (CE, 2005).

D'où :

$$\text{PNEC}_{\text{EAU}} = 51 \mu\text{g.L}^{-1}$$

Eau marine

Tableau 19 : PNEC disponibles pour le compartiment aquatique (eau marine)

Substance (n°CAS)	Espèce / durée	Facteur d'extrapolation	Valeur de PNEC	Unité	Source (Année)
Tétrachloréthylène (127-18-4)	<i>Daphnia magna</i> / 28 jours NOEC reproduction 0,51 mg.L ⁻¹	100	5	µg.L ⁻¹	ECHA (Dossier enregistrement)

Une PNEC_{eau marine} à 5 µg.L⁻¹ est mentionnée dans le dossier d'enregistrement disponible pour cette substance sur le site de l'Agence Européen des substances chimiques (ECHA)¹¹. Cette valeur, issue du dossier d'enregistrement soumis par l'industrie n'a pas été revue par l'ECHA ou les Etats-Membres. Elle est cohérente avec l'ajout d'un facteur de 10 pour la prise en compte de la biodiversité marine sur la PNEC_{eau douce} présentée ci-avant.

D'où la proposition de l'Ineris :

$$\text{PNEC}_{\text{Eau marine}} = 5 \mu\text{g.L}^{-1}$$

¹¹ European Chemical Agency

4.2 Organismes benthiques

4.2.1 Valeurs seuil pour la protection des organismes benthiques

PNEC existantes :

Eau Douce

Tableau 20 : PNEC disponibles pour le compartiment sédiments (eau douce)

Substance (n°CAS)	Espèce / durée	Facteur d'extrapolation	Valeur de PNEC	Unité	Source (Année)
Tétrachloréthylène (127-18-4)	Aucune donnée disponible pour les organismes benthiques	Méthode de l'équilibre de partage	277	µg.kg ⁻¹ sédiment humide	INERIS (2008)
			722	µg.kg ⁻¹ sédiment sec	

Compte tenu de l'absence de résultats sur organismes benthiques, la PNEC sédiment peut être dérivée à l'aide de la méthode du coefficient de partage.

$$PNEC_{SED} = K_{SED-EAU}/RHO_{SED} \times PNEC_{EAU\ douce} \times 1\ 000$$

$K_{SED-EAU}$: coefficient de partage entre l'eau et les sédiments = 7,08 m³.m⁻³ (CE, 2001)

RHO_{SED} : densité des sédiments (humides) (valeur par défaut : 1 300 kg.m⁻³)

D'où :

$$PNEC_{SED} = 277\ \mu\text{g.kg}^{-1}\ \text{sédiment humide} = 722\ \mu\text{g.kg}^{-1}\ \text{sédiment sec}$$

Eau marine

Tableau 21 : PNEC disponibles pour le compartiment sédiments (eau marine)

Substance (n°CAS)	Espèce / durée	Facteur d'extrapolation	Valeur de PNEC	Unité	Source (Année)
Tétrachloréthylène -(127-18-4)	Aucune donnée disponible pour les organismes benthiques	Méthode de l'équilibre de partage	27,7	µg.kg ⁻¹ sédiment humide	INERIS (2008)
			72,2	µg.kg ⁻¹ sédiment sec	

Compte tenu de l'absence de résultats sur organismes benthiques, la PNEC sédiment peut être dérivée à l'aide de la méthode du coefficient de partage.

$$PNEC_{SED} = K_{SED-EAU}/RHO_{SED} \times PNEC_{eau\ marine} \times 1\ 000$$

$K_{SED-EAU}$: coefficient de partage entre l'eau et les sédiments = 7,08 m³.m⁻³

RHO_{SED} : densité des sédiments (humides) (valeur par défaut : 1 300 kg.m⁻³)

D'où :

$$PNEC_{SED} = 27,7\ \mu\text{g.kg}^{-1}\ \text{sédiment humide} = 72,2\ \mu\text{g.kg}^{-1}\ \text{sédiment sec}$$

4.3 Organismes terrestres

4.3.1 Paramètres d'écotoxicité aiguë

Il est très difficile de tester la toxicité du tétrachloroéthylène vis-à-vis des organismes terrestres en raison de la forte volatilité de celui-ci.

Tableau 22 : Synthèse des principaux résultats pour des organismes terrestres lors d'expositions aiguës

Organismes	Espèce	Paramètre de toxicité	Valeur (mg.kg ⁻¹)	Référence
Invertébrés	<i>Folsomia candida</i>	LC ₅₀ (1 j)	113 (549)	Heimann et Härle, 1993

Note : Le chiffre entre parenthèse correspond au résultat dans un sol standard tel qu'il est proposé par l'UE (1996).

4.3.2 Paramètres d'écotoxicité chronique

Tableau 23 : Synthèse des principaux résultats pour des organismes terrestres lors d'expositions chroniques

Organismes	Espèce	Paramètre de toxicité	Valeur (mg.kg ⁻¹)	Référence
Végétaux	<i>Avena sativa</i>	NOEC (16 j) - croissance	100 (148)	Bauer et Dietze, 1992
		NOEC (16 j)	1 (1,48)	
Annélides	<i>Eisenia foetida</i>	CL ₅₀ (14 j)	100-320	Vonk <i>et al.</i> , 1986
		NOEC (28 j) Production de cocons	≤ 18	
		NOEC (28 j) Apparence des vers	18-32	
Larves d'insectes	<i>Poecilus cupreus</i>	NOEC (14 j)	5	Römbke et Knacker, 1989
Microorganismes		NOEC – nitrification	≤ 0,1 (poids humide)	Vonk <i>et al.</i> , 1986

Note : Le chiffre entre parenthèse correspond au résultat dans un sol standard tel qu'il est proposé par la CE (1996).

Les données sur les organismes terrestres ne peuvent pas être validées compte tenu de la volatilité du tétrachloroéthylène, les concentrations n'ayant pas été mesurées dans les milieux d'essai. L'essai réalisé sur *Eisenia foetida* par Vonk *et al.* (1986) a cependant été effectué en milieu fermé, avec suffisamment d'oxygène pour les organismes et le sol et le substrat a été remplacé toutes les semaines. Cependant ces données, bien que non validées, donnent une idée de la toxicité du tétrachloroéthylène vis-à-vis des organismes terrestres.

4.3.3 Valeurs seuil pour la protection des organismes terrestres

PNEC existantes (CE, 2005)

Des valeurs de PNEC pour le sol ont été estimées dans (CE, 2005).

Une PNEC_{sol} a été dérivée en appliquant un facteur de 10 au résultat sur les microorganismes.

$$\text{PNEC}_{\text{sol}} = 10 \mu\text{g.kg}^{-1} \text{ sol humide} = 11,3 \mu\text{g.kg}^{-1} \text{ sol sec}$$

Une PNEC pour les plantes exposées au tétrachloroéthylène via l'air de 8,2 $\mu\text{g.m}^{-3}$ est également proposée selon (CE, 2005).

Toutefois, les données sur les organismes terrestres ne peuvent pas être validées compte tenu de la volatilité du tétrachloroéthylène, les concentrations n'ayant pas été mesurées dans les milieux d'essai. Ces valeurs doivent donc être utilisées avec prudence.

5 Valeurs sanitaires et environnementales

5.1 Valeurs utilisées en milieu de travail

France : Liste des VLEP françaises - Valeurs limites d'exposition professionnelle établies pour les substances chimiques (INRS, 2022) et base de données BIOTOX (INRS, 2021).

- **Air:**
VLEP-8h: 20 ppm - 138 mg.m⁻³
VLEP-CT: 40 ppm - 275 mg.m⁻³
- **Indices biologiques d'exposition :**

Tableau 24 : Synthèse des principaux indices biologiques d'exposition (INRS, 2021)

	Acide trichloroacétique urinaire	tétrachloroéthylène sanguin
Valeur d'interprétation biologique (VBI) population générale	< 8,1 µg.L ⁻¹ (<8,7 µg.g ⁻¹ de créatinine) (95 ^{ème} percentile)	< 0,1 µg.L ⁻¹ (95 ^{ème} percentile des sujets de plus de 20 ans) 0,12 µg.L ⁻¹
Valeur d'interprétation biologique (VBI) pour le milieu de travail	-	500 µg.L ⁻¹ en début de poste et fin de semaine
VBI européenne (BLV)	-	0,4 mg.L ⁻¹ avant le dernier poste de la semaine
Valeur allemande (BAT)	Non déterminée	Non déterminée
Valeur américaine de l'ACGIH (BEI)	Non déterminée	0,5 mg.L ⁻¹ avant le poste de travail
Valeur allemande (BAT)	Non déterminée	200mg.L ⁻¹ 16h après la fin de l'exposition

5.2 Valeurs utilisées pour la population générale

Zone concernée	Valeurs réglementaires	Intitulé du texte
Qualité des eaux de consommation		
France	Somme de la concentration en trichloroéthylène et en tétrachloroéthylène : 10 µg.L ⁻¹	Décret n° 2007 – 49 du 11 janvier 2007 relatif aux limites et références de qualité des eaux brutes et des eaux destinées à la consommation humaine.
Europe	Somme de la concentration en trichloroéthylène et en tétrachloroéthylène : 10 µg.L ⁻¹	Directive (UE) 2020/2184 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2020 relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine (refonte de la directive 98/83/CE).
	Norme de Qualité Environnementale Moyenne annuelle (NQE-MA) (eaux de surface intérieures et autres eaux de surface) = 10 µg.L ⁻¹	Directive cadre sur l'eau Directive 2013/39/UE du parlement européen et du conseil du 12 août 2013 modifiant les directives 2000/60/CE et 2008/105/CE en ce qui concerne les substances prioritaires pour la politique dans le domaine de l'eau.
OMS	Valeur guide : 40 µg.L ⁻¹	Directives de qualité pour l'eau de boisson (2017)

Zone concernée	Valeurs réglementaires	Intitulé du texte
Qualité de l'air		
France	Non concerné	Normes de qualité de l'air conformément aux Directives 2008/50/CE et 2004/107/CE et au Décret n° 2010-1250 du 21 octobre 2010 qui transpose ces Directives
	Valeurs guide air intérieur (VGAi) court terme pour une exposition de 1 à 14 jours : 1380 µg.m ⁻³ VGAi long terme pour une exposition supérieure à 1 an : 250 µg.m ⁻³	(ANSES, 2010).
	Valeur d'action rapide à 1 250 µg.m ⁻³ qui correspond à 5 fois la valeur repère de qualité d'air Valeur repère de qualité de d'air égale à la VGAi long terme pour une exposition supérieure à 1 an : 250 µg.m ⁻³	Haut Conseil de la Santé Publique : (HCSP, 2010)
UE	Non concerné	Directive 2008/50/CE du parlement européen et du conseil du 21 mai 2008 concernant la qualité de l'air ambiant et un air pur pour l'Europe (JOCE, 2008)
	Non concerné	Directive 2004/107/CE du Conseil du 15 décembre 2004 concernant l'arsenic, le mercure, le nickel et les hydrocarbures aromatiques dans l'air ambiant (CE, 2004).
OMS		Directives de qualité pour l'air (OMS, 2000)
	0,25 mg.m ⁻³	Directives de qualité pour l'air intérieur (OMS, 2010)

5.3 Valeurs de référence pour la surveillance des écosystèmes

Le tétrachloroéthylène n'est pas une substance prioritaire de la Directive Cadre sur l'Eau (Directive n° 2013/39/UE) (CE, 2013), transposée par l'arrêté du 27 juillet 2015 mais un des autres polluants pour lesquels les NQE sont identiques à celles définies dans la législation qui s'appliquait avant le 13 janvier 2009.

