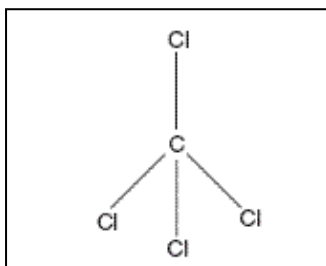


**Groupe d'Experts Toxicologues du Ministère de l'Écologie, de l'Énergie, du Développement Durable et de l'Aménagement du Territoire.**

## **Seuils de Toxicité aiguë**

### **Tétrachlorure de carbone**

**CAS : 56-23-5**



Document préparé par

Violaine Gayon  
Interne en pharmacie

15/04/2008

## TABLE DES MATIERES

<b>1. RESUME.....</b>	<b>4</b>
<b>2. INTRODUCTION .....</b>	<b>7</b>
<b>3. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES .....</b>	<b>9</b>
<b>4. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'HOMME .....</b>	<b>11</b>
4.1 Données épidémiocliniques .....	11
4.2 Données expérimentales chez les Volontaires Sains.....	12
<b>5. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL .....</b>	<b>13</b>
5.1 Etude des effets létaux.....	13
5.1.1 Chez les Rongeurs : Rat, Souris et Cobayes .....	14
5.1.2 Chez le Lapin.....	19
5.1.3 Chez le chien.....	19
5.1.4 Chez les primates non humains .....	19
5.2 Etude des effets non létaux.....	19
5.2.1 Chez les Rongeurs : Rat, Souris et Cobayes .....	19
5.2.2 Chez le Lapin.....	24
5.2.3 Chez le Chien .....	24
5.2.4 Chez le Chat.....	24
5.2.5 Chez les Primates non humains .....	25
<b>6. ANALYSE DES DONNEES DE TOXICITE .....</b>	<b>26</b>
6.1 Analyse des données de mortalité .....	26
6.1.1 Etudes qualitatives.....	26
6.1.2 Analyse quantitative.....	26
6.2 Analyse des effets non létaux .....	27
6.2.1 Synthèse des effets non létaux chez l'homme.....	27
6.2.2 Synthèse des effets non létaux chez l'animal .....	28
<b>7. REVUE DES RESULTATS.....</b>	<b>29</b>
7.1 Extrapolation des données expérimentales de l'animal à l'homme .....	29
7.2 Seuils d'effets létaux chez l'homme.....	29
7.3 Seuils des effets irréversibles.....	31
7.4 Seuils des effets réversibles.....	31
7.5 Seuil de perception.....	32

<b>8. CONCLUSION.....</b>	<b>33</b>
<b>9. REFERENCES .....</b>	<b>35</b>
<b>10. LISTE DES ANNEXES .....</b>	<b>38</b>

## 1. RESUME

Dans le cadre de la prévention des risques liés à des émissions accidentelles dans l'atmosphère de substances chimiques dangereuses, les gestionnaires de risques souhaitent disposer de seuils de toxicité aiguë qui seront le plus souvent utilisés associés à des scénarios d'accidents pour des études de dangers et pour l'élaboration de plans d'urgence.

Les définitions de ces seuils de toxicité ont été actées le 20 août 2003, entre les représentants de l'Administration, de l'INERIS et de l'Industrie Chimique et sont reprises dans la méthodologie révisée de décembre 2007.

Dans ce contexte, le groupe d'experts du MEDAD propose des "**seuils des premiers effets létaux**" (SPEL), des "**seuils des effets létaux significatifs**" (SELS), des "**seuils des effets irréversibles**" (SEI) et des "**seuils des effets réversibles**" (SER) pour le tétrachlorure de carbone.

### ♦ Seuils d'effets létaux

TEMPS (min)	SPEL	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	73197	11619
10	28771	4567
20	21721	3448
30	18427	2925
60	13912	2208
120	10503	1667
240	7929	1259
480	5986	950

TEMPS (min)	SELS	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	90795	14412
10	35688	5665
20	26942	4277
30	22857	3628
60	17256	2739
120	13028	2068
240	9835	1561
480	7425	1179

$$Y = 3,175 \ln(\text{concentration}) + 1,287 \ln(\text{temps}) - 35,53$$

n = 2,466    IC95 [ 2,183 ; 2,793]

Y est une fonction de l'équation probit.

La concentration est exprimée en ppm et le temps en minutes.

◆ **Seuils d'effets irréversibles**

TEMPS (min)	SEI	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	8133	1291
10	3197	507
20	2413	383
30	2048	325
60	1546	245
120	1167	185
240	881	140
480	665	106

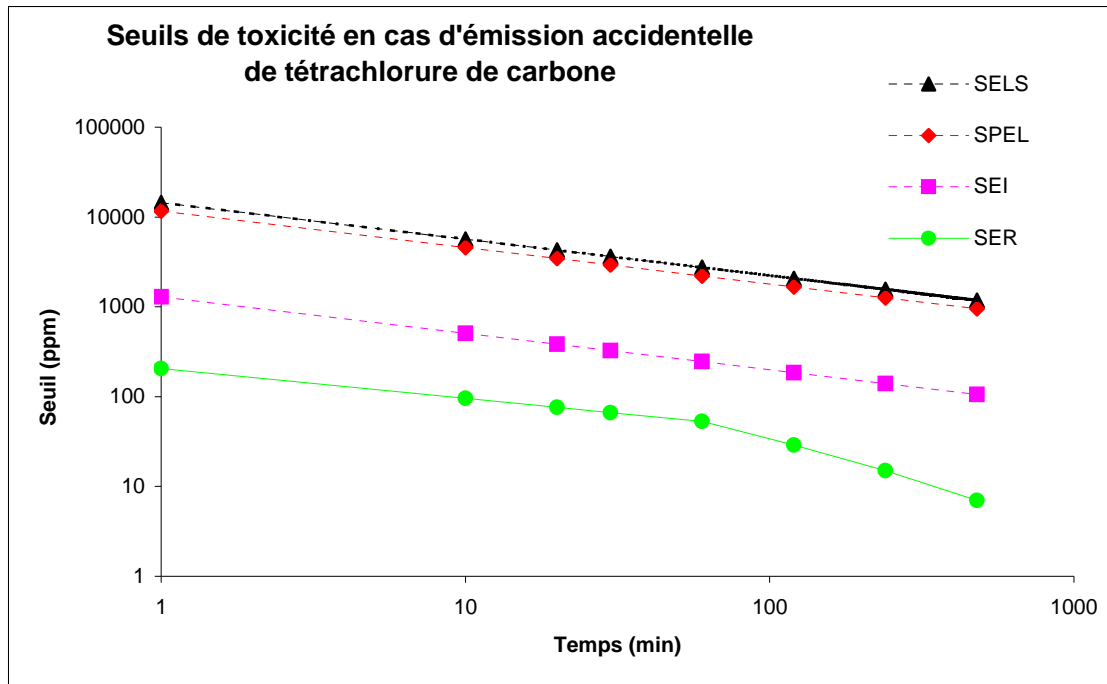
◆ **Seuils d'effets réversibles**

TEMPS (min)	SER	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	1298	206
10	603	96
20	478	76
30	418	66
60	332	53
120	184	29
240	92	15
480	46	7

◆ **Seuil de perception**

Les seuils de perception olfactive rapportés sont compris entre 10 ppm (INERIS, 2005) et 96 ppm (Amoore et col., 1983).

## Grphe récapitulatif des seuils de toxicité aiguë



## 2. INTRODUCTION

Dans le cadre de la prévention des risques liés à des émissions accidentelles dans l'atmosphère de substances chimiques dangereuses, les gestionnaires de risques souhaitent disposer de seuils de toxicité aiguë qui seront le plus souvent utilisés associés à des scénarios d'accidents pour des études de dangers et pour l'élaboration de plans d'urgence.

Les définitions des seuils de toxicité ont été actées le 20 août 2003, au sein du groupe d'experts toxicologiques composé de représentants et d'experts toxicologiques du Ministère de l'Ecologie, de l'Energie, du Développement Durable et de l'Aménagement du Territoire et du Ministère de la Santé, de la Jeunesse, des Sports et de la Vie associative, de l'INERIS, de l'INRS, de l'IRSN, de Centres Hospitalo-Universitaires et de l'Industrie et sont reprises dans la méthodologie révisée de décembre 2007.

Trois types d'effets toxiques ont été définis :

- ✓ les "*effets létaux*" qui correspondent à la survenue de décès,
- ✓ les "*effets irréversibles*" qui correspondent à la persistance dans le temps d'une atteinte lésionnelle ou fonctionnelle, directement consécutive à une exposition,
- ✓ les "*effets réversibles*" qui correspondent à un retour à l'état de santé antérieur à l'exposition.

Les couples concentration - durée d'exposition associés à ces effets permettent de déterminer les seuils de toxicité aiguë que sont les "**seuils des effets létaux significatifs**" (S.E.L.S), les "**seuils des premiers effets létaux**" (S.P.E.L), les "**seuils des effets irréversibles**" (S.E.I.), les "**seuils des effets réversibles**" (S.E.R.) et le "**seuil de perception**" (S.P.).

- ◆ le « **seuil des effets létaux significatifs** » (SELS) correspond à la concentration dans l'air, pour une durée d'exposition donnée, au dessus de laquelle on pourrait observer 5% de mortalité au sein de la population exposée,
- ◆ le « **seuil des premiers effets létaux** » (SPEL) correspond à la concentration dans l'air, pour une durée d'exposition donnée, au dessus de laquelle on pourrait observer 1% de mortalité au sein de la population exposée,
- ◆ le « **seuil des effets irréversibles** » (SEI) correspond à la concentration dans l'air, pour une durée d'exposition donnée, au dessus de laquelle des effets irréversibles pourrait apparaître au sein de la population exposée,
- ◆ le « **seuil des effets réversibles** » (SER) correspond à la concentration dans l'air, pour une durée d'exposition donnée, au dessus de laquelle la population exposée pourrait présenter des effets réversibles,
- ◆ le « **seuil de perception** » (SP) correspond à la concentration dans l'air entraînant la détection sensorielle, le plus souvent olfactive, de la substance chimique par la population exposée.
  - **NB** : *Au sein de la population exposée, les sujets « hypersensibles » ne sont pas considérés (par exemple, les insuffisants respiratoires).*

Les seuils sont élaborés par un groupe d'experts toxicologues en suivant la "Méthodologie de détermination des seuils des effets létaux, des effets irréversibles, des effets réversibles et de perception lors d'émission accidentelle d'une substance chimique dans l'atmosphère qui a été adoptée le 20 novembre 2003, révisé en décembre 2007 et consultable sur le site Internet de l'INERIS ([www.ineris.fr](http://www.ineris.fr)).

