

CHLORURE DE VINYLE

Dernière mise à jour : 25/05/2010

Contact : michele.bisson@ineris.fr

EXPERTS AYANT PARTICIPÉ A LA RÉDACTION

A. Droissart-Long, N. Houeix, N. Manier

Document révisé avec la collaboration de Messieurs les Professeurs Ferard et Haguenoer, de Messieurs les Docteurs Baert, Falcly et Ghillebaert.

Historique des révisions et addendums

Version	Objet	commentaires	Date
1			2000
2	Révision partielle		2006
3	Révision complète		2010

DOCUMENTATION

ETSC

Afin d'avoir une meilleure compréhension de cette fiche, les lecteurs sont invités à se référer à la méthodologie de renseignements.

CHLORURE DE VINYLE

SOMMAIRE

SOMMAIRE	2
RÉSUMÉ	5
1. GÉNÉRALITÉS	9
1.1 Identification/caractérisation	9
1.2 Principes de production	9
1.3 Utilisations	10
1.4 Principales sources d'exposition	10
2. PARAMÈTRES D'ÉVALUATION DE L'EXPOSITION	11
2.1 Paramètres physico-chimiques	11
2.2 Comportement	12
2.2.1 Dans l'eau	12
2.2.2 Dans les sols	12
2.2.3 Dans l'air	12
2.3 Persistance	13
2.3.1 Dégradation abiotique	13
2.3.2 Biodégradation	13
2.4 Bio-accumulation et métabolisme	13
2.4.1 Organismes aquatiques	13
2.4.2 Organismes terrestres y compris les végétaux	13
3. DONNÉES TOXICOLOGIQUES	15
3.1 Devenir dans l'organisme	15
3.2 Toxicologie aiguë	18
3.3 Toxicologie chronique	20
3.3.1 Effets généraux (non cancérigènes - non reprotoxiques)	20
3.3.2 Effets cancérigènes	26
3.3.3 Effets sur la reproduction et le développement	35

CHLORURE DE VINYLE

3.4 Valeurs toxicologiques de référence	38
3.4.1 Valeurs toxicologiques de référence de l'ATSDR, l'OEHHA, l'OMS, le RIVM, Santé Canada et l'US EPA :	38
3.4.2. Valeurs toxicologiques de référence retenues par l'INERIS	47
4. DONNÉES ÉCOTOXICOLOGIQUES	51
4.1 Paramètres d'écotoxicité aiguë	51
4.1.1 Organismes aquatiques	51
4.1.2 Organismes terrestres	52
4.2 Paramètres d'écotoxicité chronique	52
4.2.1 Organismes aquatiques	52
4.2.2 Organismes terrestres	52
5. VALEURS SANITAIRES ET ENVIRONNEMENTALES	53
5.1 Classification - Milieu de travail	53
5.2 Valeurs utilisées en milieu de travail	54
5.3 Valeurs utilisées pour la population générale	54
5.3.1 Qualité des eaux de consommation	54
5.3.2 Qualité de l'air	54
5.3.3 Valeurs moyennes dans les milieux biologiques	55
5.4 Concentrations sans effet prévisible pour l'environnement (PNEC).	56
6. MÉTHODES DE DÉTECTION ET DE QUANTIFICATION DANS L'ENVIRONNEMENT	56
6.1 Famille de substances	56
6.2 Principes généraux	56
6.2.1 Eau	56
6.2.2 Air	57
6.2.3 Sols	58
6.3 Principales méthodes	59
6.3.1 Eau	59
6.3.2 Air	62
6.3.3 Sols	63

CHLORURE DE VINYLE

6.3.4 Tableau de synthèse	67
7. BIBLIOGRAPHIE	68
8. ADDENDUM	87

CHLORURE DE VINYLE

RÉSUMÉ

1. Généralités - Principales Utilisations - Concentrations ubiquitaires

Le chlorure de vinyle est un gaz. Il est fabriqué à partir du dichloroéthylène. Il est largement utilisé comme monomère dans l'industrie des plastiques, dans les synthèses organiques et comme réfrigérant (industrie du caoutchouc, papier, verre, automobile, câbles ...). La majeure partie du chlorure de vinyle retrouvé dans l'environnement provient de l'industrie des plastiques. Il constitue un produit de dégradation du trichloroéthane, du tétrachloroéthylène, du trichloroéthylène et des dichloroéthylènes dans l'environnement.

2. Paramètres d'évaluation de l'exposition

Le chlorure de vinyle est soluble dans l'eau, il est très mobile dans les sols et peut atteindre les eaux souterraines par lixiviation. Il s'évapore facilement depuis la surface des eaux ou des sols. Il se décompose très rapidement dans l'air par photodégradation. Il ne s'hydrolyse pas. En revanche sa biodégradation est lente

3. Données toxicologiques

3.1. Toxicocinétique

Chez l'homme, le chlorure de vinyle est rapidement absorbé par inhalation et par voie orale : 30 à 40 % du chlorure de vinyle est absorbé dans les premières minutes d'inhalation. Par voie orale, l'absorption est proche de 100%. Elle est très faible par voie cutanée. Le chlorure de vinyle se distribue essentiellement dans le foie. Il est métabolisé au niveau hépatique (cytochrome P450) en composés très réactifs (époxyde et acétaldéhyde) qui peuvent former des adduits à l'ADN et les protéines hépatiques. Ces métabolites sont excrétés dans les urines, jusqu'à saturation du mécanisme de conjugaison. Au delà de ce niveau, l'élimination du chlorure de vinyle inchangé se fait via l'air expiré. Le chlorure de vinyle et ses métabolites ne s'accumulent pas dans l'organisme. Les études chez l'animal confirment les données établies chez l'homme.