Elle est réglementée au niveau européen (substance de l'état chimique) par une Norme de Qualité Environnementale, ou NQE, définie comme la « *concentration d'un polluant ou d'un groupe de polluants dans l'eau, les sédiments ou le biote qui ne doit pas être dépassée, afin de protéger la santé humaine et l'environnement* ».

En pratique, la NQE est la norme de qualité la plus basse parmi 5 objectifs de protection couvrant la protection des organismes aquatique de la colonne d'eau, les organismes sédimentaires, les prédateurs se nourrissant dans les milieux aquatiques, et l'homme via la consommation de produit de la pêche ou d'eau de boisson. La détermination de ces normes suit une méthodologie spécifique qui a été élaborée au niveau européen (Technical Guidance For Deriving Environmental Quality Standards) (EC, 2018).

Tableau 25 : NQE recommandées pour le compartiment aquatique

Substances chimiques (n°CAS)	Valeur seuil	Valeur	Unité	Fondée sur	Source (Année)
Tétrachloroéthylène 127-18-4	Norme de qualité environnementale NQE-MA	Eau douce	10 µg.L ⁻¹	Protection des organismes de la colonne d'eau	CE, 2013
Tétrachloroéthylène 127-18-4	Norme de qualité environnementale NQE-MA	Eau marine	10 µg.L ⁻¹	Protection des organismes de la colonne d'eau	CE, 2013

6 Méthodes de détection et de quantification dans l'environnement

Tableau 26 : Références normatives pour les différents milieux

Milieu	Référence	Année	Intitulé
Air			
Air intérieur, air ambiant et air des lieux de travail	NF EN 13528-1 à 3	2003 - 2004	Qualité de l'air ambiant- Echantillonneurs par diffusion pour la détermination des concentrations des gaz et des vapeurs. Partie 1 : prescriptions générales Partie 2 : exigences spécifiques et méthodes d'essai Partie 3 : guide pour la sélection, l'utilisation et la maintenance
	NF EN ISO 16017-1	2001	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
	NF EN ISO 16017-2	2003	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
Air intérieur	Anses	2011	VGAI court terme : Prélèvement actif par pompage / désorption chimique / CPG/DIF ou CPG/SM VGAI long terme : Prélèvement par diffusion passive / désorption chimique / CPG/DIF ou CPG/SM https://www.anses.fr/documents/AIR2004etVG008Ad.pdf
	ISO 16200-2 (Décret n°2015/1926)	2000	Qualité de l'air des lieux de travail - Echantillonnage et analyse des composés organiques volatils par désorption au solvant/ chromatographie en phase gazeuse, Partie 2 : Méthode d'échantillonnage par diffusion
Air des lieux de travail	Anses	2010	VLEP : méthodes active par pompage ou passive par diffusion, basée sur le piégeage des vapeurs de perchloroéthylène sur charbon actif, suivi d'une désorption en milieu solvant et analyse par CPG/FID https://www.anses.fr/fr/system/files/VLEP-Ra-perchloroethylene.pdf

Milieu	Référence	Année	Intitulé
Eau			
Eau	NF EN ISO 15680	2004	Qualité de l'eau - Dosage par chromatographie en phase gazeuse d'un certain nombre d'hydrocarbures aromatiques monocycliques, du naphtalène et de divers composés chlorés par dégazage, piégeage et désorption thermique
	NF EN ISO 10301	1997	Qualité de l'eau - Dosage des hydrocarbures halogénés hautement volatils - Méthodes par chromatographie en phase gazeuse
	Fiche AQUAREF	2011	Substances de la directive cadre eau – Tétrachloroéthylène https://www.aquaref.fr/tetrachloroethylene
Sol			
	NF EN ISO 15009	2016	Qualité du sol - Détermination par chromatographie en phase gazeuse des teneurs en hydrocarbures aromatiques volatils, en naphtalène et en hydrocarbures halogénés volatils - Méthode par purge et piégeage avec désorption thermique
	NF EN ISO 22155	2016	Qualité du sol - Dosage des hydrocarbures aromatiques et halogénés volatils et de certains éthers par chromatographie en phase gazeuse - Méthode par espace de tête statique
	Fiche AQUAREF	2011	Substances de la directive cadre eau – Tétrachloroéthylène https://www.aquaref.fr/tetrachloroethylene

7 Bibliographie

AFFSA (2007) - Evaluation des risques sanitaires liés aux situations de dépassement des limites et références de qualité des eaux destinées à la consommation humaine. Geneva, Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments.

Alexander H.C., McCarty W.M. and Bartlett E.A. (1978) - Toxicity of perchloroethylene, trichloroethylene, 1,1,1-trichloroethane and methylene chloride to fathead minnows. *Bull Environ Contam Toxicol*, **20**, 344-352.

Altmann L., Böttger A. and Wiegand H. (1990) - Neurophysiological and psychophysical measurements reveal effects of acute low-level organic solvent exposure in humans. *International archives of occupational and environmental health*, **62**, 7, 493-499.

Altmann L., Wiegand H. and Böttger A. (1992) - Neurobehavioural and neurophysiological outcomes of acute repeated perchloroethylene exposure. *Appl Psychol - An International review*, **41**, 3, 269-279.

Altmann L., Neuhann H.F., Kramer U., Witten J. and Jermann E. (1995) - Neurobehavioural and neurophysiological outcome of chronic low-level tetrachloroethene exposure measured in neighborhoods of dry cleaning shops. *Environ Res*, **69**, 2, 83-89.

Andersen A., Barlow L., Engeland A., Kjaerheim K., Lynge E. and Pukkala E. (1999) - Work-related cancer in the Nordic countries. *Scand J Work Environ Health*, **25 Suppl 2**, 1-116.

ANSES (2010) - AVIS relatif à la proposition de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel. Evaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour le perchloroéthylène. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. www.anses.fr.

ANSES (2013) - Avis et rapport de l'Anses relatif à l'Analyse des valeurs toxicologiques de référence par inhalation de l'US EPA de 2012 pour le perchloroéthylène (N° CAS : 127-18-4). Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. <https://www.anses.fr/fr/system/files/CHIM2012sa0141Ra.pdf>

- ANSES** (2016) - AVIS de l'Anses relatif au risque associé à la consommation de denrées alimentaires produites à partir d'une eau contaminée par du tétrachloroéthylène (PCE) et trichloroéthylène (TCE). Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. <https://www.anses.fr/fr/system/files/ERCA2015SA0212.pdf>
- ANSES** (2018) - Élaboration de VTR par voie respiratoire pour le perchloroéthylène. Avis de l'Anses. Rapport d'expertise collective. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. <https://www.anses.fr/fr/system/files/VSR2016SA0117RA.pdf>
- Anttila A., Pukkala E., Sallmen M., Hernberg S. and Hemminki K.** (1995) - Cancer incidence among Finnish workers exposed to halogenated hydrocarbons. *J Occup Environ Med*, **37**, 7, 797-806.
- Asal N., Geyer J., Risser D., Lee E., Kadamani S. and Cherng N.** (1988) - Risk factors in renal cell carcinoma. II. Medical history, occupation, multivariate analysis, and conclusions. *Cancer detection and prevention*, **13**, 3-4, 263-279.
- Aschengrau A., Ozonoff D., Paulu C., Coogan P., Vezina R., Heeren T. and Zhang Y.** (1993) - Cancer risk and tetrachloroethylene-contaminated drinking water in Massachusetts [see comments]. *Arch Environ Health*, **48**, 5, 284-292.
- Aschengrau A., Weinberg J.M., Janulewicz P.A., Gallagher L.G., Winter M.R., Vieira V.M., Webster T.F. and Ozonoff D.M.** (2009) - Prenatal exposure to tetrachloroethylene-contaminated drinking water and the risk of congenital anomalies: a retrospective cohort study. *Environmental Health*, **8**, 1, 44.
- Aschengrau A., Weinberg J.M., Janulewicz P.A., Romano M.E., Gallagher L.G., Winter M.R., Martin B.R., Vieira V.M., Webster T.F. and White R.F.** (2011) - Affinity for risky behaviors following prenatal and early childhood exposure to tetrachloroethylene (PCE)-contaminated drinking water: a retrospective cohort study. *Environmental health*, **10**, 1, 102.
- Aschengrau A., Weinberg J.M., Janulewicz P.A., Romano M.E., Gallagher L.G., Winter M.R., Martin B.R., Vieira V.M., Webster T.F. and White R.F.** (2012) - Occurrence of mental illness following prenatal and early childhood exposure to tetrachloroethylene (PCE)-contaminated drinking water: a retrospective cohort study. *Environmental Health*, **11**, 1, 2.
- Aschengrau A., Janulewicz P.A., White R.F., Vieira V.M., Gallagher L.G., Getz K.D., Webster T.F. and Ozonoff D.M.** (2016) - Long-term Neurotoxic Effects of Early-life Exposure to Tetrachloroethylene-contaminated Drinking Water. *Annals of Global Health*, **82**, 1, 169-179.
- ATSDR** (1997) - Toxicological profiles. US Department of Health and Human Services. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Atlanta, Georgia, USA. CD ROOM.
- ATSDR** (2014) - Draft - Toxicological Profile for Tetrachloroethylene (PERC). US Department of Health and Human Services. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Atlanta, Georgia, USA. <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp.asp?id=265&tid=48>.
- ATSDR** (2019) - Draft - Toxicological Profile for Tetrachloroethylene (PERC). US Department of Health and Human Services. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Atlanta, Georgia, USA. <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp.asp?id=265&tid=48>.
- Baars A.J., Theelen R.M.C., Janssen P.J.C.M., Hesse J.M., van Apeldoorn M.E., Meijerink M.C.M., Verdam L. and Zeilmaker M.J.** (2001) - Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels. RIVM, Rijksinstituut voor volksgezondheid en milieu. report 711 701 025.
- Bagnell P.C. and Ennenberger H.A.** (1977) - Obstructive jaundice due to a chlorinated hydrocarbons in breast milk. *Am Ind Hyg Assoc*, **117**, 1047-1048.
- Barrows M.E., Petrocelli S.R., Macek K.J. and Carrol J.J.** (1980) - Bioconcentration and elimination of selected water pollutants by the bluegill sunfish (*Lepomis macrochirus*), pp. 379-392.
- Bartels M.J.** (1994) - Quantitation of the tetrachloroethylene metabolite N-acetyl-S-(trichlorovinyl)cysteine in rat urine via negative ion chemical ionization gas chromatography/tandem mass spectrometry. *Biological Mass Spectrometry*, **23**, 11, 689-694.
- Bauer C. and Dietze C.** (1992) - Phytotoxizitätstest an einer Monokotylen Pflanzenart (Hafer, *Avena sativa L*) mit Tetrachloroethen nach dem Verfahrensvorschlag "Phytotoxizitätstest an einer Monokotylen pflanzenart (*Avena sativa L*) und einer dikotylen pflanzenart (*Brassica rapa ssp. Rapa Metzg*)". Battelle Europe.
- Beliles R.P., Brusick D.J. and Mecler F.J.** (1980) - Teratogenic-mutagenic risk of workplace contaminants trichloroethylene, perchloroethylene and carbon disulphide. Report to US DHEW, NIOSH of work carried out by Litton Bionetics Inc., under contract n° 210-77-0047.
- Benoit F.M., Davidson W.R., Lovett A.M., Nacson S. and Ngo A.** (1985) - Breath analysis by API/MS - human exposure to volatile organic solvents. *Intern Arch Occup Environ Health*, **55**, 113-120.