Les principales caractéristiques physico-chimiques du tétrachlorure de carbone sont rassemblées dans le tableau ci-dessous :

<b>Paramètre</b>	<b>Valeur/description</b>	<b>Référence</b>
Nom chimique	Tétrachlorure de carbone ou tétrachlorométhane	INRS, 1997
Numéro CAS	56-23-5	INRS, 1997
Numéro EINECS	200-262-8	INRS, 1997
Formule chimique	CCl <sub>4</sub>	INRS, 1997
Etat physique	liquide	INRS, 1997
Poids moléculaire	153,82 g.mol <sup>-1</sup>	INRS, 1997
Tension de vapeur	11,94 kPa (20°C) 28,12 kPa (40°C) 58,53 kPa (60°C)	INRS, 1997
Concentration de vapeur saturante	754 g/m <sup>3</sup> (120640 ppm) à 20°C et 1033 hPa 1662 g/m <sup>3</sup> (265920 ppm) à 40°C 3253 g/m <sup>3</sup> (520480 ppm) à 60°C	calculée
Solubilité	0,08 g/100 mL (20°C, eau)	FDS Arkema, 2007
Températures d'ébullition/ de fusion	76,8°C / -23°C	INRS, 1997
Facteurs de conversion à 20°C et 1013 hPa	1 ppm = 6,30 mg/m <sup>3</sup> 1 mg/m <sup>3</sup> = 0,16 ppm	ACGIH, 2006

Le tétrachlorométhane est un intermédiaire pour la fabrication de chlorofluorométhanés (INERIS, 2005), employés comme réfrigérants, fluides propulseurs, solvants. Il est également utilisé comme solvant pour le bitume, le caoutchouc chloré, les gommes etc.



### 3. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES

Il n'existe pas en France de valeur officielle publiée de seuils d'effets létaux et irréversibles.

Par ailleurs, aux **Etats-Unis**, l'**A.I.H.A.** (American Industrial Hygienist Association) publie des valeurs **E.R.P.G.** (Emergency Response Planning Guidelines) en cas d'émission de substances toxiques pour une exposition d'une heure.

L'A.I.H.A. définit trois seuils d'effets correspondant à trois niveaux : E.R.P.G.-1, E.R.P.G.-2, E.R.P.G.-3. Les définitions sont les suivantes :

- ERPG-1: Concentration maximale d'une substance dangereuse dans l'air sous laquelle presque tous les individus peuvent être exposés jusqu'à une heure sans qu'il y ait d'effets sur la santé autres que des effets mineurs et transitoires ou sans que ces individus perçoivent une odeur clairement définie.
- ERPG-2: Concentration maximale d'une substance dangereuse dans l'air sous laquelle presque tous les individus peuvent être exposés jusqu'à une heure sans qu'il y ait d'effets sérieux et irréversibles sur la santé ou sans qu'ils éprouvent des symptômes qui pourraient les empêcher de se protéger.
- ERPG-3: Concentration maximale d'une substance dangereuse dans l'air sous laquelle presque tous les individus peuvent être exposés jusqu'à une heure sans qu'il y ait d'effets sur leur santé susceptibles de menacer leur vie.

Ces valeurs seuils sont pour le tétrachlorure de carbone:

ERPG 1	20 ppm
ERPG 2	100 ppm
ERPG 3	750 ppm

Le comité **A.E.G.L.s** (Acute Exposure Guideline Levels) a publié les valeurs A.E.G.L.s du tétrachlorure de carbone (<http://www.epa.gov/oppt/aegl/pubs/results12.htm>). Ces valeurs ont le statut de "Interim" A.E.G.L.s. Ce sont des valeurs d'exposition maximales pour la population lors de situations d'urgence où l'exposition varie de moins d'une heure à huit heures. Trois AEGL sont développés pour chacune des quatre périodes d'expositions (30 minutes, une heure, quatre heures et huit heures). Chaque valeur correspond à un niveau de sévérité d'effets toxiques. L'EPA développe actuellement les AEGL pour plusieurs substances. Les AEGL proposés sont publiés dans le Federal Register américain.

- AEGL-1 Concentration d'une substance dangereuse dans l'air à partir de laquelle la population exposée, incluant les personnes sensibles mais excluant les hypersensibles, pourrait éprouver un inconfort important. Les concentrations inférieures au AEGL-1 représentent un niveau d'exposition associé à la perception d'une odeur modérée, d'un goût ou d'autres irritations sensorielles.

- AEGL-2 Concentration d'une substance dangereuse dans l'air à partir de laquelle la population exposée, incluant les personnes sensibles mais excluant les hypersensibles, pourrait développer des effets sérieux de longue durée ou irréversibles sur la santé ou nuisant à la capacité de fuir les lieux. Les concentrations inférieures au AEGL-2 mais égales ou supérieures au AEGL-1 représentent un niveau d'exposition pouvant provoquer un inconfort important.
- AEGL-3 Concentration d'une substance dangereuse dans l'air à partir de laquelle la population exposée, incluant les personnes sensibles mais excluant les hypersensibles, pourrait développer des effets menaçant la vie ou entraînant la mort. Les concentrations inférieures au AEGL-3 mais égales ou supérieures au AEGL-2 représentent un niveau d'exposition pouvant provoquer des effets sérieux de longue durée ou irréversibles sur la santé ou nuisant à la capacité de fuir les lieux.

Les valeurs A.E.G.L.s (provisoire) pour le tétrachlorure de carbone sont les suivantes :

<b>Durée (min)</b>	<b>10</b>	<b>30</b>	<b>60</b>	<b>240</b>	<b>480</b>
A.E.G.L.-1 (ppm)	58	58	44	25	19
A.E.G.L.-2 (ppm)	380	250	190	100	81
A.E.G.L.-3 (ppm)	1100	680	520	300	220

Rappel : Il existe également une valeur seuil I.D.L.H. (NIOSH, 1994). Cette valeur représente la concentration maximale de matière dangereuse à laquelle un travailleur peut être exposé pendant 30 minutes, lors d'une défaillance de son équipement respiratoire, sans subir d'effets qui l'empêcheraient de quitter les lieux ou d'effets irréversibles pour la santé. Pour le tétrachlorure de carbone, cette valeur est de 200 ppm.

### **Classement du tétrachlorure de carbone**

La substance est classée selon la directive D. 67/548/CEE modifiée par la directive D. 93/72/CEE (19<sup>ème</sup> APT) :

- T                   Toxique  
R23/24/25 : Toxique par inhalation, par contact avec la peau et par ingestion.  
R40 :               Effets cancérogènes suspectés, preuves insuffisantes  
R48/23 :          Toxique ; risque d'effets graves pour la santé en cas d'exposition prolongée par inhalation

## 4. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'HOMME

### 4.1 DONNEES EPIDEMIOCLINIQUES

Les vapeurs de tétrachlorure de carbone possèdent une odeur éthérée ; un seuil olfactif de 10 ppm est rapporté (INERIS, 2005). D'autres seuils de détection olfactive plus élevés sont cependant rapportés, comme celui de Amoore et col. (1983), de 96 ppm.

Le tétrachlorure de carbone est principalement absorbé par inhalation et par voie orale, beaucoup moins par voie cutanée (INERIS, 2005).

Plusieurs cas d'intoxication accidentelle ou volontaire par inhalation de vapeurs de tétrachlorure de carbone ont été rapportés, mais les concentrations d'exposition sont le plus souvent indisponibles. Le tableau clinique est caractérisé par une première phase avec symptômes gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée) et neurologiques discrets (maux de tête, vertiges) et une dyspnée (composante mixte neurologique-à une atteinte alvéolaire) dès les premières 24 heures. Des atteintes hépatiques (cytolyse hépatique) et rénales (souvent de type anurique, réversible après plusieurs jours) surviennent généralement dans les 24 à 48 heures suivant l'exposition (INERIS, 2005). Un œdème aigu du poumon tardif peut également survenir, qui serait davantage consécutif à l'atteinte rénale qu'à des lésions précoces de la paroi alvéolaire (INRS, 1997 ; ATSDR, 2005)

Barnes et col. (1967) rapportent un cas d'intoxication sévère (mais non mortel) au tétrachlorure de carbone chez un travailleur ayant été exposé pendant 3 heures à du tétrachlorure de carbone en concentrations comprises entre 75 et 600 ppm et avec une moyenne de 210 ppm, d'après des tests réalisés pendant 20 minutes dans la zone où respirait cet homme. Aucun détail sur la méthode de dosage n'est disponible.

Norwood et col. (1950) rapportent trois autres cas d'intoxications chez des travailleurs, dont un mortel. La concentration d'exposition en tétrachlorure de carbone a été estimée à 250 ppm, d'après la taille de la pièce, la ventilation et le volume de tétrachlorure de carbone utilisé. Le premier cas concerne un jeune homme âgé de 22 ans, consommateur régulier d'alcool, qui au bout de 15 minutes a dû cesser son activité en raison de maux de tête et d'étourdissements, puis des nausées. L'individu a été hospitalisé ; il est mort 6 jours plus tard, présentant un œdème pulmonaire. A l'autopsie, les poumons étaient remplis de sang, le foie était hypertrophié. L'examen histopathologique a montré avec une nécrose partielle ainsi que des signes de régénéscence hépatique et un œdème interstitiel rénale. Les deux autres cas concernent deux collègues de travail non-consommateurs d'alcool qui ont très bien toléré 4 heures d'exposition malgré des maux de tête modérés et quelques étourdissements.

Enfin, il a été observé que la consommation d'alcool potentialisait les effets toxiques du tétrachlorure de carbone (ATSDR, 2005).

## 4.2 DONNEES EXPERIMENTALES CHEZ LES VOLONTAIRES SAINS

Dans l'étude de Stewart et col. (1961), deux expériences ont été menées auprès de deux groupes de 6 volontaires sains (hommes âgés de 30 à 59 ans). Les individus ont été exposés à des vapeurs de tétrachlorure de carbone :

- 1<sup>ère</sup> expérience : en moyenne 50 ppm pendant 70 minutes (variation des concentrations entre 31 et 87 ppm)
- 2<sup>ème</sup> expérience : en moyenne 10,9 ppm pendant 180 minutes (variation des concentrations entre 10 et 14,2 ppm), avec ré-exposition 10,1 ppm pendant 180 minutes (variation entre 9 et 14 ppm), 4 semaines plus tard

### Dans la 1<sup>ère</sup> expérience :

Les seules perturbations biologiques, parmi les paramètres observés (fer sérique dosé 20h, 44h et 68h après l'exposition, ASAT dosées 20h, 44h, 68h et 7 jours après l'exposition, urobilinogène urinaire dosée 20h et 7 jours après l'exposition) ont été :

- une diminution transitoire du fer sérique à 48h (diminution de moitié) chez deux sujets
- une élévation de l'urobilinogène chez un sujet 7 jours après l'exposition.