3.2. Toxicité aiguë

Les intoxications aiguës par inhalation chez l'homme provoquent des dépressions du SNC, des vertiges, des troubles de la coordination des mouvements, des nausées, des céphalées, une asthénie, des troubles visuels et de la mémoire et des picotements et tremblements des extrémités. A fortes doses, un effet narcotique peut être observé.

Chez l'animal, les expositions aiguës par inhalation au chlorure de vinyle provoquent de graves arythmies cardiaques chez le chien, une augmentation de l'activité précédant des convulsions, une défaillance respiratoire et la mort chez les rongeurs. L'étude histologique

CHLORURE DE VINYLE

montre la présence de tissus congestionnés au niveau des poumons, du foie et des reins. La CL_{50} est d'environ 300 g.m^{-3} selon les espèces.

3.3. Toxicité chronique

- Effets systémiques

Des expositions chroniques à des concentrations de l'ordre de 1000 ppm peuvent provoquer des « maladies du chlorure de vinyle » : douleurs articulaires, céphalées, troubles visuels, asthénie, anorexie, douleurs abdominales et douleurs et picotement des membres, diminution de la libido, syndrome de Raynaud. Les effets systémiques qui peuvent être observés sont généralement hépatiques, spléniques, respiratoires, immunologiques, cardiovasculaires, neurologiques. Des altérations pathologiques de l'électroencéphalogramme peuvent également être notées.

Chez l'animal, les effets pour des expositions par inhalation et par voie orale correspondent à des atteintes hépatiques principalement.

- Effets cancérogènes

Le chlorure de vinyle est classé cancérogène chez l'homme par les trois organismes (EU - Catégorie 1, IARC - groupe 1 et US-EPA - groupe A). Chez l'homme, une augmentation du risque relatif des angiosarcomes hépatiques et des carcinomes hépatocellulaires est rapportée, associée à la survenue de cancer sur d'autres sites. Ces résultats sont corroborés par ceux observés chez l'animal.

Les caractères mutagènes et clastogènes du chlorure de vinyle ont été montrés, aussi bien sur les tests réalisés *in vitro* que sur ceux réalisés *in vivo* chez l'homme et chez l'animal. Ces caractéristiques jouent un rôle non négligeable dans les mécanismes de cancérogénicité du chlorure de vinyle

- Effets sur la reproduction et le développement

Des expositions prolongées au chlorure de vinyle peuvent provoquer des dysfonctionnements sexuels chez l'homme, des hypertensions et des œdèmes chez la femme enceinte, et probablement des avortements spontanés voire des malformations chez le nouveau-né chez les couples exposés ou chez les couples où le mari est exposé professionnellement. Les études chez l'animal confirment ces observations.

CHLORURE DE VINYLE

3.4. Choix de VTR

Substance chimique (n° CAS)	Source	Type d'effet	Voie d'exposition	Facteur d'incertitude	Valeur de référence	Année de révision de VTR	Date de choix
Chlorure de vinyle (75-01-4)	Exposition aiguë (14 jours)						
	ATSDR	A seuil	Inhalation	30	MRL = 1,3 mg.m ⁻³ (0,5 ppm)	2006	2009
	Exposition chronique						
	ATSDR	A seuil	Orale	30	MRL = 3.10 ⁻³ mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	2006	2009
	RIVM		Inhalation	100	TCA = 0,056 mg.m ⁻³	2001	2009
	US-EPA	Sans seuil	Orale	-	SFo vie adulte : 7,2.10 ⁻¹ (mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹) ⁻¹	2000	2009
Circulaire du MEDD (02 août 2001)	Inhalation		-	10 µg.m ⁻³ pour un risque associé de 10 ⁻⁵ soit ERU = 1.10 ⁻³	2001	2009	

CHLORURE DE VINYLE

4. Données écotoxicologiques

4.1. Ecotoxicité aiguë

- Organismes aquatiques

La toxicité du chlorure de vinyle a été étudiée chez les algues et les poissons. Aucune étude expérimentale n'est disponible chez les invertébrés. Les résultats obtenus chez *Brachydanio rerio* présentent des valeurs de $LC_{50} 96h = 210 \text{ mg.L}^{-1}$ et $NOEC 96 h = 128 \text{ mg.L}^{-1}$ (concentrations mesurées, système clôt).

Des données estimées par relation structure-activité (ECOSAR) sont également disponibles pour les trois niveaux trophiques.

- Organismes terrestres

Il n'existe pas de donnée court terme valide pour les organismes terrestres.

4.2. Ecotoxicité chronique

- Organismes aquatiques

Il n'existe pas de donnée long terme valide pour les organismes aquatiques.

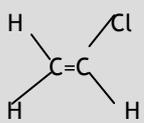
- Organismes terrestres

Il n'existe pas de donnée long terme valide pour les organismes terrestres.