- Bergamaschi E., Mutti A. and Bocchi M.C.** (1992) - Rat model of perchloroethylene-induced renal dysfunctions. *Environ Res*, **59**, 427-439.
- Berman E., Schlicht M. and Moser V.C.** (1995) - A multidisciplinary approach to toxicological screening: I systemic toxicity. *J Tox Environ Health*, **45**, 127-143.
- Birner G., Rutkowska A. and Dekant W.** (1996) - N-acetyl-S-(1, 2, 2-trichlorovinyl)-L-cysteine and 2, 2, 2-trichloroethanol: two novel metabolites of tetrachloroethene in humans after occupational exposure. *Drug metabolism and disposition*, **24**, 1, 41-48.
- Blair A., Petralia S.A. and Stewart P.A.** (2003) - Extended mortality follow-up of a cohort of dry cleaners. *Ann Epidemiol*, **13**, 1, 50-56.
- Blum D.J. and Speece R.E.** (1991) - Quantitative structure activity relationships for chemical toxicity to environmental bacteria. *Ecotoxicol Environ Saf*, **22**, 198-224.
- Boice J.D., Jr., Marano D.E., Fryzek J.P., Sadler C.J. and McLaughlin J.K.** (1999) - Mortality among aircraft manufacturing workers. *Occup Environ Med*, **56**, 9, 581-597.
- Bond G.G., McLaren E.A., Sabel F.L., Bodner K.M., Lipps T.E. and Cook R.R.** (1990) - Liver and biliary tract cancer among chemical workers. *American journal of industrial medicine*, **18**, 1, 19-24.
- Bonnet P., Francin J.M., Gradiski D., Raoult G. and Zissu D.** (1980) - Determination of the lethal concentration 50 of the principal chlorinated aliphatic hydrocarbons in the rat. *Arch Mal Prof*, **41**, 317-321.
- Bosco M.G., Figa-Talamanca I. and Salerno S.** (1987) - Health and reproductive status of female workers in dry cleaning shops. *Int Arch Occup Environ Health*, **59**, 295-301.
- Bove F.J., Fulcomer M.C., Klotz J.B., Esmart J., Dufficy E.M. and Savrin J.E.** (1995) - Public drinking water contamination and birth outcomes. *American Journal of Epidemiology*, **141**, 9, 850-862.
- Brack W. and Rottler H.** (1994) - Toxicity testing of highly volatile chemicals with green algae. *Environ Sci Poll Res Int*, **1**, 4, 223-228.
- Brodkin C.A., Daniell W., Checkoway H., Echeverria D., Johnson J., Wang K., Sohaey R., Green D., Redlich C. and Gretch D.** (1995) - Hepatic ultrasonic changes in workers exposed to perchloroethylene. *Occup Environ Med*, **52**, 10, 679-685.
- Buben J.A. and O'Flaherty E.J.** (1985) - Delineation of the role of metabolism in the hepatotoxicity of trichloroethylene and perchloroethylene: a dose-effect study. *Toxicol Appl Pharmacol*, **78**, 1, 105-122.
- Burns P.B. and Swanson G.M.** (1991) - Risk of urinary bladder cancer among blacks and whites: the role of cigarette use and occupation. *Cancer Causes & Control*, **2**, 6, 371-379.
- Byczkowski J.Z. and Fisher J.W.** (1994) - Lactational transfer of tetrachloroethylene in rats. *Risk Anal*, **14**, 3, 339-349.
- Byers V.S., Levin A.S., Ozonoff D.M. and Baldwin R.W.** (1988) - Association between clinical symptoms and lymphocyte abnormalities in a population with chronic domestic exposure to industrial solvent-contaminated domestic water supply and a high incidence of leukaemia. *Cancer Immunol Immunother*, **27**, 1, 77-81.
- Cai S.X., Huang M.Y., Chen Z., Liu Y.T., Jin C., Watanabe T., Nakatsuka H., Seiji K., Inoue O. and Ikeda M.** (1991) - Subjective symptom increase among dry-cleaning workers exposed to tetrachloroethylene vapor. *Ind Health*, **29**, 3, 111-121.
- Call D.J., Brooke L.T., Ahmad N. and Richter J.E.** (1983) - Toxicity and metabolism studies with EPA priority pollutants and related chemicals in freshwater organisms. EPA. 600/3-83-095 NTIS PB83-283665.
- Calvert G.M., Ruder A.M. and Petersen M.R.** (2011) - Mortality and end-stage renal disease incidence among dry cleaning workers. *Occup Environ Med*, **68**, 10, 709-716.
- Cano M.I. and Pollan M.** (2001) - Non-hodgkins lymphomas and occupation in Sweden. *Int Arch Occup Environ Health*, **74**, 443-449.
- Carney E.W., Thorsrud B.A., Dugard P.H. and Zablony C.L.** (2006) - Developmental toxicity studies in Crl:CD (SD) rats following inhalation exposure to trichloroethylene and perchloroethylene. *Birth Defects Research (Part B)*, **77**, 405-412.
- Cavalleri A., Gobba F., Paltrinieri M., Fantuzzi G., Righi E. and Aggazzotti G.** (1994) - Perchloroethylene exposure can induce colour vision loss. *Neurosci Lett*, **179**, (1-2), 162-166.
- CE** (1996) - European Commission. Technical Guidance Document in support of Commission Directive 93/67/EEC on risk assessment for new notified substances and Commission Regulation (EC) No

1488/94 on risk assessment for existing substances. Office for Official Publications of the Commission European. Luxembourg.

CE (2001) - Tetrachloroéthylène. Commission Européenne. Bruxelles, Belgique.

CE (2004) - Directive 04/107/CE du Conseil du 15 décembre 2004. Communauté européenne. Bruxelles, Belgique.

CE (2005) - Européen Risk Assessment Report. Tetrachloroethylene. European Chemical Bureau. Final report 2005. . <https://echa.europa.eu/documents/10162/130bc4f2-68a8-45d8-88d7-e6db88f76a98>

CE (2013). Directive 2013/39/EU of the European Parliament and of the council of 12 August 2013 amending Directives 2000/60/EC and 2008/105/EC as regards priority substances in the field of water policy. Official journal of the European Union. 24.8.2013. L 226/1.

Chen H.-H., Chan M.-H. and Fu S.-H. (2002) - Behavioural effects of tetrachloroethylene exposure in rats: acute and subchronic studies. *Toxicology*, **170**, 201-209.

Chiesi A., Gioia T.C., Modenese A., Abbacchini C., Borsari L., Clò E., Di R.R., Ferrari D. and Gobba F. (2016) - Early effects of PCE exposure on visual function among dry cleaning workers. *La Medicina del lavoro*, **107**, 1, 12-21.

Chiu W.A. and Ginsberg G.L. (2011) - Development and evaluation of a harmonized physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model for perchloroethylene toxicokinetics in mice, rats, and humans. *Toxicol Appl Pharmacol*, **253**, 3, 203-234.

Choi Y.H., Kim N., Seo Y.S., Choi S.J., Yang J.O., Lee E.-Y., Hong S.Y. and Lee H.S. (2003) - ARF requiring hemodialysis after accidental perchloroethylene ingestion. *American Journal of Kidney Diseases*, **41**, 3, e11. 11-e11. 15.

Christensen K.Y., Vizcaya D., Richardson H., Lavoué J., Aronson K. and Siemiatycki J. (2013) - Risk of selected cancers due to occupational exposure to chlorinated solvents in a case-control study in Montreal. *Journal of occupational and environmental medicine*, **55**, 2, 198-208.

Cichocki J.A., Guyton K.Z., Guha N., Chiu W.A., Rusyn I. and Lash L.H. (2016) - Target organ metabolism, toxicity, and mechanisms of trichloroethylene and perchloroethylene: key similarities, differences, and data gaps. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **359**, 1, 110-123.

Cohn P., Klotz J., Bove F., Berkowitz M. and Fagliano J. (1994) - Drinking Water Contamination and the Incidence of Leukemia and Non-Hodgkin's Lymphoma. *Environ Health Perspect*, **102**, 6-7, 556-561.

Coler H.R. and Rossmiller H.R. (1953) - Tetrachloroethylene exposure in a small industry. *Arch Ind Hyg Occup Med*, **8**, 227-233.

Colt J.S., Schwartz K., Graubard B.I., Davis F., Ruterbusch J., DiGaetano R., Purdue M., Rothman N., Wacholder S. and Chow W.-H. (2011a) - Hypertension and risk of renal cell carcinoma among white and black Americans. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, **22**, 6, 797.

Colt J.S., Karagas M.R., Schwenn M., Baris D., Johnson A., Stewart P., Verrill C., Moore L.E., Lubin J. and Ward M.H. (2011b) - Occupation and bladder cancer in a population-based case-control study in Northern New England. *Occupational and environmental medicine*, **68**, 4, 239-249.

Dallas C.E., Muralidhara S., Chen X.M., Ramanathan R., Varkonyi P., Gallo J.M. and Bruckner J.V. (1994a) - Use of a physiologically based model to predict systemic uptake and respiratory elimination of perchloroethylene. *Toxicol Appl Pharmacol*, **128**, 1, 60-68.

Dallas C.E., Chen X.M., Muralidhara S., Varkonyi P., Tackett R.L. and Bruckner J.V. (1994b) - Use of tissue disposition data from rats and dogs to determine species differences in input parameters for a physiological model for perchloroethylene. *Environ Res*, **67**, 54-67.

Dekant W., Metzler M. and Henschler D. (1986) - Identification of S-1,2-dichlorovinyl-N-acetyl-cysteine as a urinary metabolite of trichloroethylene: a possible explanation for its nephrocarcinogenicity in male rats. *Biochem Pharmacol*, **35**, 15, 2455-2458.