### Dans la 2<sup>ème</sup> expérience :

Aucune perturbation biologique n'est rapportée.

### Dans les deux expériences :

La pression sanguine et le VEMS (Volume Expiratoire Maximum Seconde) n'ont pas été modifiés.

Les individus n'ont ressenti aucun signe d'effets toxiques (et notamment ni nausées, ni gêne oculaire, ni gêne respiratoire). Une odeur douce a été détectée.

## **5. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL**

### **5.1 ETUDE DES EFFETS LETAUX**

Le détail des conditions expérimentales est donné en annexe. La cotation de la validité des études selon les critères de classification de Klimisch (

Annexe 3) est reportée à la suite de la référence bibliographique (cotation "x") associée à une brève justification de la valeur de l'indice retenue.

### **5.1.1 CHEZ LES RONGEURS : RAT, SOURIS ET COBAYES**

La plupart des études de détermination de la toxicité aiguë (CL<sub>50</sub>) par inhalation sont effectuées sur des rongeurs. L'espèce la plus souvent étudiée pour le tétrachlorure de carbone est le rat. Les principaux résultats disponibles sont reportés ci-après :

#### **◆ Adams et col. (1952) - cotation 2**

*Cette étude, non BPL, est relativement bien documentée et a été menée sur un grand éventail à la fois de concentrations et de durées d'exposition. Des contrôles analytiques des concentrations en tétrachlorure de carbone dans l'air ont été régulièrement effectués (analyses de combustion). L'ensemble de ces éléments justifie la cotation 2.*

Des rats albinos ont été exposés par groupes de 5 à 12 à des concentrations en tétrachlorure de carbone comprises entre 3000 et 19000 ppm pendant des durées d'expositions allant de 6 min à 12 heures. Un groupe contrôle a été utilisé. Les résultats sont présentés ci-dessous, uniquement pour les durées d'exposition de moins de 8 heures.

Les animaux survivants ont été observés pendant au moins deux semaines. Tous les animaux ont été autopsiés et leurs organes ont été observés : poumons, cœur, rate, foie, testicules. Des coupes histologiques ont été préparées. Par ailleurs, un certain nombre d'analyses biologiques ont été menées : urée sanguine, phosphatases sériques.

Certains groupes de rats ont été sacrifiés 16 à 24h après l'exposition et leur examen a révélé une atteinte hépatique (signes biologiques et macroscopiques).

Les animaux ont présenté une dépression du système nerveux central avec, au fur et à mesure de l'augmentation des concentrations, somnolence et stupeur, perte de l'équilibre, trouble de la coordination, et inconscience, avec problèmes respiratoires.

Concentration en tétrachlorure de carbone (ppm)	Durée d'exposition (min)	Nombre de rats exposés	Incidence de mortalité
3000	480	20	0
3600	480	20	4
4600	300	20	0
	360	11	1
	480	10	2
7300	60	20	0
	90	20	0
	120	10	1
	180	10	1
	240	10	4
	360	10	5
	420	10	4
	480	20	20
12000	15	20	0
	30	10	1
	60	10	3
	120	10	7
	180	10	8
	240	20	20
19000	6	10	1
	12	5	1
	18	5	3
	30	5	2
	36	15	14
	42	5	5
	48	5	4
	60	19	9
	132	20	20

◆ **Uemitsu et col. (1985) - cotation 2**

*Cette étude, non BPL, a été réalisée dans le but d'étudier la réponse des ASAT à l'exposition au tétrachlorure de carbone. Elle répond à des critères scientifiques et est bien documentée, ce qui justifie sa cotation 2.*

Des groupes de 4 rats Sprague-Dawley ont été exposés tête-nez pendant des durées de 1 h et 6 h à des concentrations en tétrachlorure de carbone comprises entre 1350 et 6900 ppm.

Des prélèvements sanguins ont eu lieu jusqu'à 92 heures après les expositions afin d'étudier les enzymes ASAT. On peut donc estimer que le temps d'observation des rats a été au minimum de 92 heures.

Les résultats sont présentés ci-dessous :

Concentration en tétrachlorure de carbone (ppm)	Incidences de mortalité pour les durées d'exposition suivantes			
	1h	2h	3h	6h
1350	NC	NC	NC	NC
2500	NC	NC	NC	NC
3400	NC	NC	NC	NC
5200	NC	NC	NC	2/4**
6900	NC	NC	4/4*	

NC : mortalité non communiquée mais supposée 0/4

\* 2 rats sur 4 sont morts 30 h après la fin de l'exposition et 2/4 48h après la fin de l'exposition

\*\*les rats sont morts 30 h après la fin de l'exposition

#### ◆ Siegel et col. (1970) - cotation 4

*Cette étude est peu documentée. Seules sont disponibles les incidences de mortalité.*

Des lots de 16 rats ont été exposés pendant 4 heures à du tétrachlorure de carbone en concentrations comprises entre 5950 et 12050 ppm. La mortalité a été suivie pendant 14 jours.

Les résultats sont les suivants :

Concentrations en tétrachlorure de carbone (ppm)	Incidences de mortalité
5950	1/16
8500	12/16
12050	15/16

La LC<sub>50</sub>/4h a été estimée à 8000 ppm.

#### ◆ DuPont de Nemours (1982) - cotation 4

*Seuls sont disponibles les résultats bruts. Il n'existe pas d'informations sur le protocole expérimental, hormis les durées et concentrations d'exposition.*

Des souris ont été exposées à du tétrachlorure de carbone à des concentrations comprises entre 9400 et 150000 ppm, pendant 3,5 minutes ; la mortalité a été rapportée. Les résultats figurent dans le tableau suivant :

Durée d'exposition	Concentration en tétrachlorure de carbone (ppm)	Incidences de mortalité
3,5 min	9400	0/5
	18800	0/5
	37500	0/5
	75000	2/6
	150000	6/6



◆ **Clark et col. (1982)-cotation 4**

*Cette étude, non BPL, est insuffisante d'un point de vue méthodologique..*

Des groupes de 6 rats ont été exposés à des vapeurs de tétrachlorure de carbone. Plusieurs concentrations ont été testées, de façon à observer une absence d'effets, 100 % d'effets, et des effets intermédiaires. Les animaux ont été observés pendant une période de 10 minutes.

Le tétrachlorure de carbone s'est comporté comme un dépresseur du système nerveux central, dont les effets se sont manifestés, avant la mort, sous la forme d'une légère ataxie, une perte de réaction de redressement, perte de mouvement, narcose, respiration faible. La mort est consécutive à une dépression respiratoire.

La concentration entraînant chez 50% des rats des effets sur le système nerveux central a été calculée pour une durée de 10 minutes à 0,8% en volume dans l'air soit 8000 ppm.

La CL<sub>50</sub> à 15 min a été déterminée à 3 % en volume dans l'air soit 30000 ppm.

◆ **Dow Chemical. (1960) - cotation 4**

*Seuls sont disponibles les résultats bruts. Il n'existe pas d'informations sur le protocole expérimental, hormis les durées et concentrations d'exposition.*

Des rats et des cobayes ont été exposés à du tétrachlorure de carbone à 10000 ou 20000 ppm, pendant des durées d'exposition comprises entre 6 min et 3 heures ; la mortalité a été rapportée. Les résultats sont présentés dans le tableau suivant :

Durée d'exposition	Incidences de mortalité pour une concentration en tétrachlorure de carbone 10000 ppm		Incidences de mortalité pour une concentration en tétrachlorure de carbone 20000 ppm	
	Rat	Cobaye	Rat	Cobaye
6 min			0/10	
15 min			5/10	0/5
30 min			8/10	2/5
1h	0/5	0/5		4/5
1h30	0/5	1/10		
2h	5/10	4/5		
2h30	5/5	1/5		
3h		1/5		

◆ **Svirbely et col. (1947) - cotation 3**

*Seules les incidences de mortalité sont rapportées.*

Concentration dans l'air (ppm)	Incidences de mortalité chez des souris pour une durée d'exposition de 8 heures			
	à 8h	à 24 h	à 48 h	à 72H
6340	0/20			
7627	2/20	5/20	6/20	7/20
8088	19/20			
8787	10/20			
9327	20/20			

◆ **Gradiski et col. (1978) - cotation 4**

*Cette étude, non BPL, présente assez peu de détails méthodologiques. Des contrôles analytiques des concentrations en tétrachlorure de carbone ont été réalisés. Les résultats sont présentés sous forme de graphe de mauvaise qualité. Les concentrations exactes en tétrachlorure de carbone et les incidences de mortalité ne sont donc pas connues. Ceci justifie la cotation 4 selon les critères de Klimish.*

Cinq ou six lots de souris femelles SPF de souche OF ont été exposés par groupes de 20 et pendant 6 heures, à des vapeurs de tétrachlorure de carbone dont les concentrations n'ont pu être déterminées (graphes de trop mauvaise qualité). La mortalité des animaux a été suivie pendant 14 jours.

Les signes cliniques ne sont pas détaillés.

La CL<sub>50/6h</sub> a été estimée à 7329 ppm.

◆ **Bonnet et col. (1980) – cotation 2**

*Cette étude, non BPL, a été réalisée selon une méthode assez proche de la ligne directrice n°403 de l'OCDE.*

Cinq lots de 12 rats Sprague-Dawley ont été exposés corps entier, pendant 6h, à des vapeurs de tétrachlorure de carbone. Les animaux ont présenté une somnolence et une hypotonie. La mortalité des animaux a été suivie pendant 14 jours. La mort des rats est survenue pendant l'exposition ou de manière retardée, quelques jours plus tard. L'autopsie des animaux survivants au 14<sup>ème</sup> jour n'a pas montré de lésions macroscopiques des poumons, du foie et des reins.

La CL<sub>50/6h</sub> a été estimée à 7229 ppm.

## **5.1.2 CHEZ LE LAPIN**

Il n'existe pas de données de mortalité publiées dans les bases de données bibliographiques et/ou toxicologiques.

## **5.1.3 CHEZ LE CHIEN**

### **◆ Clark et col. (1982)-cotation 3**

*Cette étude, non BPL, est insuffisante d'un point de vue méthodologique.*

La concentration entraînant chez 50% des chiens une sensibilisation cardiaque à l'adrénaline a été calculée pour une durée de 5 minutes à 0,4% en volume dans l'air soit 4000 ppm.

## **5.1.4 CHEZ LES PRIMATES NON HUMAINS**

Il n'existe pas de données de mortalité publiées dans les bases de données bibliographiques et/ou toxicologiques.