CHLORURE DE VINYLE

1. GÉNÉRALITÉS

1.1 Identification/caractérisation

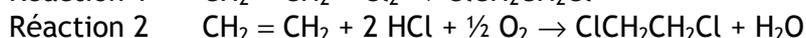
Substance chimique	N° CAS	N° EINECS	Synonymes	Forme physique (*)
<p>Chlorure de vinyle</p> <p>C_2H_3Cl</p> <p>$CH_2=CHCl$</p> 	75-01-4	200-831-0	<p>chloréthène</p> <p>chloroéthène</p> <p>chloréthylène</p> <p>chloroéthylène</p> <p>monochloroéthène</p> <p>monochloroéthylène</p> <p>vinyl chloride</p> <p>ethylene monochloride</p> <p>monovinyl chloride</p>	gazeux

(*) dans les conditions ambiantes habituelles

1.2 Principes de production

Le chlorure de vinyle est en grande partie obtenu à partir du dichloroéthylène.

Les réactions mises en œuvre dans le procédé de fabrication sont les suivantes :



La pyrolyse du dichloroéthylène issu des deux réactions donne naissance à du chlorure de vinyle et à de l'acide chlorhydrique.



Le procédé de fabrication est équilibré lorsque la totalité de l'acide chlorhydrique formé par pyrolyse est utilisé dans la réaction 2.

CHLORURE DE VINYLE

1.3 Utilisations

Le chlorure de vinyle est largement utilisé comme monomère dans la fabrication de matières plastiques (PVC et copolymères), dans les synthèses organiques et comme réfrigérant. Il trouve également de nombreuses applications dans la fabrication de produits utilisés dans le bâtiment, l'industrie automobile, l'isolation de câbles et de fils électriques, les tuyauteries, l'équipement industriel et ménager. Son utilisation est d'autre part fortement liée aux industries du caoutchouc, du papier et du verre.

1.4 Principales sources d'exposition

La majeure partie du chlorure de vinyle entrant dans l'environnement provient de l'industrie des plastiques. Par exemple, le chlorure de vinyle retrouvé dans l'environnement peut provenir de la dégradation du PVC.

Le chlorure de vinyle est aussi un des produits de dégradation dans l'environnement du trichloroéthane, du tétra-, tri- et dichloroéthylène.

Concentrations ubiquitaires

Milieu	Concentration
Air	< 10 ng.m ⁻³ (1)
Eau	
- eaux de surface	< 10 ng.L ⁻¹ (1)
- eau souterraine	< 1 µg.L ⁻¹ (1)
Sols	Non disponible
Sédiments	Non disponible

(1) Valeur estimée sur la base de données fournies par ATSDR (1997), HSDB (1999) et IUCLID (1996)
Valeur proposée par l'OMS (SIDS OECD)

- Dans l'air à proximité d'usine de production : <0.1 mg.m⁻³
- Dans l'eau : inférieur à 0,001 ppm detection limit

Résumé : le chlorure de vinyle est un gaz. Il est fabriqué à partir du dichloroéthylène. Il est largement utilisé comme monomère dans l'industrie des plastiques, dans les synthèses organiques et comme réfrigérant (industrie du caoutchouc, papier, verre, automobile, câbles ...). La majeure partie du chlorure de vinyle retrouvé dans l'environnement provient de l'industrie des plastiques. Il constitue un produit de dégradation du trichloroéthane, du tétrachloroéthylène, du trichloroéthylène et des dichloroéthylènes dans l'environnement.

CHLORURE DE VINYLE

2. PARAMÈTRES D'ÉVALUATION DE L'EXPOSITION

2.1 Paramètres physico-chimiques

Paramètre	Valeur	Étendue	Référence
Facteur de conversion (dans l'air à 20 °C)	Dans l'air : 1 ppm = 2,6 mg.m ⁻³ 1 mg.m ⁻³ = 0,385 ppm		
Seuil olfactif (ppm)			
Masse molaire (g.mol⁻¹)	62,5		HSDB (1999) , Verschueren (1996)
Point d'ébullition (°C) (à pression normale)	- 13,7	-13,3 - 14	ATSDR (1997), HSDB (1999) , Lide (1998), Rippen (1995), Verschueren (1996)
Pression de vapeur (Pa)	3,3.10 ⁵ à 20°C 3,5.10 ⁵ à 25°C	3,3 - 3,5.10 ⁵ à 20-25°C	ATSDR (1997), Hempfling <i>et al.</i> (1997), HSDB (1999) , IUCLID (1996), US EPA (1996), Verschueren (1996)
Densité	Vapeur : 2,15 (par rapport à l'air) Liquide D ₄ ²⁰ : 0,911	0,9106 à 0,912	HSDB(1999), Sax's (1996) Lide (1998), Merck (1989), IUCLID (1996)
Tension superficielle (N.m ⁻¹)			
Viscosité dynamique (Pa.s)	Vapeur : 1,072.10 ⁻⁵ à 20 °C		HSDB (1999)
Solubilité (mg.L⁻¹) dans l'eau	1 600 à 20-25 °C	915 - 2 770 à 20-25°C	ATSDR (1997), Hempfling <i>et al.</i> , (1997), HSDB(1999), IUCLID (1996), US EPA (1996), Verschueren (1996)
Log Kow	1,4	1,27 - 1,58	ATSDR (1997), Hempfling <i>et al.</i> , (1997), IUCLID (1996), STF (1991), US EPA (1996)
Koc (L.kg⁻¹)		8 - 98 ⁽¹⁾	Hempfling <i>et al.</i> , (1997), Howard (1989), Koch (1988), Streit (1992), US EPA (1996)
Coefficient de partage Matière en Suspension- eau : Kd (L.kg⁻¹)		0,0025 à 0,49 (sable)	