Dekant W., Bimer G., Werner M. and Parker J. (1998) - Glutathione conjugation of perchloroethylene in subcellular fractions from rodent and human liver and kidney. *Chemico-Biological Interactions*, **116**, 31-43.

Doherty A.T., Ellard S., Parry E.M. and Parry J. (1996) - An investigation into the activation and deactivation of chlorinated hydrocarbons to genotoxins in metabolically competent human cells. *Mutagenesis*, **11**, 3, 247-274.

Dosemeci M., Cocco P. and Chow W.H. (1999) - Gender differences in risk of renal cell carcinoma and occupational exposures to chlorinated aliphatic hydrocarbons. *American journal of industrial medicine*, **36**, 1, 54-59.

- Doyle P., Roman E., Beral V. and Brookes M.** (1997a) - Spontaneous abortion in dry cleaning workers potentially exposed to perchloroethylene. *Occupational and Environmental Medicine*, **54**, 12, 848-853.
- Doyle P., Roman E., Beral V. and Brookes M.** (1997b) - Spontaneous abortion in dry cleaning workers potentially exposed to perchloroethylene. *Occup Environ Med*, **54**, 12, 848-853.
- Dreeßen B., Westphal G., Bünger J., Hallier E. and Müller M.** (2003) - Mutagenicity of the glutathione and cysteine S-conjugates of the haloalkenes 1, 1, 2-trichloro-3, 3, 3-trifluoro-1-propene and trichlorofluoroethene in the Ames test in comparison with the tetrachloroethene-analogues. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, **539**, 1, 157-166.
- Drew R.T., Patel J.M. and Lin F.N.** (1978) - Changes in serum enzymes in rats after inhalation of organic solvents singly and in combination. *Toxicol Appl Pharmacol*, **45**, 809-819.
- Duprat P., Delsaut L. and Gradiski D.** (1976) - Pouvoir irritant des principaux solvants chlorés aliphatiques sur la peau et les muqueuses oculaires du lapin. *Eur. J. Toxicol*, **9**, 171-177.
- Dybing F. and Dybing O.** (1946) - The toxic effect of tetrachloromethane and tetrachloroethylene in oily solution. *Acta Pharmacol Toxicol*, **2**, 223-226.
- E.C.** (2018). CIS Guidance Document n°27 for deriving Environmental Quality Standards. Updated version 2018. 2018;210.
- E.C.** (2018). CIS Guidance Document n°27 for deriving Environmental Quality Standards. Updated version 2018. 2018;210.
- ECHA** - Tetrachloroethylene. Registration Dossier. <https://echa.europa.eu/fr/registration-dossier/-/registered-dossier/14303/1/2>
- ECHA** (2008) - Rapport transitoire au titre de l'annexe XV. European Chemicals Agency. https://echa.europa.eu/documents/10162/13630/trd_uk_tetrachlorethylene_en.pdf/37d00f82-23a1-43b8-a91e-388e067be39c.
- ECHA** (2010) - Tetrachloroethylene. Registration Dossier: Toxicological information - skin sensitisation. Study according to OECD guideline No. 429. European Chemicals Agency. <https://echa.europa.eu/fr/registration-dossier/-/registered-dossier/14303/7/5/2>.
- ECHA** (2014) - Substance Evaluation Report – Tetrachloroethylene EC 204-825-9. European Chemicals Agency. <https://echa.europa.eu/documents/10162/08ebe33b-736e-49b2-9537-f425b05c2a82>.
- Echeverria D., White R.F. and Sampaio C.** (1995) - A behavioral evaluation of PCE exposure in patients and dry cleaners: a possible relationship between clinical and preclinical effects. *J Occup Environ Med*, **37**, 667-680.
- Einhorn C.** (1972) - A case of perchloroethylene poisoning and pulmonary damage. *Harefuah*, **82**, 362.
- Eskenazi B., Wyrobek A.J., Fenster L., Katz D.F., Sadler M., Lee J., Hudes M. and Rempel D.M.** (1991a) - A study of the effect of perchloroethylene exposure on semen quality in dry cleaning workers. *Am J Ind Med*, **20**, 5, 575-591.
- Eskenazi B., Fenster L., Hudes M., Wyrobek A.J., Katz D.F., Gerson J. and Rempel D.M.** (1991b) - A study of the effect of perchloroethylene exposure on the reproductive outcomes of wives of dry-cleaning workers. *Am J Ind Med*, **20**, 5, 593-600.
- Fernandez J., Guberan E. and Caperos J.** (1976) - Experimental human exposure to tetrachloroethylene vapor and inhalation in breath after inhalation. *American Industrial Hygiene Association Journal*, **37**, 143-150.
- Ferrau O., Crino M., Freni M.A., Ajello A. and Consolo F.** (1980) - Perchloroethylene-induced hepatitis with rapid evolution into cirrhosis: a clinical review and histo-biopsy. *Minerva Med*, **71**, 46, 3381-3388.
- Ferroni C., Selis L., Mutti A., Folli D., Bergamaschi E. and Franchini I.** (1992) - Neurobehavioral and neuroendocrine effects of occupational exposure to perchloroethylene. *Neurotoxicology*, **13**, 1, 243-247.
- Franchini I., Cavatorta A., Falzoi M., Lucertin S. and Mutti A.** (1983) - Early indicators of renal damage in workers exposed to organic solvents. *Int Arch Occup Environ Health*, **52**, 1, 1-9.
- Frantz S.W. and Watanabe P.G.** (1983) - Tetrachloroethylene: balance and tissue distribution in male Sprague-Dawley rats by drinking-water administration. *Toxicol Appl Pharmacol*, **69**, 1, 66-72.
- Frasch H.F. and Barbero A.M.** (2009) - A paired comparison between human skin and hairless guinea pig skin in vitro permeability and lag time measurements for 6 industrial chemicals. *Cutaneous and Ocular Toxicology*, **28**, 3, 107-113.

- Fredriksson A., Danielsson B.R.G. and Eriksson P.** (1993) - Altered behavior in adult mice orally exposed to tri- and tetrachloroethylene as neonates. *Toxicol Lett*, **66**, 13-19.
- Friberg L., Kylin B. and Nystrom A.** (1953) - Toxicities of trichloroethylene and tetrachloroethylene and Fujiwara's pyridine-alkali reaction. *Arch Mal Prof*, **9**, 303-312.
- Gaertner R.R., Trpeski L. and Johnson K.C.** (2004) - A case-control study of occupational risk factors for bladder cancer in Canada. *Cancer Causes & Control*, **15**, 10, 1007-1019.
- Gallagher L.G., Vieira V.M., Ozonoff D., Webster T.F. and Aschengrau A.** (2011) - Risk of breast cancer following exposure to tetrachloroethylene-contaminated drinking water in Cape Cod, Massachusetts: reanalysis of a case-control study using a modified exposure assessment. *Environmental Health*, **10**, 1, 47.
- Garnier R., Bedouin J., Pepin G. and Gaillard Y.** (1996) - Coin-operated dry cleaning machines may be responsible for acute tetrachloroethylene poisoning: report of 26 cases including one death. *J Toxicol Clin Toxicol*, **34**, 2, 191-197.
- Garnier R., Pietin C., Nicolas A., Villa A., Goupil G., Gros-Daillon S., Brasseur A., Langrand J. and Legout C.** (2015) - Pollution aérienne par le perchloroéthylène des établissements de nettoyage à sec : quels risques pour la santé des riverains ? Résultats d'une enquête francilienne. *Toxicologie Analytique et Clinique*, **27**, 2, Supplément, S28-S29.
- Gearhart J., Mahle D.A., Greene R.J., Seckel C.S., Flemming C.D., Fisher J.W. and Clewell H.J.** (1993) - Variability of physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model parameters and their effects on PBPK model predictions in a risk assessment for perchloroethylene (PCE). *Toxicol Lett*, **1-2**, 131-144.
- Gennari P., Naldi M., Motta R., Nucci M.C., Giacomini C., Violante F.S. and Raffi G.B.** (1992) - gamma-Glutamyltransferase isoenzyme pattern in workers exposed to tetrachloroethylene. *Am J Ind Med*, **21**, 5, 661-671.
- Getz K.D., Janulewicz P.A., Rowe S., Weinberg J.M., Winter M.R., Martin B.R., Vieira V.M., White R.F. and Aschengrau A.** (2012) - Prenatal and early childhood exposure to tetrachloroethylene and adult vision. *Environmental health perspectives*, **120**, 9, 1327.
- Ghantous H., Danielsson B.R., Dencker L., Gorczak J. and Vesterberg O.** (1986) - Trichloroacetic acid accumulates in murine amniotic fluid after tri- and tetrachloroethylene inhalation. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*, **58**, 2, 105-114.
- Gobba F., Righi E., Fantuzzi G., Predieri G., Cavazzuti L. and Aggazzotti G.** (1998) - Two-year evolution of perchloroethylene-induced color-vision loss. *Arch Environ Health*, **53**, 3, 196-198.
- Goldsworthy T.L. and Popp J.A.** (1987) - Chlorinated hydrocarbon-induced peroxisomal enzyme activity in relation to species and organ carcinogenicity. *Toxicol Appl Pharmacol*, **88**, 225-233.
- Gossett J.M.** (1987) - Measurement of Henry's Law Constants for C1 and C2 chlorinated Hydrocarbons. *Sci Technol*, **21**, 202-208.
- Gradiski D., Bonnet P. and Raoult G.** (1978) - Comparative acute inhalation toxicity of the principal chlorinated aliphatic solvents. *Arch Mal Prof Trav Secur Soc*, **39**, 249-257.
- Green S.M., Kahn M.F., Kaphalia B.S. and Ansari G.A.** (2001) - Immunohistochemical localization of trichloroacetylated protein adducts in tetrachloroethylene-treated mice. *J Toxicol Environ Health*, **63**, 145-157.
- Green T., Odum J., Nash J.A. and Foster J.R.** (1990) - Perchloroethylene-induced rat kidney tumors: an investigation of the mechanisms involved and their relevance to humans. *Toxicol Appl Pharmacol*, **103**, 1, 77-89.
- Green T.** (1990) - Species differences in carcinogenicity: the role of metabolism in human risk evaluation. *Terat Carcin Mut*, **10**, 103-113.
- Guide de la Chimie** (1999) - Tétrachloroéthylène. Paris.
- Guyton K.Z., Hogan K.A., Scott C.S., Cooper G.S., Bale A.S., Kopylev L., Barone Jr S., Makris S.L., Glenn B. and Subramaniam R.P.** (2014) - Human health effects of tetrachloroethylene: key findings and scientific issues. *Environmental health perspectives*, **122**, 4, 325.
- Haerer A.F. and Udelman H.D.** (1964) - Acute brain syndrome secondary to tetrachloroethylene ingestion. *Am J Psychiat*, **12**, 78-79.
- Hajimiragha H., Ewers U., Jansen-Rosseck R. and Brockhaus A.** (1986) - Human exposure to volatile halogenated hydrocarbons from the general environment. *Int Arch Occup Environ Health*, **58**, 2, 141-150.