## **5.2 ETUDE DES EFFETS NON LETAUX**

### **5.2.1 CHEZ LES RONGEURS : RAT, SOURIS ET COBAYES**

#### **◆ Adams et col. (1952) - cotation 2**

*Cette étude, non BPL, est relativement bien documentée et a été menée sur un grand éventail à la fois de concentrations et de durées d'exposition. Des contrôles analytiques des concentrations en tétrachlorure de carbone dans l'air ont été régulièrement effectués (analyses de combustion). L'ensemble de ces éléments justifie la cotation 2.*

Des groupes de 3 à 4 rats ont été exposés à des concentrations en tétrachlorure de carbone allant de 50 à 12000 ppm afin d'étudier les doses sans « effets adverses », et les doses avec « effets adverses ». Les effets adverses définis par les auteurs sont essentiellement fondés sur les changements au niveau du foie : augmentation du poids du foie, augmentation des lipides totaux hépatiques, signes macroscopiques et microscopiques de stéatose hépatique.

Les résultats sont détaillés ci-dessous :

Concentration en tétrachlorure de carbone (ppm)	Durée d'exposition sans « effets adverses » (min)	Durée d'exposition avec « effets adverses » (min)
50	420	/
100	/	420
400	/	60
800	30	60
3000	6	9
12000	/	3

#### ◆ Uemitsu et col. (1985) - cotation 2

*Cette étude, non BPL, a été réalisée dans le but d'étudier la réponse des ASAT à l'exposition au tétrachlorure de carbone. Bien qu'elle présente quelques insuffisances méthodologiques, elle répond à des critères scientifiques et reste bien documentée, ce qui justifie sa cotation 2.*

Des groupes de 4 rats Sprague-Dawley ont été exposés pendant des durées de 1 h et 6 h à des concentrations en tétrachlorure de carbone comprises entre 1350 et 6900 ppm. Des prélèvements sanguins ont eu lieu jusqu'à 92 heures après les expositions et des mesures des taux sanguins en ASAT ont été effectuées. Seuls certains résultats sont détaillés ici

Le protocole d'exposition est résumé dans le tableau suivant :

Concentration en tétrachlorure de carbone (ppm)	Examen sanguin			
	1h	2h	3h	6h
1350	X	X	<u>X</u>	X
2500	X	X	<u>X</u>	X
3400	<u>X</u>	<u>X</u>	<u>X</u>	<u>X</u>
5200	X	X	<u>X</u>	X **
6900	X	X	<u>X</u> *	

X : des prélèvements de sang ont été effectués 24 heures après la fin de l'exposition

X : des échantillons de sang ont été prélevés à 0, 6, 18, 24, 30, 42, 48, 54, 72 et 92 h après la fin de l'exposition

\* 2 rats morts 30 h après la fin de l'exposition et 2 rats morts 48h après la fin de l'exposition

\*\* 2 rats morts 30 h après la fin de l'exposition

Chez les rats exposés à 3400 ppm, les concentrations sanguines maximales en ASAT étaient atteintes 24 heures après la fin de l'exposition. Les concentrations reviennent à la normale en 72 heures.

24 heures après l'exposition, les concentrations sanguines en ASAT sont approximativement les suivantes (les valeurs numériques ne sont pas disponibles, seul un graphe est présenté) :

Exposition à 3400 ppm pendant :

- 1h : ASAT légèrement augmentées
- 2h : ASAT à environ 1000 UI/L
- 3h : ASAT à environ 2000 UI/L
- 6 h : ASAT à environ 11000 UI/L

Par ailleurs, les mesures effectuées pour les autres rats ont montré que pour une concentration d'exposition donnée, il existe une relation linéaire entre la durée d'exposition et le logarithme des concentrations en ASAT.

Enfin, 24 heures après la fin de l'exposition, deux concentrations sanguines ont été très élevées (supérieures à 10000UI/L) :

- Environ 30000 UI/L pour l'exposition de 3h à 6900 ppm
- Environ 25000 UI/L pour l'exposition de 6h à 5900 ppm

Ces concentrations élevées ont été associées à une mortalité (respectivement 4/4 rats et 2/4 rats)

#### ◆ **Sanzgiri et col. (1995) - cotation 2**

*Cette étude, non BPL, est une étude de pharmacocinétique. Le nombre d'animaux utilisés n'est pas précisé ; cependant l'étude a été réalisée selon des critères scientifiques reconnus, ce qui justifie sa cotation 2*

Des rats Sprague-Dawley ont été exposés pendant 2 heures à du tétrachlorure de carbone à des concentrations de 100 ou de 1000 ppm. Des analyses biologiques ont été conduites 24 heures après l'exposition.

Dans le groupe exposé à 100 ppm les concentrations sanguines en ALAT et en sorbitol déshydrogénase n'ont pas été augmentées. En revanche, les activités hépatiques des P450 et de la Glucose-6-Phosphatase ont été significativement diminuées.

Dans le groupe exposé à 1000 ppm, les concentrations sanguines en ALAT et en sorbitol déshydrogénase ont été augmentées ; l'activité hépatique des P450 a été significativement diminuée, mais pas celle de la glucose-6-phosphatase.

#### ◆ **Wang et col. (1997) - cotation 2**

*Cette étude, non BPL, a été réalisée dans le but de mettre en évidence les effets d'une consommation d'éthanol préalable à une exposition au tétrachlorure de carbone. Bien que non BPL, l'étude a été réalisée selon des critères scientifiques reconnus, ce qui justifie sa cotation 2*

Des groupes de 5 rats Wistar ont été exposés pendant 6 heures à des vapeurs de tétrachlorure de carbone à 0, 50 ou 500 ppm. Les ALAT et ASAT sanguines ont été dosées 24 heures après le début de l'exposition

A 50 ppm, aucune élévation de ces enzymes hépatiques n'a été mise en évidence ; à 500 ppm, les enzymes ont été légèrement augmentées (taux encore proches de la normale : ASAT à 57 UI/L et ALAT à 38 UI/L).

◆ **Block et col. (1958) - cotation 2**

*Cette étude, non BPL, présente des insuffisances méthodologiques mais reste acceptable d'un point de vue scientifique, pour information*

Trois groupes de 40 rats Sprague-Dawley ont été exposés pendant 4 heures à des vapeurs de tétrachlorure de carbone à 250, 1000 ou 1500 ppm. Chaque jour, 4 rats de chaque lot ont été sacrifiés et les activités enzymatiques ont été mesurées pour les ASAT, la xanthine oxydase, les estérases sériques. Les résultats approximatifs sont sommairement présentés dans le tableau suivant :

Activités enzymatiques sériques 24 heures après l'exposition	Concentrations en tétrachlorure de carbone (ppm)		
	250	1000	1500
ASAT	X 7,6 (retour à la normale en 4-5 jours)	X 3,6 (retour à la normale en 2-3 jours)	X 1,6 (retour à la normale en 2 jours)
Xanthine Oxydase	X 2,5 (retour à la normale en 4-5 jours)	X 1,8 (retour à la normale en 2-3 jours)	Pas d'effets significatifs
Estérases	X 0,5 (retour à la normale en 4-5 jours)	Pas d'effets significatifs	Pas d'effets significatifs

◆ **Brondeau et col. (1983) - cotation 2**

*Cette étude, non BPL, présente des insuffisances méthodologiques mais reste acceptable d'un point de vue scientifique, pour information*

Des groupes de 8 rats Sprague-Dawley ont été exposés pendant 4 heures à des vapeurs de tétrachlorure de carbone en concentrations comprises entre 0 et 1459 ppm.

Les rats ont été sacrifiés 24 heures après la fin de l'exposition. La réponse hépatotoxique à l'exposition a été étudiée via la mesure de différentes enzymes : ASAT, ALAT, SDH (Succinate Déshydrogénase) et GDH (Glutamate Déshydrogénase).

Les résultats figurent dans le tableau suivant :

Concentration en tétrachlorure de carbone (ppm)	ALAT	ASAT	GDH	SDH
259	NS* (30 UI/L)	NS* (45UI/L)	NS* (4,5 UI/L)	NS* (1,2 UI/L)
531	NS* (26 UI/L)	NS* (48 UI/L)	X2* (5,7 UI/L)	X2* (3,5 UI/L)
967	NS* (31 UI/L)	x2* (65 UI/L)	X4,7* (20,0 UI/L)	X9* (9,2 UI/L)
1459	x2,4* (58 UI/L)	x2* (95 UI/L)	X20* (45,6 UI/L)	X9,5* (14,2 UI/L)

NS : Non significatif \* par rapport au groupe témoin

D'une manière générale, l'ensemble de ces enzymes est augmenté lorsque la concentration d'exposition augmente.

#### ◆ Magos et col. (1982) - cotation 2

*Cette étude, non BPL, présente des insuffisances méthodologiques mais reste toutefois acceptable d'un point de vue scientifique, pour information.*

Des rats Fischer et des rats Porton-Wistar ont été exposés pendant 4 heures à du tétrachlorure de carbone comprises entre 0 et 64000 mg/m<sup>3</sup>. Tous les animaux ont été sacrifiés 20 heures après la fin de l'exposition ; une analyse histologique du foie a été conduite afin d'évaluer les lésions centrolobulaires.

Les résultats qualitatifs figurent dans le tableau ci-dessous :

Concentration en tétrachlorure de carbone (mg/m <sup>3</sup> )	Concentration en tétrachlorure de carbone (ppm)	Atteinte hépatique
0	0	-
8000	1280	Légère*
16000	2560	Modérée**
32000	5120	Etendue***
64000	10240	Etendue***

\*Légère : peu d'hépatocytes centrolobulaires sont hypertrophiés ou nécrosés

\*\*Modérée : environ 1/3 du lobule est hypertrophié ou nécrosé

\*\*\*Etendue : les lésions concernent au moins la moitié de chaque lobule

#### ◆ Watanabe (1969) - cotation 3

*Cette étude, non BPL, présente des insuffisances méthodologiques (en particulier pas de précisions sur des contrôles analytiques des concentrations en tétrachlorure de carbone), ce qui justifie la cotation 3.*

Des souris ont été exposées pendant 3 heures par inhalation à du tétrachlorure de carbone gazeux à une concentration de 800 ppm. Les animaux ont été sacrifiés entre 0 et 20 heures après la fin de l'exposition et des paramètres hépatiques ont été étudiés : quantité d'ATP, lipides totaux et triglycérides.

Il est apparu que, entre 0 et 24 heures après la fin de l'exposition

- la quantité d'ATP décroissait (par rapport au groupe contrôle, diminution de 11 % lorsque les animaux étaient sacrifiés immédiatement après l'exposition, de 64 % à 4 heures, de 80 % à 8 heures et de 92 % à 20 heures)

- simultanément, augmentation des lipides totaux dans le foie (augmentation de 12% juste après l'exposition, de 52 % à 4h, de 330 % en 20h), et en particulier des triglycérides (1000% en 20 heures).