CHLORURE DE VINYLE

Paramètre	Valeur	Étendue	Référence
Constante de Henry (Pa.m ³ .mol ⁻¹)	2,73.10 ³ à 20 - 25 °C	2,13 à 8,00.10 ³ à 20 - 25 °C	Grathwohl (1995), Hempfling <i>et al.</i> (1997), HSDB (1999), US EPA (1996)
Coefficient de diffusion dans l'air (cm ² .s ⁻¹)	0,106 - 25 °C	-	US EPA (1996)
Coefficient de diffusion dans l'eau (cm ² .s ⁻¹)	1,2.10 ⁻⁶ à 25 °C	-	US EPA (1996)
Coefficient de diffusion à travers le PEHD (m ² .j ⁻¹)	1.10 ⁻⁶	-	Veerkamp et ten Berge (1994)
Perméabilité cutanée à une solution aqueuse (cm.h ⁻¹)	7,3.10 ⁻³	-	US EPA (1992)

(1) Koc : les diverses bases de données (ATSDR, Hempfling, IUCLID, STF, US EPA) ne proposent que des valeurs calculées par des relations QSAR faisant intervenir la solubilité, le Kow ou le MCI (Molecular Connectivity Index) du chlorure de vinyle : 8 (non précisée si c'est une valeur expérimentale ou calculée à partir du Kow), 10 (calculée à partir du MCI), 19 (calculée à partir du Kow), 56 L.kg⁻¹ (calculée à partir de la solubilité, 51 - 66 L.kg⁻¹) et 98 L.kg⁻¹ (calculée à partir de la solubilité).

2.2 Comportement

2.2.1 Dans l'eau

La solubilité du chlorure de vinyle dans l'eau s'échelonne de 915 à 2770 mg.L⁻¹ à 20-25 °C en fonction des auteurs (ATSDR, 1997 ; Hempfling *et al.*, 1997 ; HSDB, 1999 ; IUCLID 1996 ; US EPA 1996 ; Verschueren, 1996). Au regard de ces valeurs, le chlorure de vinyle est considéré comme faiblement soluble dans l'eau.

2.2.2 Dans les sols

Les valeurs du coefficient d'adsorption dans les sols (Koc) s'échelonnent de 8 à 98 L/kg (Hempfling *et al.*, 1997 ; Howard, 1989 ; Koch, 1988 ; Streit, 1992 ; US EPA, 1996 ; Lyman *et al.*, 1990). Au regard de ces données, le chlorure de vinyle est mobile dans les sols et peut atteindre les eaux souterraines par lixiviation.

2.2.3 Dans l'air

Compte tenu de sa constante de Henry élevée (2,82.10³ Pa.m³/mol) et de son importante pression de vapeur (3330 hPa à 20 °C), le chlorure de vinyle se volatilise facilement et rapidement des eaux de surface à l'atmosphère (demi-vie de quelques heures) ou du sol à l'atmosphère (OECD 2001).

CHLORURE DE VINYLE

2.3 Persistance

2.3.1 Dégradation abiotique

Le chlorure de vinyle se décompose rapidement dans l'air par réaction avec les radicaux hydroxyles. Les produits de dégradation sont le chlorure d'hydrogène et le chlorure de formaldéhyde (Callahan *et al.*, 1979).

A la surface des sols, il peut se produire une photodégradation (IPCS, 1999 ; OECD SIDS 2001).

L'hydrolyse ne semble pas être un processus majeur de dégradation abiotique du chlorure de vinyle (Mabey *et al.*, 1981; OECD SIDS 2001).

2.3.2 Biodégradation

Les données disponibles concernant la biodégradation du chlorure de vinyle indiquent une biodégradation (aérobie et anaérobie) possible mais lente (EPA 1977, ATSDR 1997). Davis et Capenter (1990) ont mis en évidence un taux de dégradation aérobie de 30% après 40 jours et de 99% après 108 jours. Ils en déduisent un temps de demi-vie de 60 jours. En condition anaérobie, la dégradation varie de 21% à 100% selon le système utilisé (Freitag *et al.*, 1985).

2.4 Bio-accumulation et métabolisme

2.4.1 Organismes aquatiques

Des essais ont été réalisés par Freitag *et al.* (1985) ainsi que Lu *et al.* (1977). Les BCF mesurés sont inférieurs à 10 pour les poissons (*Leuciscus idus*), compris entre 15 et 30 pour les invertébrés et de 40 pour les algues (*Chlorella sp.*) (Freitag *et al.*, 1985 ; Eurochlor, 1999). Cependant ces essais ont été réalisés dans des conditions statiques et ne sont pas utilisables en raison de la forte volatilité du chlorure de vinyle.

Toutefois, le BCF peut être estimé par des relations de structure activité (QSAR). Avec un log Kow de 1,4, un log BCF_{fish} = 0,49 peut être déterminé en utilisant la relation proposée par Veith *et al.* (1979) et reprise dans le Technical Guidance Document (TGD, 1996). La bioaccumulation du chlorure de vinyle chez les organismes aquatiques sera par conséquent limitée.