- Hake C.L. and Stewart R.D.** (1977) - Human exposure to tetrachloroethylene inhalation and skin contact. *Environ Health Perspect*, **21**, 231-238.
- Hanioka N., Jinno H., Toyo'oka T., Nishimura T. and Ando M.** (1995) - Induction of rat liver drug-metabolizing enzymes by tetrachloroethylene. *Arch Environ Contam Toxicol*, **28**, 3, 273-280.
- Hardin B.D., Bond G.P., Sikov M.R., Andrew F.D., Beliles R.P. and Niemeier R.W.** (1981) - Testing of selected workplace chemicals for teratogenic potential. *Scand J Work Environ Health*, **7**, Suppl 4, 66-75.
- Hattis D., White P., Marmorstein L. and Koch P.** (1990) - Uncertainties in pharmacokinetic modeling for perchloroethylene. I. Comparison of model structure, parameters, and predictions for low-dose metabolism rates for models derived by different authors. *Risk Anal*, **10**, 3, 449-458.
- Hayes J.R., Condie L.W. and Borzelleca J.F.** (1986) - The subchronic toxicity of tetrachloroethylene (perchloroethylene) administered in the drinking water of rats. *Fund Appl Toxicol*, **7**, 119-125.
- HCSP** (2010) - Valeur repères d'aide à la gestion dans l'air des espaces clos : le tétrachloroéthylène. Haut Conseil de la Santé Publique.
- Heimann D. and Härle M.** (1993) - Auswirkungen von Tetrachloroethen auf *Folsomia candida*. Batelle Europe.
- Hempfling R., Doetsch P., Stubenrauch S., Mahr A., Bauer D., Koschmieder H.J. and Grünhoff D.** (1997) - USM-System zur Atlastenbeurteilung - Instrumente für die pfadübergreifende Abschätzung und Beurteilung von altalverdächtigen Flächen. Institut Fresenius, Erlangen & focon-Ingenieurgesellschaft, Aachen.
- Hildebrand H., Hartmann E., Popp A. and Bomhard E.** (1997) - Quantitation of $\alpha 2$ -microglobulin after administration of structurally divergent chemical compounds. *Archives of toxicology*, **71**, 6, 351-359.
- HSDB** (2018) - Tetrachloroethylene. Hazardous Substances Data Bank, National Library of Medicine. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/source/hsdb/124>.
- IARC** (1995) - Dry Cleaning, Some Chlorinated Solvents and Other Industrial Chemicals - Volume 63. International Agency for Research on Cancer. <https://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol63/mono63-7.pdf>.
- IARC** (2014) - Trichloroethylene, Tetrachloroethylene, and Some Other Chlorinated Agents - Volume 106. International Agency for Research on Cancer. <https://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol106/mono106-002.pdf>.
- Ikeda M., Nagano C. and Okada A.** (1969) - Hepatotoxic effects of trichloroethylene and perchloroethylene in the rat and mouse. *Igaku to Seibutsugaku*, **79**, 123-129.
- Ikeda M., Otsuji H., Imamura T. and Komoike Y.** (1972) - Urinary excretion of total trichloro-compounds, trichloroethanol, and trichloroacetic acid as a measure of exposure to trichloroethylene and tetrachloroethylene. *British Journal of Industrial Medicine*, **29**, 328-333.
- Ikeda M.** (1977) - Metabolism of trichloroethylene and tetrachloroethylene in human subjects. *Environ Health Perspect*, **21**, 239-245.
- Ikeda M., Koizumi A., Watanabe T., Endo A. and Sato K.** (1980) - Cytogenetic and cytokinetic investigations on lymphocytes from workers occupationally exposed to tetrachloroethylene. *Toxicology Letters*, **5**, 3-4, 251-256.
- INRS** (2022) - Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France. Institut National de la Recherche et de Sécurité. <https://www.inrs.fr/dms/inrs/CatalogueOutil/TI-outil65/fichier-VLEP-France-outil65.zip>.
- INRS** (2021) - BIOTOX. Guide biotoxicologique pour les médecins du travail. Inventaire des dosages biologiques disponibles pour la surveillance des sujets exposés à des produits chimiques. Institut National de la Recherche et de Sécurité. https://www.inrs.fr/publications/bdd/biotox/dosage.html?refINRS=Dosage_253
- INRS** (2012) - Fiche toxicologique n° 29 - Tétrachloroéthylène. Institut National de Recherche et de Sécurité. http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_29
- Isacson P., Bean J.A., Splinter R., Olson D.B. and Kohler J.** (1985) - Drinking water and cancer incidence in Iowa. III. Association of cancer with indices of contamination. *Am J Epidemiol*, **121**, 6, 856-869.
- IUCLID** (1996) - Tetrachloroethylene. International Uniform Chemical Information Database, European Commission ISPRA. CD-ROM.

- Ji J. and Hemminki K.** (2005) - occurrences of leukemia subtypes by socioeconomic and occupational group. *J Occup Environ Med*, **47**, 1131-1140.
- JISA** (1993) - Carcinogenicity study of tetrachloroethylene by inhalation in rats and mice Japan Industrial Safety Association. Hadano, Japan.
- JOCE** (1996) - Commission Directive 96/54/EC, 22th time Council directive 67/548EEC. *Official Journal of the European Communities*.
- JOCE** (2008) - Directive 2008/50/CE du parlement européen et du conseil du 21 mai 2008 concernant la qualité de l'air ambiant et un air pur pour l'Europe. *Journal Officiel des Communauté Européenne*.
- JORF** (2001) - Décret n°2001-1220 du 20 décembre 2001 relatif aux eaux destinées à la consommation humaine, à l'exclusion des eaux minérales naturelles. *Journal Officiel de la République Française*.
- JORF** (2002) - Décret n°2002-213 du 15 février 2002 portant transposition de la directive 1999/30/CE du conseil du 22 avril 1999 et 2000/69/CE du parlement européen et du conseil du 16 novembre 2000 et modifiant le décret n°98-360 du 6 mai 1998 relatif à la surveillance de la qualité de l'air et de ses effets sur la santé et sur l'environnement, aux objectifs de la qualité de l'air, aux seuils d'alerte et aux valeurs limites. *Journal Officiel de la République Française*.
- JORF** (2003) - Décret n°2003-1085 du 12 novembre 2003 portant transposition de la directive 2002/3/CE du conseil du 12 février 2002 et modifiant le décret n°98-360 du 6 mai 1998 relatif à la surveillance de la qualité de l'air et de ses effets sur la santé et sur l'environnement, aux objectifs de la qualité de l'air, aux seuils d'alerte et aux valeurs limites. *Journal Officiel de la République Française*.
- Karami S., Colt J.S., Schwartz K., Davis F.G., Ruterbusch J.J., Munuo S.S., Wacholder S., Stewart P.A., Graubard B.I. and Rothman N.** (2012) - A case-control study of occupation/industry and renal cell carcinoma risk. *BMC cancer*, **12**, 1, 344.
- Kato I., Koenig K.L., Watanabe-Meserve H., Baptiste M.S., Lillquist P.P., Frizzera G., Burke J.S., Moseson M. and Shore R.E.** (2005) - Personal and occupational exposure to organic solvents and risk of non-Hodgkin's lymphoma (NHL) in women (United States). *Cancer Causes Control*, **16**, 10, 1215-1224.
- Kendrick J.F.** (1929) - The treatment of hookworm disease with tetrachloroethylene. *Am J Trop Med*, 438-488.
- Kezic S., Monster A.C., Kruse J. and Verberk M.M.** (2000) - Skin absorption of some vaporous solvents in volunteers. *Int Arch Occup Environ Health*, **73**, 6, 415-422.
- Kirchner S., Arenes J.F., Cochet C., Derbez M., Duboudin C., Elias P., Gregoire A., Jedor B., Lucas J.P., Pasquier N., Pigneret M. and Ramalho O.** (2006) - Campagne nationale Logements de l'OQAI. Etat de la qualité de l'air dans les logements français. Rapport final. DDD/SB-2006-57 de novembre 2006, mise à jour mai 2007. . Marne-la-Vallée, Centre Scientifique et Technique du Bâtiment. http://www.oqai.fr/userdata/documents/Document_133.pdf
- Kjellstrand P., Holmquist B., Kanje M., Alm P., Romare S., Jonsson I., Mansson L. and Bjerkemo M.** (1984) - Perchloroethylene: effects on body and organ weights and plasma butyrylcholinesterase activity in mice. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*, **54**, 5, 414-424.
- Knie J., Hälke A., Juhnke I. and Schiller W.** (1983) - Ergebnisse der Untersuchungen von chemischen Stoffen mit vier Biotests. *Deutsches gewässerkundliche Mitteilungen*, **3**, 77-79.
- Kylin B., Reichard H., Sumegi I. and Yllner S.** (1963) - Hepatotoxicity of inhaled trichloroethylene, tetrachloroethylene and chloroform. Single exposure. *Acta Pharmacol Toxicol*, **20**, 16-26.
- Kylin B., Sumegi I. and Yllner S.** (1965) - Hepatotoxicity of inhaled trichloroethylene and tetrachloroethylene: long-term exposure. *Acta Pharmacol Toxicol (Kbh)*, **22**, 379-385.
- Kyrklund T., Kjellstrand P. and Haglid K.G.** (1988) - Effects of exposure to Freon11, 1,1,1-trichloroethane or perchloroethylene on the lipid and fatty-acid composition of rat cerebral cortex. *Scand J Work Environ Health*, **14**, 91-94.
- Kyrklund T., Kjellstrand P. and Haglid K.G.** (1990) - Long-term exposure of rats to perchloroethylene, with and without a post-exposure solvent-free recovery period: effects on brain lipids. *Toxicol Lett*, **52**, 279-285.
- Kyyronen P., Taskinen H., Lindbohm M.L., Hemminki K. and Heinonen O.P.** (1989) - Spontaneous abortions and congenital malformations among women exposed to tetrachloroethylene in dry cleaning. *J Epidemiol Community Health*, **43**, 4, 346-351.
- Lagakos S.W., Wessen B.J. and Zellen M.** (1986) - An analysis of contaminated well water and health effects in Woburn, Massachusetts. *J Am Stat Assoc*, **81**, 583-596.