### 5.2.2 CHEZ LE LAPIN

Il n'existe pas de données de toxicité aiguë non létales publiées dans les bases de données bibliographiques et/ou toxicologiques.

### 5.2.3 CHEZ LE CHIEN

Il n'existe pas de données de toxicité aiguë non létales publiées dans les bases de données bibliographiques et/ou toxicologiques.

### 5.2.4 CHEZ LE CHAT

On dispose de données de toxicité aiguë chez le chat après exposition unique au tétrachlorure de carbone.

#### ♦ Wong et col.,(1966) – cotation 2

*Cette étude, non BPL, présente des insuffisances méthodologiques mais reste acceptable d'un point de vue scientifique, pour information.*

Des groupes de 2 à 7 chats ont été exposés pendant 15 minutes à 4 heures à des vapeurs de tétrachlorure de carbone à une concentration de 10000 ppm. Les animaux ont été sacrifiés entre 0 et 24 heures après la fin de l'exposition. Le cortex rénal, le foie et les surrénales ont été pesés, et les lipides totaux dans ces trois organes ont été étudiés.

Les principaux résultats sont présentés dans le tableau suivant :

Durée d'exposition (min)	Lipides totaux des organes des chats sacrifiés immédiatement après exposition		
	Cortex rénal	Foie	Surrénales
15	X1,54	X1,16	X1,07
30	X1,44	x1,13	ND
60	X1,84	X1,06	X0,86
240	X1,67	X1,46	X0,85

*Les résultats sont comparés au groupe contrôle.*

ND : non déterminé

L'analyse des lipides dans le foie et le cortex rénal a mis en évidence une quantité importante de lipides :

- dans le cortex rénal, dans les trois premières heures suivant l'exposition, puis une décroissance dans les heures suivantes.



- dans le foie, à partir de la 3<sup>ème</sup> heure suivant l'exposition (la décroissance n'a pas été mise en évidence avant les 24 heures post-exposition)

Des changements au niveau rénal semblent donc précéder les lésions hépatiques. La rapidité avec laquelle la quantité de lipides dans le rein augmente suggèrent que le mécanisme d'action est différent du mécanisme d'action impliqué dans la toxicité hépatique.

### 5.2.5 CHEZ LES PRIMATES NON HUMAINS

Il n'existe pas de données de toxicité aiguë non létales publiées dans les bases de données bibliographiques et/ou toxicologiques. En revanche, on dispose de quelques données de toxicité subchronique chez le singe.

Ainsi, dans l'étude d'Adams et col. (1992) :

- Deux singes femelles ont reçu 163 expositions de 7 heures (en 232 jours) à 100 ppm de tétrachlorure de carbone et n'ont montré aucun signe clinique, biologique et macroscopique à l'autopsie, à l'exception d'une légère stéatose hépatique chez l'un des singes et d'une légère hypertrophie hépatique chez l'autre singe.
- Deux singes mâles ont reçu 198 expositions de 7 heures (en 277 jours) à 50 ppm de tétrachlorure de carbone et n'ont montré aucun signe clinique, biologique et macroscopique à l'autopsie.
- De même un singe a été exposé 7 heures par jour à 25 ppm de tétrachlorure de carbone 148 fois en 212 jours, sans présenter de signes cliniques ou biologiques. Le foie a légèrement augmenté de volume et son examen histopathologique a révélé une stéatose modérée

Dans l'étude de Prendergast et col. (1976) :

- Trois singes ont été exposés 8 heures par jour, 5 jours par semaine, pendant 6 semaines à du tétrachlorure de carbone à la concentration de 515 mg/m<sup>3</sup>. Un des singes est mort après la 7<sup>ème</sup> exposition. L'examen histopathologique a révélé des changements morphologiques au niveau du foie (stéatose) et des poumons (signes d'inflammation interstitielle).
- Trois singes ont été exposés de façon continue à 61 mg/m<sup>3</sup> de tétrachlorure de carbone. Les signes cliniques suivants ont été observés : amaigrissement important, perte de poils. Des changements au niveau du foie ont été observés.

## 6. ANALYSE DES DONNEES DE TOXICITE

### 6.1 ANALYSE DES DONNEES DE MORTALITE

#### 6.1.1 ETUDES QUALITATIVES

Une étude répondant à des critères de qualité pertinents correspondant aux conditions d'exposition accidentelle (espèces, conditions expérimentales) et de résultats a été retenue. Cette étude est celle de :

♦ **Adams et col. (1952) - cotation 2**

#### 6.1.2 ANALYSE QUANTITATIVE

Cette analyse quantitative a été effectuée à partir des études retenues en § 5.1.1. Le modèle statistique employé est le modèle « probit ». L'analyse probit permet de relier la proportion d'effets (ici mortalité) au niveau d'exposition, caractérisé par une concentration et une durée.

La probabilité que la substance induise un effet néfaste (mortalité) peut s'écrire :

$$p = F\left(\frac{\log(C) + m \log(\tau) - \mu}{\sigma}\right)$$

$p$  est donc la probabilité qu'un individu choisi au hasard et exposé à une concentration  $C$  de substance pendant un temps  $\tau$  présente une réponse (mortalité), en supposant une distribution lognormale des tolérances, c'est-à-dire que le logarithme des tolérances est distribué selon une loi Normale centrée réduite.

$F$  est la fonction de répartition de la loi Normale. Elle s'écrit :

$$F(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^x \exp\left(-\frac{t^2}{2}\right) dt$$

Nous pouvons alors écrire :

$$\text{CL1\%} = \exp(\mu - 2,33\sigma - m\log(\tau))$$

$$\text{CL5\%} = \exp(\mu - 1,645\sigma - m\log(\tau))$$

$$\text{CL50\%} = \exp(\mu - m\log(\tau))$$

L'analyse a également été effectuée à l'aide du modèle Probit standard...ou bien du modèle PKPD (justifier). Ce modèle, contrairement au modèle log-probit classique, tient compte de la physiologie respiratoire et est basé sur une dose toxique inhalée. La description de ce modèle est disponible sur le site de l'INERIS suivant : <http://toxi.ineris.fr/>

Pour faire fonctionner ces modèles mathématiques, il convient de disposer des données suivantes :

- $B$  : le nombre de groupe d'animaux (ou d'individus)
- $C_i$  : la concentration d'exposition des animaux du groupe  $i$
- $b_i$  : le nombre d'animaux (ou d'individus) dans le groupe  $i$  et exposés à la concentration  $C_i$
- $y_i$  : le nombre d'animaux (ou d'individus) affectés par le traitement parmi les  $n_i$  exposés à la concentration  $C_i$
- $\tau_i$  : le temps d'exposition du groupe  $i$ .

Le calcul des  $CL_{50}$ ,  $CL_{05}$  et  $CL_{01}$  en fonction du temps d'exposition, s'est basé sur l'estimation des paramètres de régression ( $m$ ,  $\mu$  et  $\sigma$ ) ainsi obtenus par une analyse bayésienne. Les intervalles de confiance sont déterminés sous l'hypothèse d'une fonction de vraisemblance binomiale [FINNEY (1971)].

L'utilisation du logiciel de statistiques (MCSim<sup>®</sup>) a permis d'obtenir les paramètres des équations probit.

Enfin, la valeur  $n$  de la relation de Haber ( $C^n.t = k$ ) a également été calculée à partir des données analysées et retenues.

L'équation probit établie et la valeur  $n$  correspondante sont les suivantes :

- **Probit standard**

$$Y = 3,175 \ln(\text{concentration}) + 1,287 \ln(\text{temps}) - 35,53$$

$$n = 2,466 \quad \text{IC95 [ 2,183 ; 2,793]}$$

$Y$  est une fonction de l'équation probit.

La concentration est exprimée en ppm et le temps en minutes.

## 6.2 ANALYSE DES EFFETS NON LETAUX

### 6.2.1 SYNTHÈSE DES EFFETS NON LETAUX CHEZ L'HOMME

Le tétrachlorure de carbone est principalement absorbé par inhalation et par voie orale, beaucoup moins par voie cutanée (INERIS, 2005).

Plusieurs cas d'intoxication accidentelle ou volontaire par inhalation de vapeurs de tétrachlorure de carbone ont été rapportés, mais les concentrations d'exposition sont le plus souvent indisponibles. Le tableau clinique est caractérisé par une première phase avec symptômes gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée) et neurologiques discrets (maux de tête, vertiges) et une dyspnée (composante mixte neurologique-à une atteinte alvéolaire) dès les premières 24 heures. Des atteintes hépatiques (cytolyse hépatique) et rénales (souvent de type anurique, réversible après plusieurs jours) surviennent généralement dans les 24 à 48 heures suivant l'exposition (INERIS, 2005). Les enzymes hépatiques (ASAT, ALAT) sont augmentées. A noter que la consommation d'alcool potentialise les effets toxiques du tétrachlorure de carbone (ATSDR, 2005).

Les concentrations d'exposition lors des intoxications chez l'homme méritent d'être utilisées avec prudence, car il s'agit le plus souvent d'estimations ou de mesures de concentrations a posteriori.

### **6.2.2 SYNTHÈSE DES EFFETS NON LÉTAUX CHEZ L'ANIMAL**

Inclure un tableau de synthèse

Chez les animaux (rats, souris, chiens, singe), les effets du tétrachlorure de carbone sont une dépression du système nerveux central avec somnolence et stupeur, perte de l'équilibre, trouble de la coordination, et inconscience, et parfois troubles respiratoires (Adams et col., 1952 ; Clark et col., 1985).

Les enzymes hépatiques (ALAT, ASAT) sont augmentées, et des signes histologiques hépatiques peuvent être mis en évidence (notamment stéatose hépatique). Au niveau macroscopique, le volume du foie est augmenté (Adams et col., 1952; Uemitsu et col., 1985). Des atteintes rénales n'ont pas été mises en évidence dans les études de toxicité aiguë chez l'animal, hormis dans l'étude de Wong et col. (1966) où une augmentation des lipides a été observée dans le cortex rénal de chats exposés.

## **7. REVUE DES RESULTATS**

### **7.1 EXTRAPOLATION DES DONNEES EXPERIMENTALES DE L'ANIMAL A L'HOMME**

Les études chez l'animal ont montré que le tétrachlorure de carbone se distribuait en particulier dans la substance blanche du cerveau, le rein, les poumons, la rate, les muscles et le sang (RAIS, 1992). Le tétrachlorure de carbone est métabolisé-chez l'animal- au niveau hépatique par des cytochromes P450 (notamment le CYP 2E1 mais aussi le 2B2 et probablement 3A), avec formation d'un radical trichlorométhyl  $\text{CCl}_3\cdot$  pouvant conduire à la formation de chloroforme, phosgène, trichlorométhanol etc. Le radical peut aussi se lier à des protéines, des lipides ou de l'ADN. Ce métabolisme hépatique lié au CYP 2E1 explique que la consommation chronique d'alcool potentialise les effets toxiques du tétrachlorure de carbone, l'alcool étant un inducteur de ce cytochrome (ATSDR, 2005).