2.4.2 Organismes terrestres y compris les végétaux

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

CHLORURE DE VINYLE

Résumé : le chlorure de vinyle est faiblement soluble dans l'eau, il est très mobile dans les sols et peut atteindre les eaux souterraines par lixiviation. Il s'évapore facilement depuis la surface des eaux ou des sols. Il se décompose très rapidement dans l'air par photodégradation. Il ne s'hydrolyse pas. En revanche sa biodégradation est lente.

CHLORURE DE VINYLE

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 (l'OMS IPCS, 1999 ; l'IARC, 2008, l'US EPA (IRIS), 2000 et l'ATSDR, 2006). Les références bibliographiques aux auteurs sont citées pour permettre un accès direct à l'information scientifique mais n'ont pas fait l'objet d'un nouvel examen critique par les rédacteurs de la fiche.

3.1 Devenir dans l'organisme

La distribution du chlorure de vinyle est rapide et étendue mais son accumulation dans l'organisme est limitée par un métabolisme et une excrétion rapide (Bolt *et al.*, 1977)

La principale voie d'exposition au chlorure de vinyle chez l'homme est la voie respiratoire. Après inhalation, seulement 30-40 % seulement sont absorbés.

Etudes chez l'homme

Les études par inhalation chez l'homme et l'animal montrent que le chlorure de vinyle est rapidement absorbé jusqu'à ce qu'il atteigne une concentration d'équilibre et un coefficient de partition entre l'air et le sang (Bolt *et al.*, 1977 ; Krajewski *et al.*, 1980). Cinq jeunes adultes volontaires sains ont été exposés par inhalation au chlorure de vinyle à des concentrations comprises entre 7,5 et 60 mg.m⁻³. Quarante deux pourcent (42 %) du chlorure de vinyle ont été absorbés. Le maximum de rétention survient en 15 minutes, et le pourcentage de rétention est indépendant de la concentration en chlorure de vinyle de l'air inspiré. Après arrêt de l'exposition, la concentration en chlorure de vinyle dans l'air expiré diminue rapidement pour atteindre 4 % en 30 minutes (Krajewski *et al.*, 1980).

Par voie orale, l'absorption est proche de 100 % et une fraction non métabolisée lors du passage dans le foie est expirée. Aussi la dose interne effective nette peut être inférieure à ce qui est absorbé, notamment à fortes concentrations lorsque le métabolisme du chlorure de vinyle est saturé.

Etude chez l'animal

Chez l'animal, l'administration, par gavage, chez le rat de doses uniques de 0,05, 1 ou 100 mg.kg⁻¹ de poids corporel de chlorure de vinyle marqué au ¹⁴C et dissous dans l'huile de maïs, permet d'observer dans l'air expiré 72 heures après l'arrêt de l'exposition respectivement 1,4 %, 2,1 % et 67 % de chlorure de vinyle non modifié (Watanabe *et al.*, 1976a). Les taux urinaires sont respectivement de 59 %, 68 % et 11 %, alors que le ¹⁴CO₂

CHLORURE DE VINYLE

présent dans l'air expiré représente 9 %, 13 % et 2,5 %. Les auteurs ont également pu constater que le foie conserve pour toutes les doses une activité métabolique 3 à 5 fois supérieure à celle notée dans les muscles, les poumons ou les tissus gras.

Pour la voie cutanée, des études chez le singe ont montré que le chlorure de vinyle était très peu absorbé. En effet, après une exposition de 2-2,5 heures au chlorure de vinyle gazeux à des doses de 800 ppm et 7000 ppm, respectivement 0,031% et 0,023% du chlorure de vinyle total ont été absorbés (Hefner *et al*, 1975a). Le chlorure de vinyle absorbé par voie cutanée est éliminé en grande partie par les poumons.

Après absorption, la principale voie métabolique du chlorure de vinyle est le système des mono-oxygénases notamment le cytochrome P-450. A faibles concentrations, le CYP2E1 est responsable de l'essentiel de la métabolisation du chlorure de vinyle (forte affinité mais faible capacité de transformation) (Guengerich *et al*, 1991). A fortes concentrations, la métabolisation du chlorure de vinyle provoque une destruction des enzymes P450 par les métabolites formées (Reynolds *et al*, 1975a et b, Guengerich and Strickland, 1977). Ce phénomène suggère l'apparition d'intermédiaires métaboliques très réactifs lors de la métabolisation du chlorure de vinyle (Guengerich and Strickland, 1977) qui sont inhibés par le glutathion (Ivanetich *et al.*, 1977). Les différents intermédiaires de métabolisation sont résumés dans la Figure 1.