- Lash L.H., Qian W., Putt D.A., Jacobs K., Elfarrar A.A., Krause R.J. and Parker J.C.** (1998) - Glutathione conjugation of trichloroethylene in rats and mice: sex-, species-, and tissue-dependent differences. *Drug metabolism and disposition*, **26**, 1, 12-19.
- Lash L.H. and Parker J.C.** (2001) - Hepatic and renal toxicities associated with perchloroethylene. *Pharmacol Rev*, **53**, 177-208.
- Lash L.H., Qian W., Putt D.A., Hueni S.E., Elfarrar A.A., Krause R.J. and Parker J.C.** (2001) - Renal and hepatic toxicity of trichloroethylene and its glutathione-derived metabolites in rats and mice: sex-, species-, and tissue-dependent differences. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **297**, 1, 155-164.
- Lauwerys R., Herbrand J. and Bucket J.P.** (1983) - Health surveillance of workers exposed to tetrachloroethylene in dry-cleaning shops. *Int Arch Occup Environ Health*, **52**, 69-77.
- Le Cornet C., Fervers B., Pukkala E., Tynes T., Feychting M., Hansen J., Togawa K., Nordby K.-C., Dalton S.O. and Uuksulainen S.** (2017) - Parental Occupational Exposure to Organic Solvents and Testicular Germ Cell Tumors in their Offspring: NORD-TEST Study. *Environmental health perspectives*, **125**, 6.
- Lemburg P., Sprock I. and Bretschneider A.** (1971) - A new concept of therapy in accidental intoxications with halogenated hydrocarbons. *Vet Hum Toxicol*, **21**, 37-40.
- Levine B., Fierro M.F., Goza S.W. and Valentur J.C.** (1981) - A tetrachloroethylene fatality. *J Forensic Sci*, **26**, 206-209.
- Lide D.R.** (1998) - Handbook of Chemistry and Physics. New York, CRC Press. 78th.
- Lindbohm M.L., Taskinen H., Sallmen M. and Hemminki K.** (1990) - Spontaneous abortions among women exposed to organic solvents. *Am J Ind Med*, **17**, 4, 449-463.
- Lipworth L., Sonderman J.S., Mumma M.T., Tarone R.E., Marano D.E., Boice Jr J.D. and McLaughlin J.K.** (2011) - Cancer mortality among aircraft manufacturing workers: an extended follow-up. *Journal of occupational and environmental medicine*, **53**, 9, 992-1007.
- Lukaszewski T.** (1979) - Acute tetrachloroethylene fatality. *Clin Toxicol*, **15**, 411-415.
- Lyman W.L., Reehl W.F. and Rosenblatt D.H.** (1981) - Handbook of Chemical Property Estimation Methods - Environmental Behavior of Organic Compounds. Washington, American Chemical Society, vol 15.17-15.33.
- Lynge E. and Thygesen L.** (1990) - Primary liver cancer among women in laundry and dry-cleaning work in Denmark. *Scand J Work Environ Health*, **16**, 108-112.
- Lynge E., Andersen A., Rylander L., Tinnerberg H., Lindbohm M.-L., Pukkala E., Romundstad P., Jensen P., Clausen L.B. and Johansen K.** (2006) - Cancer in persons working in dry cleaning in the Nordic countries. *Environmental Health Perspectives*, **114**, 2, 213.
- Ma J., Lessner L., Schreiber J. and Carpenter D.O.** (2009) - Association between Residential Proximity to PERC Dry Cleaning Establishments and Kidney Cancer in New York City. *J Environ Public Health*, **2009**, 183920.
- Mandel J.S., McLaughlin J.K., Schlehofer B., Mellemgaard A., Helmert U., Lindblad P., McCredie M. and Adami H.O.** (1995) - International renal-cell cancer study. IV. Occupation. *Int J Cancer*, **61**, 5, 601-605.
- Mattsson J.L., Albee R.R., Yano B.L., Bradley G. and Spencer P.J.** (1998) - Neurotoxicologic examination of rats exposed to 1,1,2,2-tetrachloroethylene (perchloroethylene) vapor for 13 weeks. *Neurotoxicol Teratol*, **20**, 1, 83-98.
- McConnell G., Ferguson D.M. and Pearson C.R.** (1975) - Chlorinated hydrocarbons and the environment. *Endeavour*, **34**, 121, 13-18.
- McCredie M. and Stewart J.H.** (1993) - Risk factors for kidney cancer in New South Wales. IV. Occupation. *Br J Int Med*, **50**, 349-354.
- McDonald A., McDonald J.C., Armstrong B., Cherry N., Delorme C., D-Nolin A. and Robert D.** (1987) - Occupation and pregnancy outcome. *Occupational and Environmental Medicine*, **44**, 8, 521-526.
- McDonald A.D., Armstrong B., Cherry N.M., Delorme C., Diodati-Nolin A., McDonald J.C. and Robert D.** (1986) - Spontaneous abortion and occupation. *Journal of occupational medicine.: official publication of the Industrial Medical Association*, **28**, 12, 1232-1238.
- Mennear J., Maronport R. and Boorman G.** (1986) - Toxicologic and carcinogenic effects of inhaled tetrachloroethylene in rats and mice. *Dev Toxicol Environ Sci*, **12**, 201-210.

- Merck** (1989) - The Merck Index An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. Rahway, N.J., USA, Merck and Co., Inc. 11th, p 1571 n° 9332.
- Metz V., Graben N. and Bock K.D.** (1982) - Symptoms and differential therapy of tetra-(=per)-chloroethylene poisoning by ingestion or inhalation. *Med Welt*, **33**, 892-894.
- Meyer H.J.** (1973) - Bronchopulmonary changes induced by trichloroethylene and other halogenated hydrocarbons. *Bronches*, **23**, 113-124.
- Miligi L., Seniori Costantini A., Crosignani P., Fontana A., Masala G., Nanni O., Ramazzotti V., Rodella S., Stagnaro E., Tumino R., Viganò C., Vindigni C. and Vineis P.** (1999) - Occupational, environmental, and life-style factors associated with the risk of hematolymphopoietic malignancies in women. *Am J Ind Med*, **36**, 1, 60-69.
- Monster A.C. and Houtkooper J.M.** (1979) - Estimation of individual uptake of trichloroethylene, 1,1,1-trichloroethane and tetrachloroethylene from biological parameters. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, **42**, 319-323.
- Monster A.C., Boersma G. and Steenweg H.** (1979) - Kinetics of tetrachloroethylene in volunteers; influence of exposure concentration and work load. *Int Arch Occup Environ Health*, **42**, 3-4, 303-309.
- Monster A.C., Regouin-Peeters W., van Schijndel A. and van der Tuin J.** (1983) - Biological monitoring of occupational exposure to tetrachloroethylene. *Scand J Work Environ Health*, **42**, 273-281.
- Morgan B.** (1969) - Dangers of perchloroethylene. *BrJ Med*, **2**, 513.
- Mutti A., Alinovi R., Bergamaschi E., Biagini C., Cavazzini S., Franchini I., Lauwerys R.R., Bernard A.M., Roels H. and Gelpi E.** (1992) - Nephropathies and exposure to perchloroethylene in dry-cleaners. *Lancet*, **340**, (8813), 189-193.
- Nagano K., Nishizawa T., Yamamoto S. and Matsushima T.** (1998) Inhalation carcinogenesis studies of six halogenated hydrocarbons in rats and mice. In: *Advances in the prevention of occupational respiratory diseases - 9th international conference on occupational respiratory diseases*, Kyoto, 13-16 october, 1997, K. Chiyotani, Y. Hosada and Y. Aizawa Eds.
- Nakatsuka H., Watanabe T., Takeuchi Y., Hisanaga N., Shibata E., Suzuki H., Huang M.Y., Chen Z., Qu S. and Ikeda M.** (1992) - Absence of blue-yellow color vision loss among workers exposed to toluene or tetrachloroethylene, mostly at levels below occupational exposure limits. *Int Arch Occup Environ Health*, **64**, 2, 113-117.
- Narotsky M.G. and Kavlock R.J.** (1995) - A multidisciplinary approach to toxicological screening: II. Developmental toxicity. *J Toxicol Environ Health*, **45**, 2, 145-171.
- NCI** (1977) - Bioassay of tetrachloroethylene for possible carcinogenicity. National Cancer Institute. U.S. Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service. 77-813.
- Neely W.B., Branson D.R. and Blau G.E.** (1974) - Partition coefficient to measure bioconcentration potential of organic chemicals in fish. *Environ Sci Technol*, **8**, 13, 1113-1115.
- NRC** (2010) - Review of the environmental protection agency's draft IRIS assessment of tetrachloroethylene. Washington, D.C., The National Academies Press.
- NTP** (1986) - Toxicology and carcinogenesis studies of tetrachloroethylene (perchloroethylene) (CAS N° 127-18-4) in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). National Toxicology Program. Research Triangle Park. technical report n°311.
- NYSDOH** (2010) - Tetrachloroethylene (perc) exposure and visual contrast sensitivity (VCS) test performance in adults and children residing in buildings with or without a dry cleaner. Troy, N.Y., New York State Department of Health.
- Odum J., Green T., Foster J.R. and Hext P.M.** (1988) - The role of trichloroacetic acid and peroxisome proliferation in the differences in carcinogenicity of perchloroethylene in the mouse and rat. *Toxicol Appl Pharmacol*, **92**, 1, 103-112.
- OEHHA** (1991) - Last Chronic REL Revision. Office of Environmental Health Hazard Assessment. <https://oehha.ca.gov/chemicals/tetrachloroethylene>.
- OEHHA** (1999) - Last Acute REL Revision. Office of Environmental Health Hazard Assessment. <https://oehha.ca.gov/chemicals/tetrachloroethylene>.
- OEHHA** (2001) - TETRACHLOROETHYLENE in Drinking Water. California Public Health Goal (PHG). Office of Environmental Health Hazard Assessment. https://oehha.ca.gov/media/downloads/water/chemicals/phg/pceaug2001_0.pdf.
- OEHHA** (2005) - Air Toxics Hot Spots Program Risk Assessment Guidelines Part II: Technical Support Document for Describing Available Cancer Potency Factors. Office of Environmental Health Hazard

Assessment. <https://oehha.ca.gov/air/cnr/adopted-air-toxics-hot-spots-program-risk-assessment-guidelines-part-ii-2005>.

OEHHA (2015) - Notice of Adoption of Air Toxics Hot Spots Program Guidance Manual for the Preparation of Health Risk Assessments 2015. Office of Environmental Health Hazard Assessment. <https://oehha.ca.gov/air/cnr/notice-adoption-air-toxics-hot-spots-program-guidance-manual-preparation-health-risk-0>.

OEHHA (2016) - Notice of Adoption of Inhalation Cancer Unit Risk Factor for Perchloroethylene Office of Environmental Health Hazard Assessment. <https://oehha.ca.gov/air/cnr/notice-adoption-inhalation-cancer-unit-risk-factor-perchloroethylene>.

Ogata M., Takatsuka Y. and Tomokuni K. (1968) - ATP and lipid contents in the liver of mice after inhalation of chlorinated hydrocarbons. *Ind Health*, **6**, 116-119.

Olsen J., Hemminki K., Ahlborg G., Bjerkedal T., Kyyronen P., Taskinen H., Lindbohm M.L., Heinonen O.P., Brandt L., Kolstad H. and et al. (1990) - Low birthweight, congenital malformations, and spontaneous abortions among dry-cleaning workers in Scandinavia. *Scand J Work Environ Health*, **16**, 3, 163-168.