Chez l'animal comme chez l'homme, le tétrachlorure de carbone est un dépresseur du système nerveux central, et possède une toxicité hépatique. La toxicité rénale lors d'une exposition aiguë a été mise en évidence chez l'homme.

L'extrapolation des données animales à l'homme nécessite donc de faire intervenir un facteur de sécurité inter-espèce, compte tenu du fait que le tétrachlorure de carbone est un toxique systémique et que les effets observés chez l'animal et chez l'homme ne sont pas strictement identiques (il semble que chez l'animal le tétrachlorure de carbone exerce sa toxicité primaire au niveau hépatique, alors que les données disponibles chez l'homme plaident en faveur d'une toxicité rénale primaire). Il est proposé d'utiliser un facteur de sécurité inter-espèces de 3.

### **7.2 SEUILS D'EFFETS LETAUX CHEZ L'HOMME**

L'étude retenue est celle de Adams et col. (1952)

Le tableau en annexe (Annexe 2) donne les  $\text{CL}_{01}$ ,  $\text{CL}_{05}$  et  $\text{CL}_{50}$  pour le rat ainsi que leurs intervalles de confiance, calculées avec le logiciel Probit standard, pour des durées d'exposition de 1, 10, 20, 30, 60, 120, 240 et 480 minutes.

Les valeurs obtenues pour les CL<sub>01</sub> et CL<sub>05</sub> selon le logiciel probit-standard sont les suivantes :

<b>RAT</b>		
<b>Temps (min)</b>	<b>CL<sub>01</sub> (ppm)</b>	<b>CL<sub>05</sub> (ppm)</b>
1	34855,8	43235,6
10	13700,4	16994,1
20	10343,1	12829,7
30	8774,8	10884,4
60	6624,6	8217,2
120	5001,2	6203,6
240	3775,7	4683,4
480	2850,5	3535,8

Il est donc proposé de retenir les valeurs suivantes pour la fixation des seuils des effets létaux en cas d'émission accidentelle de tétrachlorure de carbone:

<b>TEMPS (min)</b>	<b>SPEL</b>	
	<b>mg/m<sup>3</sup></b>	<b>ppm</b>
1	73197	11619
10	28771	4567
20	21721	3448
30	18427	2925
60	13912	2208
120	10503	1667
240	7929	1259
480	5986	950

<b>TEMPS (min)</b>	<b>SELS</b>	
	<b>mg/m<sup>3</sup></b>	<b>ppm</b>
1	90795	14412
10	35688	5665
20	26942	4277
30	22857	3628
60	17256	2739
120	13028	2068
240	9835	1561
480	7425	1179

### 7.3 SEUILS DES EFFETS IRREVERSIBLES

Le point de départ pour les effets irréversibles peut difficilement être considéré comme une élévation isolée des enzymes hépatiques, même prononcée. Il est nécessaire de s'appuyer sur la présence de signes histologiques. Cependant les études ne sont pas suffisamment détaillées pour déterminer à quel moment les effets hépatiques sont irréversibles. De plus, il est délicat de partir d'effets hépatiques chez l'animal, sachant que chez l'homme, la toxicité primaire serait plutôt située au niveau rénal. Enfin, les effets sur le système nerveux central ne peuvent être pris comme point de départ pour les SEI, étant donné que même dans les cas d'intoxication sévères chez l'homme, la clinique est réversible.

Il est par conséquent proposé de s'inspirer de la méthodologie développée dans le cadre du projet de recherche européen ACUTEX pour extrapoler des seuils d'effets irréversibles à partir du tiers de la SEL 1%. Un facteur par défaut supplémentaire de 1/3 est aussi retenu pour tenir compte de la variabilité intra-espèces.

TEMPS (min)	SEI	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	8133	1291
10	3197	507
20	2413	383
30	2048	325
60	1546	245
120	1167	185
240	881	140
480	665	106

### 7.4 SEUILS DES EFFETS REVERSIBLES

Le point de départ pour les effets réversibles est l'étude de Stewart et col. (1961), qui montra des signes discrets et transitoires de toxicité hépatique chez des volontaires exposés à 50 ppm de tétrachlorure de carbone pendant 70 min.

Comme cela est préconisé dans la méthodologie Acutex, il est proposé d'extrapoler le seuil de 50 ppm pour 70 min aux autres durées d'exposition à l'aide de la loi de Haber (« n » = 3 pour extrapoler aux durées d'exposition plus faibles et « n » = 1 pour extrapoler aux durées d'exposition plus élevées). Les seuils ainsi obtenus sont les suivants :

TEMPS (min)	SER	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	1298	206
10	603	96
20	478	76
30	418	66
60	332	53
120	184	29
240	92	15
480	46	7

## 7.5 SEUIL DE PERCEPTION

Un seuil olfactif de 10 ppm a été rapporté par l'INERIS (2005), mais d'autres seuils plus élevés ont cependant été rapportés, comme par exemple celui de Amoore et col. (1983), estimé à 96 ppm.



## 8. CONCLUSION

### ◆ Seuils d'effets létaux

TEMPS (min)	SPEL	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	73197	11619
10	28771	4567
20	21721	3448
30	18427	2925
60	13912	2208
120	10503	1667
240	7929	1259
480	5986	950

TEMPS (min)	SELS	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	90795	14412
10	35688	5665
20	26942	4277
30	22857	3628
60	17256	2739
120	13028	2068
240	9835	1561
480	7425	1179

### ◆ Seuils d'effets irréversibles

TEMPS (min)	SEI	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	8133	1291
10	3197	507
20	2413	383
30	2048	325
60	1546	245
120	1167	185
240	881	140
480	665	106

◆ **Seuils d'effets réversibles**

<b>TEMPS (min)</b>	<b>SER</b>	
	<b>mg/m<sup>3</sup></b>	<b>ppm</b>
1	1298	206
10	603	96
20	478	76
30	418	66
60	332	53
120	184	29
240	92	15
480	46	7

◆ **Seuil de perception**

Les seuils de perception olfactive rapportés sont compris entre 10 ppm (INERIS, 2005) et 96 ppm (Amoore et col., 1983).

## 9. REFERENCES

Adams E.M., Spencer H.C., Rowe V.K., McCollister D.D., Irish D;D. (1952) Vapor toxicity of carbon tetrachloride determined by experiments on laboratory animals; Arch. Ind. Hyg. Occup. Med., 6, 50-66.

Amoore E., Hautala E. (1983) Odor as an aid to chemical safety : Odor thresholds compared with threshold limit values and volatilities for 214 industrial chemicals in air an water dilution, Journal o applied toxicology, 3(6), 272-289.

Arkema 2007 FDS (Fiche de Données de Sécurité)

ATSDR (2005) Toxicological profile of carbon tetrachloride

Barnes R., Jones R.C. (1967) Carbon tetrachloride poisoning; Am Ind Hyg Assoc J., 28, 557-560.

Block W.D., Cornish H.H. (1958) Effect of carbon tetrachloride inhalation on rat serum enzymes; Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 97(1), 178-80.

Bonnet P., Francin J.M., Gradiski D., Raoult G., Zissu D. (1980) Détermination de la concentration léthale 50 des principaux hydrocarbures aliphatiques chlorés chez le rat ; Archives des maladies professionnelles, 41, 317-321.

Brondeau M.T., Bonnet P., Guenier J.P., De Ceaurriz J. (1983) Short-term inhalation test for evaluation industrial hepatotoxicants in rats; Toxicology letters 139-146.

Clark D.G., Tinston D.J. (1982) Acute inhalation toxicity of some halogenated and non-halogenated hydrocarbons; Human Toxicology, 1, 239-247.

Dow Chemical (1960) Comparison of the result of exposure of rats and cavies to the vapors of carbon tetrachloride and bromochloromethane; OTS 0515887.

DuPont de Nemours (1982) Acute response of mice to various concentrations of solvent vapors prepared by Merck; EPA-OTS 0205852.

Gradiski D., Bonnet P., Raoulot G., Magadur J.L. (1978) Toxicité aiguë comparée par inhalation des principaux solvants aliphatiques chlorés ; Archives des maladies professionnelles, 4-5, 249-257.

INERIS (Institut national de l'environnement industriel et des risques) (2007) Méthodologie de détermination des valeurs seuils de toxicité aiguë françaises en cas d'émission accidentelle de substances chimiques dans l'atmosphère.

INERIS (2005) Fiche de données toxicologiques et environnementales du tétrachlorure de carbone.

INRS (1997) Fiche toxicologique N°8, Tétrachlorométhane.

Klimisch, H.-J., Andreae, M., and Tillmann, U. (1997) A systematic approach for evaluating the quality of experimental toxicological and ecotoxicological data. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 25, 1-5.

Magos L., Snowden R., White I.N.H. (1982) Isotoxic oral and inhalation exposure of carbon tetrachloride in Porton-Wistar and Fisher rats; *Journal of applied toxicology*, 2(5), 238-240.

Norwood W.D., Fuqua P.A., Scudder B.C. (1950) Carbon tetrachloride poisoning; more regulation, more education needed; *Arch. Ind. Hyg. Occup. Med.* 1(1), 90-100

Prendergast J.A., Jones R.A., Jenkins L.J. Jr, Siegel J. (1967) Effects on experimental animals of trichloroethylene, carbon tetrachloride, 1,1,1-trichloroethane, dichlorodifluoromethane, and 1,1-dichloroethylene; *Toxicology and Applied Pharmacology*, 10, 270-289.

RAIS; Toxicity summary for carbon tetrachloride (1992).

Sanzgiri U.Y., Kim H.J ; Muralidhara S., Dallas C.E., Bruckner J.V. (1995) Effect of route and pattern of exposure on the pharmacokinetics and acute hepatotoxicity of carbon tetrachloride; *Toxicology and Applied Pharmacology*, 134, 148-154.

Siegel J., Jones R.A., Coon R.A., Lyon J.P. (1970) Effects on experimental animals of acute, repeated and continuous inhalation exposures to dichloroacetylene mixtures; *Toxicology and applied pharmacology*, 18, 168-174.

Stewart R.D., Gay H.H., Ereley D.S., Hake C.L, Peterson J.E. (1961) Human exposure to carbon tetrachloride vapor. Relationship of expired air concentration to exposure and toxicity; *J. Occup. Med.*, 3, 386-90.

Svirbely J.L., Highman B., Alford W.C., Von Oettingen W.F. (1947) The toxicity and narcotic action of mono-chloro-mono-bromo-methane with special reference to inorganic and volatile bromide in blood, urine and brain; *Journal of industrial hygiene and toxicology*, 29, 382-389.