CHLORURE DE VINYLE

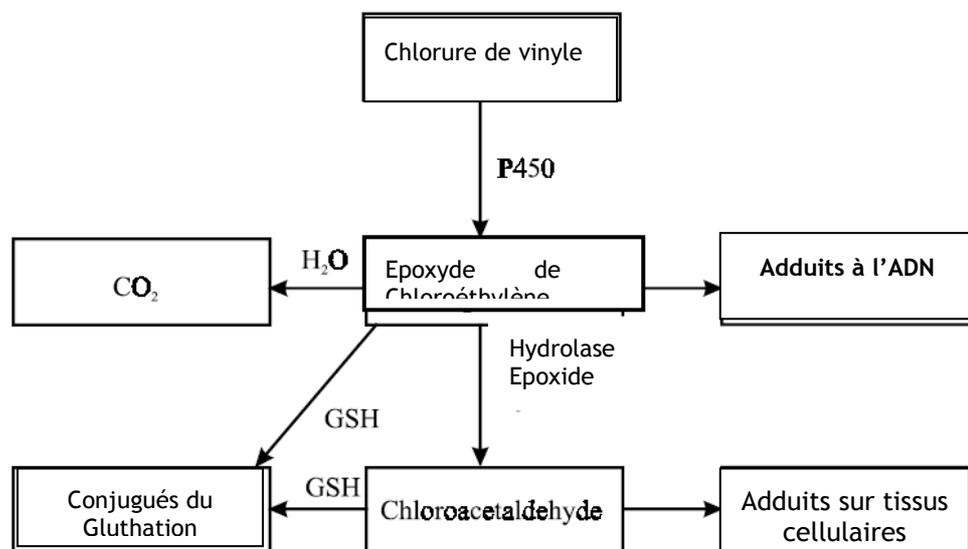


Figure 1 Métabolisme du chlorure de vinyle (d'après US-EPA, 2000)

GSH : glutathion

L'oxyde de chloroéthylène constitue un métabolite très réactif capable de réagir sur l'ADN pour y former des adduits (Sabadie *et al.*, 1980, Zielinski et Hergenbahn, 2001). Cet époxyde peut également, spontanément ou sous l'action d'une époxide hydrolase, se transformer en chloroacétaldéhyde, composé réactif pouvant lui aussi former des adduits.

La toxicité de ces deux substances sur le foie est liée à leur capacité à créer des liaisons covalentes avec les protéines hépatiques (le chloroacétaldéhyde) et avec l'ADN ou à l'ARN (oxyde de chloroéthylène) (Bolt, 1986 ; Guengerich et Watanabe, 1979 ; Guengerich *et al.* 1979 1981 ; Kappus *et al.*, 1976 ; Watanabe *et al.*, 1978a, 1978b). Les animaux les plus jeunes sont plus sujets à la formation de ces adduits que l'adulte. Ce résultat a été montré dans l'étude de Morinello *et al.*, 2002a chez le rat adulte exposé à 0, 10, 100 et 1100 ppm, pendant 6 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 1 ou 4 semaines. Ces mêmes doses ont été testées chez de jeunes rats pendant 5 jours.

Ces deux composés sont principalement détoxifiés par conjugaison au glutathion via la glutathion-S transférase (Gwinner *et al.*, 1983 ; Laib, 1981 ; Tarkowski *et al.*, 1980). Les conjugués sont ensuite hydrolysés, et ces conjugués de la cystéine sont excrétés dans l'urine (Hefner *et al.*, 1975b). Chez le rat, deux principaux métabolites ont été identifiés : ce sont la N-acétyl-S-(2-hydroxyethyl)cystéine et l'acide thioglycolique (Watanabe *et al.*, 1976a).

CHLORURE DE VINYLE

Ainsi, à faible concentration, les métabolites du chlorure de vinyle sont éliminés majoritairement dans les urines. Lorsque la voie métabolique arrive à saturation, aussi bien par voie orale (entre 1 et 100 mg.kg⁻¹.j⁻¹) que par inhalation (environ 100 ppm ou 260 mg.m⁻³), la proportion de chlorure de vinyle inchangé dans l'air exhalé augmente et l'acide chloracétique peut directement être excrété dans les urines (Hefner *et al.*, 1975b ; Watanabe *et al.*, 1976a, 1976b).

Mécanisme d'action :

L'action toxique du chlorure de vinyle se manifeste par l'apparition d'adduits à l'ADN. 98 % des adduits formés par le chlorure de vinyle est le 7-(2-oxoethyl)guanine (OEG) qui ne semble pas avoir d'effet cancérigène (Laib, 1986 ; Swenberg *et al.*, 1992). En revanche la cancérogénicité du chlorure de vinyle est attribuée à la formation de 4 éthéno ADN-adduits dont les concentrations sont généralement beaucoup plus faibles que celle de l'OEG mais qui sont plus persistants. Ces substances peuvent conduire à des transcriptions ou à des réplifications erronées.

Résumé : Chez l'homme, le chlorure de vinyle est rapidement absorbé par inhalation et par voie orale : 30 à 40 % du chlorure de vinyle est absorbé dans les premières minutes d'inhalation. Par voie orale, l'absorption est proche de 100%. Elle est très faible par voie cutanée. Le chlorure de vinyle se distribue essentiellement dans le foie. Il est métabolisé au niveau hépatique (cytochrome P450) en composés très réactifs (époxyde et acétaldéhyde) qui peuvent former des adduits à l'ADN et les protéines hépatiques. Ces métabolites sont excrétés dans les urines, jusqu'à saturation du mécanisme de conjugaison. Au delà de ce niveau, l'élimination du chlorure de vinyle inchangé se fait via l'air expiré. Le chlorure de vinyle et ses métabolites ne s'accumulent pas dans l'organisme.

Les études chez l'animal confirment les données observées chez l'homme.

3.2 Toxicologie aiguë

Études chez l'homme

Par inhalation, les intoxications aiguës au chlorure de vinyle induisent une dépression du système nerveux central qui s'accompagne de symptômes tels que des vertiges, des troubles de la coordination des mouvements, des nausées, des maux de tête, un état de fatigue, des troubles visuels et de la mémoire ainsi que des picotements et des tremblements au niveau des extrémités (Ho *et al.*, 1991 ; Langauer-Lewowicka *et al.*, 1983 ; Marsteller *et al.*, 1975 ; Suci *et al.*, 1963). A forte concentration, le chlorure de vinyle exerce un effet narcotique qui a conduit un temps son utilisation comme anesthésique (ACGIH, 2003).