OMS (2000) - Air Quality Guidelines for Europe. http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0019/123067/AQG2ndEd_5_13Tetrachloroethylene.pdf?ua=1.

OMS (2022) - Guidelines for drinking-water quality, 4th edition, incorporating the 1st and 2nd addenda (chapters). http://www.who.int/water_sanitation_health/publications/gdwq4-with-add1-chapters/en/.

OMS CICAD (2006) - Concise International Chemical Assessment Document 68 : Tetrachloroethene. World Health Organisation, Concise International Chemical Assessment (CICAD). Geneva. <http://www.inchem.org/documents/cicads/cicads/cicad68.htm>

OMS IPCS (1996) - Tetrachloroethylene. World Health Organisation, International Programme on Chemical Safety. <http://www.inchem.org/fullist.htm>.

Pahler A., Bimer G., Parker J. and Dekant W. (1998) - Generation of antibodies to di- and trichloroacetylated proteins and immunolochemical detection of protein adducts in rats treated with perchloroethylene. *Chemical Research in Toxicology*, **11**, 995-1004.

Palecek I. (1970) - So called chemical asthma. *Arch Hig Rada*, **21**, 161-166.

Paulu C., Aschengrau A. and Ozonoff D. (1999) - Tetrachloroethylene-contaminated drinking water in Massachusetts and the risk of colon-rectum, lung, and other cancers. *Environmental health perspectives*, **107**, 4, 265.

Pearson C.R. and McConnell G. (1975) - Chlorinated C1 and C2 hydrocarbons in the marine environment. *Proc R Soc London*, series **B189**, 305-332.

Pegg D.G., Zempel J.A., Braun W.H. and Watanabe P.G. (1979) - Disposition of tetrachloro ¹⁴C ethylene following oral and inhalation exposure in rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, **51**, 3, 465-474.

Perrin M.C., Opler M.G., Harlap S., Harkavy-Friedman J., Kleinhaus K., Nahon D., Fennig S., Susser E.S. and Malaspina D. (2007) - Tetrachloroethylene exposure and risk of schizophrenia: offspring of dry cleaners in a population birth cohort, preliminary findings. *Schizophrenia research*, **90**, 1-3, 251-254.

Pesch B., Haerting J., Ranft U., Klimpel A., Oelschlagel B. and Schill W. (2000a) - Occupational risk factors for renal cell carcinoma: agent-specific results from a case-control study in Germany. MURC Study Group. Multicenter urothelial and renal cancer study. *Int J Epidemiol*, **29**, 6, 1014-1024.

Pesch B., Haerting J., Ranft U., Klimpel A., Oelschlagel B. and Schill W. (2000b) - Occupational risk factors for urothelial carcinoma: agent-specific results from a case-control study in Germany. MURC Study Group. Multicenter Urothelial and Renal Cancer. *Int J Epidemiol*, **29**, 2, 238-247.

Piétin C., Villa A., Nicolas A., Goupil G., Gros-Daillon S., Brasseur A., Legout C. and Garnier R. (2014) - Exposition environnementale au perchloroéthylène par des établissements de nettoyage à sec : prise en charge médicale des personnes exposées, en Île-de-France. *Toxicologie Analytique et Clinique*, **26**, 4, 228-229.

Poet T.S., Weitz K.K., Gies R.A., Edwards J.A., Thrall K.D., Corley R.A., Tanojo H., Hui X., Maibach H.I. and Wester R.C. (2002) - PBPK modeling of the percutaneous absorption of perchloroethylene from a soil matrix in rats and humans. *Toxicol Sci*, **67**, 1, 17-31.

Popp W., Muller G., Baltus-Schmitz B., Wehner B., Vahrenholz C., Schmieding W., Bennighoff M. and Norpoth K. (1992) - Concentrations of tetrachloroethylene in blood and trichloroacetic acid in urine

in workers and neighbours of dry-cleaning shops. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, **63**, 393-395.

Pozzani U.C., Weil C.S. and Carpenter C.P. (1959) - The toxicological basis of threshold limit values 5. The experimental inhalation of vapour mixtures by rats, with notes upon the relationship between single dose inhalation and single oral data. *Am Ind Hyg Assoc*, **20**, 364-369.

Rabbini G.H., Gilman R.H., Kabir I. and Mondel G. (1985) - The treatment of fasciolopsis buski infection in children a comparison of thiabendazole, mebendazole, levamisole, pyrantel pamoete, hexylresorcinol and tetrachloroethylene. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg*, **79**, 513-515.

Radican L., Blair A., Stewart P. and Wartenberg D. (2008) - Mortality of aircraft maintenance workers exposed to trichloroethylene and other hydrocarbons and chemicals: extended follow up. *Journal of occupational and environmental medicine/American College of Occupational and Environmental Medicine*, **50**, 11, 1306.

Richter J.E., Peterson S.F. and Kleiner C.F. (1983) - Acute and chronic toxicity of some chlorinated benzenes chlorinated ethanes and tetrachloroethylene to *Daphnia magna*. *Arch Environ Contam Toxicol*, **12**, 6, 679-684.

Riihimaki V. and Pfaffl P. (1978) - Percutaneous absorption of solvent vapors in man. *Scand J Work Environ Health*, **4**, 1, 73-85.

Roda C., Kousignian I., Ramond A. and Momas I. (2013) - Indoor tetrachloroethylene levels and determinants in Paris dwellings. *Environmental Research*, **120**, 1-6.

Römbke J. and Knacker T. (1989) - Aquatic toxicity test for *enchytraeids*. *Hydrobiologia*, **180**, 235-242.

Rosengren L.E., Kjellstrand P. and Haglid K.G. (1986) - Tetrachloroethylene: levels of DNA and S-100 in the grebil CNS after chronic exposure. *Neurobehav Toxicol Teratol*, **8**, 201-206.

Rowe V.K., McCollister D.D., Spencer and al. e. (1952) - Vapour toxicity of tetrachloroethylene for laboratory animals and human subjects. *Am Med Assoc Arch Ind Health*, **5**, 566-579.

Ruder A.M., Ward E.M. and Brown D.P. (2001) - Mortality in dry-cleaning workers: an update. *Am J Ind Med*, **39**, 121-132.

Saland G. (1967) - Accidental exposure to perchloethylene. *NY State J Med*, **67**, 2359-2361.

Sallmen M., Lindbohm M.L., Kyyronen P., Nykyri E., Anttila A., Taskinen H. and Hemminki K. (1995) - Reduced fertility among women exposed to organic solvents. *Am J Ind Med*, **27**, 5, 699-713.

Sandground J.H. (1941) - Coma following medication with tetrachloroethylene. *J Am Med Assoc*, **117**, 440-441.

Santé Canada (2021) - L'évaluation des risques pour les sites contaminés fédéraux au Canada : Valeurs toxicologiques de référence (VTR), version 3.0.

Santé Canada (2015) - Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada : document technique – le tétrachloroéthylène. https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/publications/vie-saine/recommandations-pour-qualite-eau-potable-canada-document-technique-tetrachloroethylene.html?_ga=2.76368029.92819291.1532687675-1517874123.1512647656.

Savolainen H., Pfaffli P., Tengen M. and Vainio H. (1977) - Biochemical and behavioural effects of inhalation exposure to tetrachlorethylene and dichlormethane. *J Neuropathol Exp Neurol*, **36**, 6, 941-949.

Schlehofer B., Heuer C., Blettner M., Niehoff D. and Wahrendorf J. (1995) - Occupation, smoking and demographic factors, and renal cell carcinoma in Germany. *Int J Epidemiol*, **24**, 1, 51-57.

Schoenberg J.B., Stemhagen A., Mogielnicki A.P., Altman R., Abe T. and Mason T.J. (1984) - Case-control study of bladder cancer in New Jersey. I. Occupational exposures in white males. *Journal of the National Cancer Institute*, **72**, 5, 973-981.

Schreiber J.S. (1992) - An assessment of tetrachloroethylene in human breast milk. *J Exp Anal Environ Epidemiol*, **2**, (Suppl 2), 15-26.

Schreiber J.S. (1993) - Predicted infant exposure to tetrachloroethylene in human breast milk. *Risk Anal*, **13**, 515-524.

Schreiber J.S., Hudnell H.K., Geller A.M., House D.E., Aldous K.M., Force M.S., Langguth K., Prohonic E.J. and Parker J.C. (2002) - Apartment residents' and day care workers' exposures to tetrachloroethylene and deficits in visual contrast sensitivity. *Environ Health Perspect*, **110**, 7, 655-664.

Schumann A.M., Quast J.F. and Watanabe P.G. (1980) - The pharmacokinetics and macromolecular interactions of perchloroethylene in mice and rats as related to oncogenicity. *Toxicol Appl Pharmacol*, **55**, 207-219.