Uemitsu N., Minobe Y., Nakayoshi H. (1984) Concentration-time-response relationship under conditions of single inhalation of carbon tetrachloride ; Toxicology and applied pharmacology, 77, 260-266.

Watanabe S (1969) Biochemical pathology of fatty liver induced by inhaled carbon tetrachloride, with specific reference to ATP and lipid metabolism in the mouse liver; Acta Med, 23, 559-567.

Wang P.-Y., Kaneko T., Tsukada H., Nakano M., Sato A. (1997) Dose-and route dependent alterations in metabolism and toxicity of chemical compounds in ethanol-treated rats : difference between highly (chloroform) and poorly (carbon tetrachloride) metabolized hepatotoxic compounds; Toxicology and applied pharmacology, 142,13-21.

Wong L.C.K., DiStefano V. (1966) Rapid accumulation of renal fat in cats after single inhalations of carbon tetrachloride; Toxicology and applied pharmacology, 9, 485-494.

## **10. LISTE DES ANNEXES**

Annexe 1 : Seuils des effets létaux déterminés pour le tétrachlorure de carbone chez le rat (Adams et col., 1952).....	39
Annexe 2 : Résultats obtenus en sortie du logiciel probit standard, dans l'étude de Adams et col. (1952) .....	42
Annexe 3 : Critères pour la détermination de la cotation d'une étude .....	47

**Annexe 1 : Seuils des effets létaux déterminés pour le tétrachlorure de carbone chez le rat (Adams et col., 1952)**

Le tableau suivant présente pour chaque durée d'exposition, la valeur du mode des concentrations létales 1%, 5% et 50%.

Temps (min)	CL1% (ppm)		CL5% (ppm)		CL50% (ppm)	
	Probit Std (IC95)		Probit Std (IC95)		Probit Std (IC95)	
<b>1</b>	34855,8	[ 26500 ; 44900 ]	43235,6	[ 33400 ; 55400 ]	72533,2	[ 57500 ; 95200 ]
<b>10</b>	13700,4	[ 11300 ; 16000 ]	16994,1	[ 14500 ; 19600 ]	28509,8	[ 25100 ; 33200 ]
<b>20</b>	10343,1	[ 8700 ; 11800 ]	12829,7	[ 11200 ; 14400 ]	21523,5	[ 19600 ; 24200 ]
<b>30</b>	8774,84	[ 7420 ; 9890 ]	10884,4	[ 9580 ; 12100 ]	18260	[ 16800 ; 20200 ]
<b>60</b>	6624,58	[ 5680 ; 7400 ]	8217,22	[ 7310 ; 8960 ]	13785,4	[ 13000 ; 14800 ]
<b>120</b>	5001,24	[ 4280 ; 5550 ]	6203,6	[ 5540 ; 6730 ]	10407,3	[ 9880 ; 11000 ]
<b>240</b>	3775,7	[ 3200 ; 4200 ]	4683,42	[ 4140 ; 5100 ]	7857,04	[ 7380 ; 8380 ]
<b>480</b>	2850,47	[ 2370 ; 3210 ]	3535,76	[ 3060 ; 3910 ]	5931,69	[ 5440 ; 6450 ]

L'équation probit établie et la valeur  $n$  correspondante sont les suivantes :

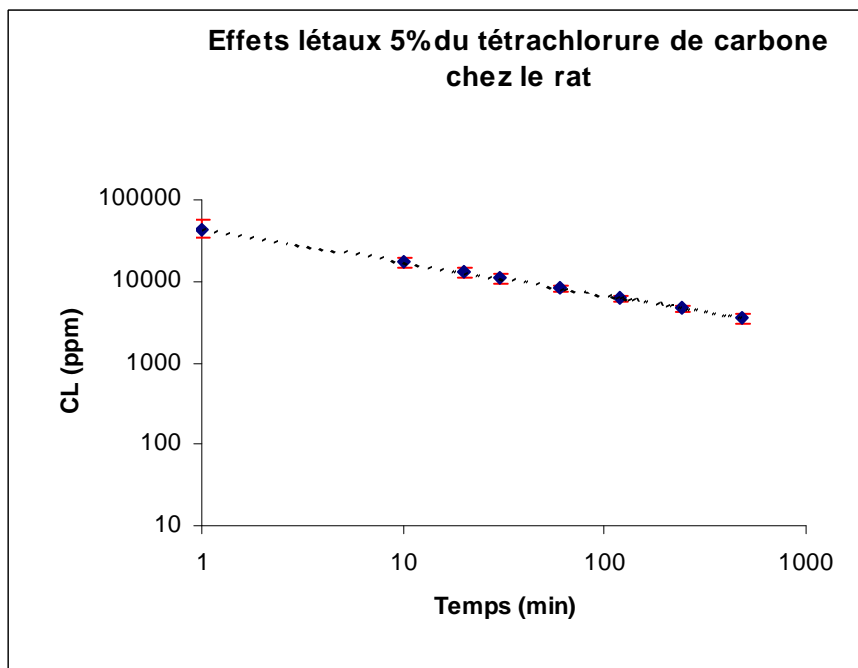
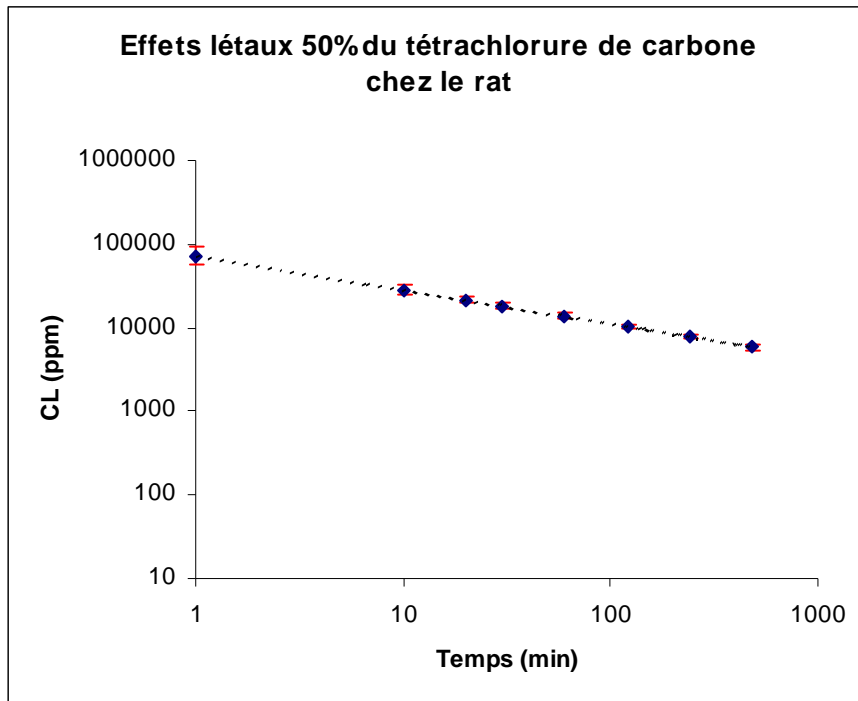
$$Y = 3,175 \ln(C) + 1,287 \ln(T) - 35,53$$

$$n = 2,466 \quad IC\ 95 = [ 2,183 ; 2,793 ]$$

$Y$  est une fonction de l'équation probit.

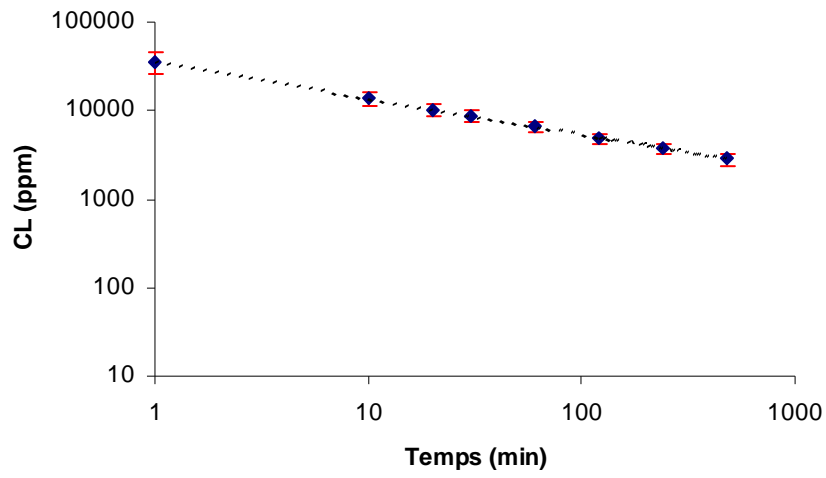
La concentration est exprimée en ppm et le temps en minutes.

**Graphique 1: seuils des effets létaux déterminés par le modèle probit standard pour le tétrachlorure de carbone chez le rat (étude de Adams et col., 1952)**





**Effets létaux 1% du tétrachlorure de carbone  
chez le rat**



## Annexe 2 : Résultats obtenus en sortie du logiciel probit standard, dans l'étude de Adams et col. (1952)

### The data

Substance : tétrachlorure de carbone ; Species : Rat ; Study reference : Adams et col. (1952)

Number of groups : 28; Array of data :

C	T	n_obs	n_incid
3000	480	20	0
3600	480	20	4
4600	300	20	0
4600	360	11	1
4600	480	10	2
7300	60	20	0
7300	90	20	0
7300	120	10	1
7300	180	10	1
7300	240	10	4
7300	360	10	5
7300	420	10	4
7300	480	20	20
12000	15	20	0
12000	30	10	1
12000	60	10	3
12000	120	10	7
12000	180	10	8
12000	240	20	20
19000	6	10	1
19000	12	5	1
19000	18	5	3
19000	30	5	2
19000	36	15	14
19000	42	5	5
19000	48	5	4
19000	60	19	9
19000	132	20	20

## Model parameter estimates

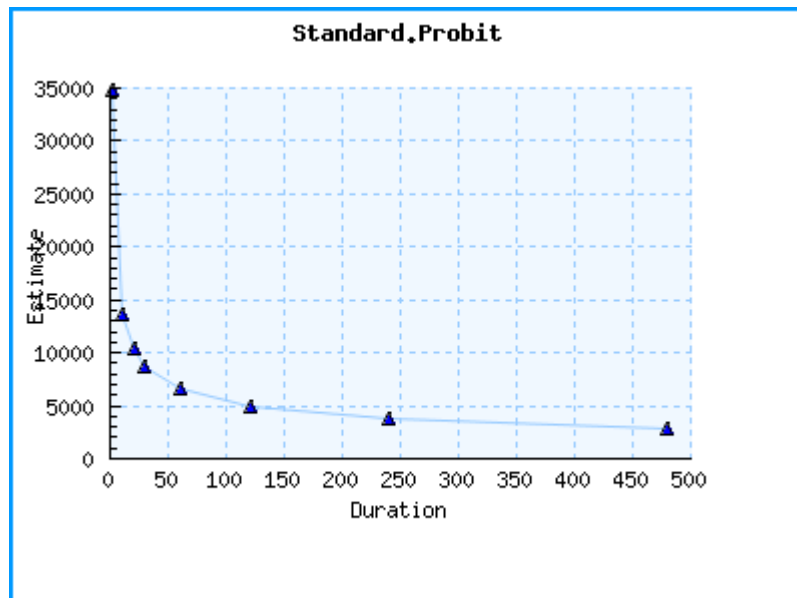
	Estimate*	95% Confidence Interval
n	2.466	[ 2.183 , 2.793 ]
$\mu$	11.192	[ 11 , 11.5 ]
$\sigma$	0.315	[ 0.273 , 0.382 ]

\* The estimate is obtained from maximum posterior vector.