CHLORURE DE VINYLE

Deux cas de mortalité presque immédiate après une exposition au chlorure de vinyle sont rapportés dans la littérature mais les niveaux d'exposition ne sont pas connus (Danziger, 1960).

Des étourdissements, une perte de l'orientation et une sensation de brûlure au niveau des pieds ont été observés lors de l'exposition d'hommes volontaires à 65 g.m^{-3} (25 000 ppm) de chlorure de vinyle pendant 3 minutes (Patty *et al.*, 1930). La disparition rapide de ces symptômes après l'arrêt de l'exposition a néanmoins été suivie de forts maux de tête.

Dans une étude similaire réalisée chez des volontaires sains exposés 5 minutes deux fois par jour (avec un intervalle de 6 heures) pendant 3 jours consécutifs à différentes concentrations de chlorure de vinyle, les auteurs ont pu observer l'absence d'effet à $4\,000 \text{ ppm}$ ($10,4 \text{ g.m}^{-3}$), l'apparition de vertiges à $8\,000 \text{ ppm}$ ($20,8 \text{ g.m}^{-3}$) (1 homme sur 6) et de fortes nausées accompagnées de troubles visuels à la plus forte concentration de $20\,000 \text{ ppm}$ (52 g.m^{-3}) (Lester *et al.*, 1963).

Baretta *et al.* (1969) ont exposé au chlorure de vinyle 13 hommes volontaires à des concentrations plus modérées de 130 mg.m^{-3} (50 ppm), 650 mg.m^{-3} (250 ppm) et $1\,300 \text{ mg.m}^{-3}$ (500 ppm) pendant 7,5 heures. Des réponses subjectives et neurologiques sont mesurées avant l'exposition puis à une heure d'intervalle. Vingt quatre heures après l'arrêt de l'exposition, des échantillons de sang et d'urines sont prélevés. Aucun effet n'est observé à l'exception d'une certaine sécheresse des yeux et du nez à la concentration de $1\,300 \text{ mg.m}^{-3}$. L'exposition ne provoque aucun effet notable lors de l'examen neurologique et sur les résultats des tests mentaux, de coordination ou de dextérité manuelle. Les analyses biochimiques se sont révélées normales.

Un homme dont les mains avaient été aspergées de chlorure de vinyle a développé un érythème et quelques brûlures du second degré (Harris, 1953).

Résumé : Les intoxications aiguës par inhalation chez l'homme provoquent des dépressions du SNC, des vertiges, des troubles de la coordination des mouvements, des nausées, des céphalées, une asthénie, des troubles visuels et de la mémoire et des picotements et des tremblements des extrémités. A fortes doses, un effet narcotique peut être observé.

Études chez l'animal

De courtes expositions par inhalation à des concentrations de 100 000 à 400 000 ppm (260 à $1\,040 \text{ g.m}^{-3}$) entraînent la mort, en 30 à 60 minutes, chez le rat, le cobaye et la souris (Lester *et al.*, 1963; Mastromatteo, 1960). La CL_{50} - 2 heures chez le rat, la souris, le cobaye et le lapin a été calculée respectivement égale à 390 g.m^{-3} (150 000 ppm), 293 g.m^{-3} (112 800 ppm), 595 g.m^{-3} (230 000 ppm) et 295 g.m^{-3} (115 000 ppm).

CHLORURE DE VINYLE

L'inhalation brutale de chlorure de vinyle entraîne une dépression du système nerveux central et la mort est précédée d'un accroissement de l'activité motrice, d'ataxie et de convulsions suivies d'une défaillance respiratoire.

Chez le chien exposé à des concentrations anesthésiantes de chlorure de vinyle (entre 100 000 et 400 000 ppm), plusieurs auteurs ont pu observer de graves arythmies cardiaques, caractérisées par une tachycardie intermittente, des extrasystoles ventriculaires et une fibrillation ventriculaire (Carr *et al.*, 1949 ; Oster *et al.*, 1947).

Par ailleurs, les analyses histologiques ont révélé chez la souris et le rat la présence de tissu congestionné principalement localisé au niveau des poumons, du foie et des reins (exposition de 30 minutes entre 200 000 ppm (520 g.m⁻³) et 300 000 ppm (780 g.m⁻³) (Mastromatteo *et al.*, 1960).

Résumé : chez l'animal, les expositions aiguës par inhalation au chlorure de vinyle provoquent de graves arythmies cardiaques chez le chien, une augmentation de l'activité précédant des convulsions, une défaillance respiratoire et la mort chez les rongeurs. L'étude histologique montre des congestions au niveau des poumons, du foie et des reins. La CL₅₀ est d'environ 300 g.m⁻³ selon les espèces.

3.3 Toxicologie chronique

3.3.1 Effets généraux (non cancérogènes - non reprotoxiques)

Études chez l'homme

En milieu industriel, l'exposition à des concentrations de l'ordre de 2 600 mg.m⁻³ (1 000 ppm) qui n'était pas rare avant 1974 pendant des périodes d'un mois à plusieurs années était à l'origine d'un syndrome particulier observé chez des ouvriers travaillant avec le chlorure de vinyle et appelé « maladie du chlorure de vinyle ».