- Seeber A.** (1989) - Neurobehavioral toxicity of long-term exposure to tetrachloroethylene. *Neurotoxicol Teratol*, **11**, 579-583.
- Seiji K., Jin C., Watanabe T., Nakatsuka H. and Ikeda M.** (1990) - Sister chromatid exchanges in peripheral lymphocytes of workers exposed to benzene, trichloroethylene, or tetrachloroethylene, with reference to smoking habits. *International archives of occupational and environmental health*, **62**, 2, 171-176.
- Selden A.I. and Ahlborg G., Jr.** (2011) - Cancer morbidity in Swedish dry-cleaners and laundry workers: historically prospective cohort study. *Int Arch Occup Environ Health*, **84**, 4, 435-443.
- Shubat P.J., Poirier S.H., Knuth M.L. and Brooke L.T.** (1982) - Acute toxicity of tetrachloroethylene and trichloroethylene with dimethylformamide to Rainbow trout (*Salmo gairdneri*). *Bull Environ Contam Toxicol*, **28**, 1, 7-10.
- Siemiatycki J., Dewar R., Nadon L. and Gérin M.** (1994) - Occupational risk factors for bladder cancer: results from a case-control study in Montreal, Quebec, Canada. *American journal of epidemiology*, **140**, 12, 1061-1080.
- Skender L., Karacic V., Bosner B. and Prpic-Majic D.** (1993) - Assessment of exposure to trichloroethylene and tetrachloroethylene in the population of Zagreb, Croatia. *Int Arch Occup Environ Health*, **65**, 1 Suppl, S163-165.
- Skender L.J., Karacic V. and Prpic-Majic D.** (1991) - A comparative study of human levels of trichloroethylene and tetrachloroethylene after occupational exposure. *Arch Environ Health*, **46**, 174-178.
- Smith A.D., Bharath A., Mallard C., Orr D., Smith K., Sutton J.A., Vukmanich J., McCarty L.S. and Ozburn G.W.** (1991) - The acute and chronic toxicity of ten chlorinated organic compounds to the american flagfish (*Jordanella floridae*). *Arch Environ Contam Toxicol*, **20**, 94-102.
- Solet D. and Robins T.** (1991) - Renal function in dry cleaning workers exposed to perchloroethylene. *Am J Ind Med*, **20**, 5, 601-614.
- Spinatonda G., Colombo R., Capodaglio E.M., Imbriani M., Pasetti C., Minuco G. and Pinelli P.** (1997) - [Processes of speech production: Application in a group of subjects chronically exposed to organic solvents (II)]. *G Ital Med Lav Ergon*, **19**, 3, 85-88.
- Steineck G., Plato N., Gerhardsson M., Norell S.E. and Hogstedt C.** (1990) - Increased risk of urothelial cancer in Stockholm during 1985-87 after exposure to benzene and exhausts. *International journal of cancer*, **45**, 6, 1012-1017.
- Stewart R.D. and Dodd H.C.** (1964) - Absorption of carbon tetrachloride, trichloroethylene, tetrachloroethylene, methylene chloride, and 1,1,1-trichloroethane through the human skin. *Am Ind Hyg Assoc*, **25**, 439-446.
- Stewart R.D.** (1969) - Acute tetrachloroethylene intoxication. *J Am Med Assoc*, **208**, 1490-1492.
- Stewart R.D., Hake C.L. and Forster H.V.** (1981) - Tetrachloroethylene development of a biologic standard for the industrial worker by breath analysis. US DHEW/NIOSH. Pb 82-152166.
- STF** (1991) - Database (Soil Transport and Fate Database and Model Management System), Environmental Systems and Technologies. CD.
- Storm J.E., Mazor K.A., Aldous K.M., Blount B.C., Brodie S.E. and Serle J.B.** (2011) - Visual Contrast Sensitivity in Children Exposed to Tetrachloroethylene. *Archives of Environmental & Occupational Health*, **66**, 3, 166-177.
- Swanson G.M. and Burns P.B.** (1995) - Cancer incidence among women in the workplace: a study of the association between occupation and industry and 11 cancer sites. *Journal of occupational and environmental medicine*, **37**, 3, 282-287.
- Sweeney L.M., Kirman C.R., Gargas M.L. and Dugard P.H.** (2009) - Contribution of trichloroacetic acid to liver tumors observed in perchloroethylene (perc)-exposed mice. *Toxicology*, **260**, 1-3, 77-83.
- Szakmary E., Ungvary G. and Tatrai E.** (1997) - The offspring-damaging effect of tetrachloroethylene in rats, mice, and rabbits. *Central Eur J Occup Environ Med*, **3**, 1, 31-39.
- Tepe S.J., Dorfmueller M.A., York R.G. and Manson J.M.** (1980) - Teratogenic evaluation of perchloroethylene in rats. Dept of Environmental Health, University of Cincinnati. Cincinnati, Ohio.
- Tinston D.J.** (1995) - Perchloroethylene: multigeneration inhalation study in the rat. Sponsored by Halogenated Solvents Industry Alliance HSIA/90/0002. CTL/P/4097.
- Toraason M., Butler M.A., Ruder A., Forrester C., Taylor L., Ashley D.L., Mathias P., Marlow K.L., Cheever K.L. and Krieg E.** (2003) - Effect of perchloroethylene, smoking, and race on oxidative DNA

damage in female dry cleaners. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, **539**, 1, 9-18.

Travier N., Gridley G., De Roos A.J. and al e. (2002a) - Cancer incidence of dry cleaning laundry, and ironing workers in Sweden. *Scan J Work Environ Health*, **28**, 341-348.

Travier N., Gridley G., De Roos A.J., Plato N., Moradi T. and Boffetta P. (2002b) - Cancer incidence of dry cleaning, laundry and ironing workers in Sweden. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, **28**, 5, 341-348.

Trevisan A., Macca I., Rui F. and al e. (2000) - Kidney and liver biomarkers in female dry-cleaning workers exposed to perchloroethylene. *Biomarkers*, **5**, 399-409.

Tsuruta H. (1975) - Percutaneous absorption of organic solvents. 1) Comparative study of *in vivo* percutaneous absorption of chlorinated solvents in mice. *Ind Health*, **13**, 227-236.

Tucker J.D., Sorensen K.J., Ruder A.M., McKernan L.T., Forrester C.L. and Butler M.A. (2011) - Cytogenetic analysis of an exposed-referent study: perchloroethylene-exposed dry cleaners compared to unexposed laundry workers. *Environmental Health*, **10**, 1, 16.

Ullmann (1986) - Tetrachloroethylene, VCH. 5th, vol A3.

US EPA (1980) - Ambient water quality criteria for tetrachloroethylene. U.S. Environmental Protection Agency. 440/5-80-073, NTIS PB81-117830. <http://www.epa.gov/epahome/search.html>

US EPA (1992) - Dermal exposure assessment: principles and applications. U.S. Environmental Protection Agency. EPA/600/8-91/011B. <http://www.epa.gov/epahome/search.html>

US EPA (1996) - Soil Screening Guidance: technical background document. U.S. Environmental Protection Agency. Washington. 9355.4-17A. <http://www.epa.gov/epahome/search.html#1-168>

US EPA (2012) - Toxicological Review of Tetrachloroethylene (Perchloroethylene) (CAS No. 127-18-4). In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS). EPA/635/R-08/011F. U.S. Environmental Protection Agency. Washington, DC. http://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/toxreviews/0106tr.pdf

Van Beek L. (1990) - Investigation of a possibility to reduce the use of rabbits in skin irritation tests; experiments with dichloromethane, trichloroethylene, tetrachloroethylene and 1,1,1-trichloroethane. TNO-CIVO Institutes. V 89-265.

Van Duuren B.L., Goldschmidt B.M., Loewengart G., Smith A.C., Melchionne S., Seldman I. and Roth D. (1979) - Carcinogenicity of halogenated olefinic and aliphatic hydrocarbons in mice. *J Natl Cancer Inst*, **63**, 6, 1433-1439.

Van Duuren B.I., Kline S.A., Melchionne S. and Seidman I. (1983) - Chemical structure and carcinogenicity relationships of some chloroalkene oxides and their parent olefins. *Cancer Res*, **43**, 1, 159-162.

Vartiainen T., Pukkala E., Rienoja T., Strandman T. and Kaksonen K. (1993) - Population exposure to tri- and tetrachloroethylene and cancer risk : two cases of drinking water pollution. *Chemosphere*, **27**, 1171-1181.

Veerkamp W. and ten Berge W. (1994) - The Concepts of HESP. Reference Manual. Human Exposure to Soil Pollutants. The Hague, Shell International Petroleum Maatschappij. 2.10a.

Verplanke A.J., Leummens M.H. and Herber R.F. (1999) - Occupational exposure to tetrachloroethylene and its effects on the kidneys. *J Occup Environ Med*, **41**, 11-16.

Verschuere K. (1996) - Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals. New York, Van Nostrand Reinhold Co. Carcinogenicity studies on halogenated hydrocarbons. *Environ Health Perspect*, **21**, 7-16.

Vlaanderen J., Straif K., Ruder A., Blair A., Hansen J., Lynge E., Charbotel B., Loomis D., Kauppinen T. and Kyyronen P. (2014) - Tetrachloroethylene exposure and bladder cancer risk: a meta-analysis of dry-cleaning-worker studies. *Environmental health perspectives*, **122**, 7, 661.

Volkel W., Friedewald M., lederer E., Pahler A. and Dekant W. (1998) - Biotransformation of perchloroethylene: dose dependent excretion of trichloroacetic acid, dichloroacetic acid and N-(acetyl-S-(trichlorovinyl)-L-cysteine in rats and humans after inhalation. *Toxicol Appl Pharmacol*, **153**, 20-27.

Vonk K.W., Adema D.M.M. and Barug D. (1986) Comparison of the effects of several chemicals on microorganisms, higher plants and earthworms. In: *Contaminated soil, 1st international conference*, Dordrecht, Netherlands, Eds.

- Vries T., Tonkelaar E.M., Leeuwen F.X.R. and Danse C.H.C.J.** (1982) - Onderzoek naar de subacute toxiciteit van perchloorethyleen. National Institute of Public Health. Bilthoven, NL. RIV-report 618105001.
- Vyskocil A., Emminger S., Tejral J., Fiala Z., Ettlerova E. and Cermanova A.** (1990) - Study on kidney function in female workers exposed to perchlorethylene. *Hum Exp Toxicol*, **9**, 6, 377-380.
- Wakeham S.G., Davis A.C. and Karas J.L.** (1983) - Mesocosm experiments to determine the fate and persistence of volatile organic compounds in coastal seawater. *Environ Sci Technol*, **17**, 10, 611-617.
- Walbridge C.T., Fiandt J.T., Phipps G.L. and G.W. H.** (1983) - Acute toxicity of ten chlorinated aliphatic hydrocarbons to the fathead minnow (*Pimephales promelas*). *Arch Environ Contam Toxicol*, **12**, 661-666.
- Wang J.-L., Chen W.-L., Tsai S.-Y., Sung P.-Y. and Huang R.-N.** (2001) - An in vitro model for evaluation of vaporous toxicity of trichloroethylene and tetrachloroethylene to CHO-K1 cells. *Chemico-biological interactions*, **137**, 2, 139-154.
- Wang X., Harada S., Watanabe M., Koshikawa H., Sato K. and Kimura T.** (1996) - Determination of bioconcentration potential of tetrachloroethylene in marine algae by ¹³C. *Chemosphere*, **33**, 5.
- Weisburger E.K.** (1977) - Carcinogenicity studies on halogenated hydrocarbons. *Environ Health Perspect*, **21**, 7-16.
- Whitey R.J. and Hall J.W.** (1975) - The joint toxic action of perchloroethylene with benzene or toluene in rats. *Toxicology*, **4**, 5-15.
- Windham G.C., Shusterman D., Swan S.H., Fenster L. and Eskenazi B.** (1991) - Exposure to organic solvents and adverse pregnancy outcome. *Am J Ind Med*, **20**, 2, 241-259.
- Wolf M.A.** (1956) - Results of skin absorption studies on carbon tetrachloride, ethylene dichloride, tetrachloroethylene, trichloroethylene and chlorothene. Dow Chemical Company. Midland, MI.
- Wright W.H., Bozicevik J. and Gordon L.S.** (1937) - Studies on oxyuriasis. V. Therapy with single doses of tetrachloroethylene. *J Am Med Assoc*, **109**, 570-573.
- Yllner S.** (1961) - Urinary metabolites of ¹⁴C-tetrachloroethylene in mice. *Nature*, **191**, 820.
- Yoshioka Y., Ose Y. and Sato T.** (1986) - Correlation of the five test methods to assess chemical toxicity and relation to physical properties. *Ecotoxicol Environ Saf*, **12**, 1, 15-21.
- Zielhuis G.A., Gijsen R. and van der Gulden J.W.** (1989) - Menstrual disorders among dry-cleaning workers. *Scand J Work Environ Health*, **15**, 3, 238.
- Ziglio G., Beltramelli G., Pregliasco F. and Ferrari G.** (1985) - Metabolites of chlorinated solvents in blood and urine of subjects exposed at environmental level. *Sc Total Environ*, **47**, 473-477.