Effective toxic dose equation :  $3.175 \ln(C) + 1.287 \ln(\tau) - 35.53$

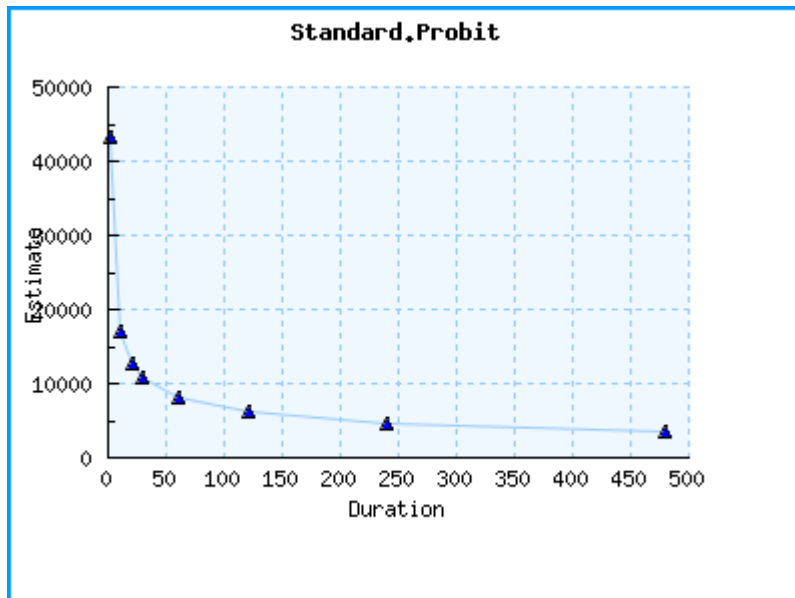
## Reference concentrations LC1% and their 95% confidence intervals

Exposure duration (min)	Estimate*	95% Confidence Interval
1	34855.8	[ 26500 , 44900 ]
10	13700.4	[ 11300 , 16000 ]
20	10343.1	[ 8700 , 11800 ]
30	8774.84	[ 7420 , 9890 ]
60	6624.58	[ 5680 , 7400 ]
120	5001.24	[ 4280 , 5550 ]
240	3775.7	[ 3200 , 4200 ]
480	2850.47	[ 2370 , 3210 ]



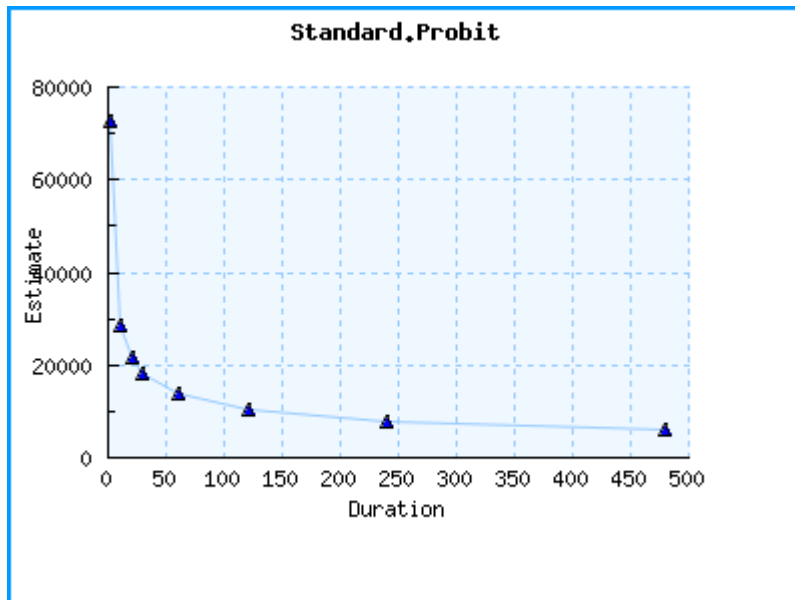
## Reference concentrations LC5% and their 95% confidence intervals

Exposure duration (min)	Estimate*	95% Confidence Interval
1	43235.6	[ 33400 , 55400 ]
10	16994.1	[ 14500 , 19600 ]
20	12829.7	[ 11200 , 14400 ]
30	10884.4	[ 9580 , 12100 ]
60	8217.22	[ 7310 , 8960 ]
120	6203.6	[ 5540 , 6730 ]
240	4683.42	[ 4140 , 5100 ]
480	3535.76	[ 3060 , 3910 ]

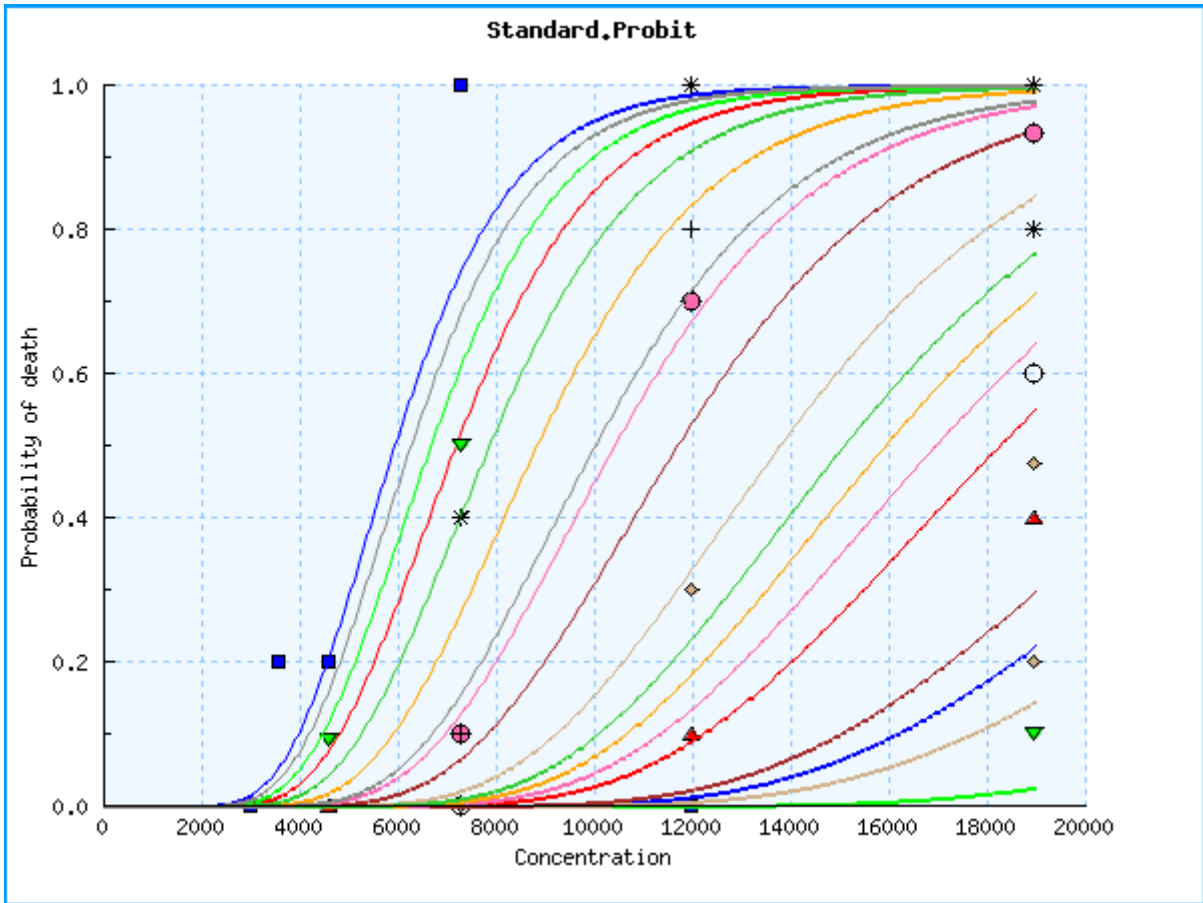


## Reference concentrations LC50% and their 95% confidence intervals

Exposure duration (min)	Estimate*	95% Confidence Interval
1	72533.2	[ 57500 , 95200 ]
10	28509.8	[ 25100 , 33200 ]
20	21523.5	[ 19600 , 24200 ]
30	18260	[ 16800 , 20200 ]
60	13785.4	[ 13000 , 14800 ]
120	10407.3	[ 9880 , 11000 ]
240	7857.04	[ 7380 , 8380 ]
480	5931.69	[ 5440 , 6450 ]



## Probability of an adverse response



### Annexe 3 : Critères pour la détermination de la cotation d'une étude

Adapté de Klimisch et col. (1997) et Rosner (1994)

Code	Category of reliability
<b>1</b>	<b>Reliable without restriction</b>
1a	GLP guideline study (OECD, EC, EPA, FDA, etc...)
1b	Comparable to guideline study
1c	Test procedure in accordance with national standard methods (AFNOR, DIN, etc...)
1d	Test procedure in accordance with generally accepted scientific standards and described in sufficient detail
<b>2</b>	<b>Reliable with restrictions</b>
2a	Guideline study without detailed documentations
2b	Guideline study with acceptable restrictions
2c	Comparable to guideline study with acceptable restrictions
2d	Test procedure in accordance with national standard methods with acceptable restrictions
2e	Study well documented, meets generally accepted scientific principles, acceptable for assessment
2f	Accepted calculation method
2g	Data from handbook or collection of data
<b>3</b>	<b>Not reliable</b>
3a	Documentation insufficient for assessment
3b	Significant methodological deficiencies
3c	Unsuitable test system
<b>4</b>	<b>Not assignable</b>
4a	Abstract
4b	Secondary literature
4c	Original reference not yet available
4d	Original reference in language (e.g. Russian)
4e	Documentation insufficient for assessment