Les symptômes évoqués consistaient en douleurs articulaires et céphalées, étourdissements, troubles visuels, fatigue et perte d'appétit, nausées, insomnies, essoufflements, douleurs abdominales, douleurs et picotements dans les membres, diminution de la libido, perte de poids et syndrome de Raynaud (anomalie de la circulation sanguine au niveau des extrémités) (Laplanche *et al.* 1987, 1992 ; Thiess *et al.*, 1974).

Ce syndrome de Raynaud a parfois été associé à des lésions de sclérodermie avec une atteinte conséquente des os de type acro-ostéolyse chez des personnes qui étaient chargées du nettoyage à la main des autoclaves de polymérisation du chlorure de vinyle (les « décroiseurs ») (Lauwerys, 1982). Les scléroses cutanées principalement localisées au niveau des doigts de la main ont également pu être observées, chez ces travailleurs fortement exposés, au niveau des bras, du cou et la face du visage (Jayson *et al.*, 1976).

CHLORURE DE VINYLE

En plus des modifications de la circulation périphérique semblables à la maladie de Raynaud, une hypertrophie du foie et de la rate (splénomégalie avec une hypertension portale) et des troubles respiratoires sont notés (dyspnée, emphysème, insuffisance respiratoire, fibrose pulmonaire) (Lange *et al.*, 1974 ; Leibach *et al.*, 1981 ; Marsteller *et al.*, 1975 ; Suciú *et al.*, 1975 ; Veltmann *et al.*, 1975 Walker, 1976.).

L'atteinte hépatique a été confirmée par l'utilisation de techniques invasives telles que la cœlioscopie ou les biopsies. En milieu professionnel, ces examens ont révélé la présence de granulations anormales visibles à la surface du foie, la formation fréquente de noyaux de fibrose périsinusoïdale (Marstellet *et al.*, 1975 ; Tamburro *et al.*, 1984), et l'apparition de fibrose périportale (Maroni *et al.*, 2003). Dans une étude particulièrement bien documentée, une hypertension portale associée à un aspect histologique de fibrose non cirrhotique a été diagnostiquée chez 17 des 180 salariés affectés à la polymérisation du chlorure de vinyle (Leibach *et al.*, 1981).

Les dommages causés par le chlorure de vinyle sur le foie sont :

- fibrose subcapsulaire, portale et périsinusoïdale
- hyperplasie des hépatocytes et des cellules sinusoides
- hypertension portale

(Buchancova *et al.*, 1985; Doss *et al.*, 1984; Gedigk *et al.*, 1975; Lilis *et al.*, 1975; Marsteller *et al.*, 1975; Popper and Thomas, 1975; Tamburro *et al.*, 1984).

Les principales anomalies immunologiques rapportées chez les patients atteints de la maladie du chlorure de vinyle sont une hyperglobulinémie, une cryoglobulinémie, une cryofibrinogénémie et une activation *in vivo* du complément (Ward *et al.*, 1976). Il existe en effet une corrélation étroite entre la sévérité de « la maladie du chlorure de vinyle » et les anomalies immunologiques détectées (Graiger *et al.*, 1980 ; Langauer-Lewowicka *et al.*, 1976 ; Ward *et al.*, 1976).

La sévérité et la probabilité d'apparition de la maladie du chlorure de vinyle sont également liées à la présence de certaines allèles codant pour le système HLA.(Serratrice *et al.*, 2001)

Des examens par immunofluorescence de biopsies de la peau et des poumons ont montré des dépôts d'IgG associées aux compléments C3 et de la fibrine et sont en relation avec les lésions histologiques décrites pour les petits vaisseaux sanguins La présence d'IgG dont la structure est altérée suggère que le chlorure de vinyle ou ses métabolites se lient avec ces molécules et gênent leur fonctionnement normal (Graiger *et al.*, 1980).

Bencko *et al.* (1988) ont observé une augmentation significative des niveaux de IgA, IgG, IgM dans le sérum des salariés exposés à des faibles concentrations de chlorure de vinyle (< 10

CHLORURE DE VINYLE

mg.m⁻³); il a été aussi constaté une diminution significative du niveau des IgG pour des expositions plus fortes (> 10 mg.m⁻³).

Des études anciennes ont rapporté une augmentation non significative de la mortalité due à des maladies cardiovasculaires parmi les salariés exposés au chlorure de vinyle (Ebihara, 1982 ; Greiser *et al.*, 1982).

Des troubles neurologiques de type polyneuropathie sensorielle et motrice (Perticoni *et al.*, 1986 ; Podoll *et al.*, 1990), et des troubles psychiatriques (syndromes neurasthéniques et dépressifs (Penin *et al.*, 1975) sont fréquemment observés. Des altérations de l'électroencéphalogramme sont également notées chez les patients (Penin *et al.*, 1975 ; Stýblová *et al.*, 1981).

Études chez l'animal

Par inhalation, une exposition à long terme au chlorure de vinyle entraîne une augmentation de la mortalité. Des rats exposés à 260 mg.m⁻³ (100 ppm) 6 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 12, 18 et 24 mois et des souris exposées à 130 mg.m⁻³ (50 ppm) pendant 6, 12 et 18 mois présentent des altérations morphologiques du foie de type hépatocarcinome et angiosarcome (Drew *et al.*, 1983). Cet effet est également observé chez le rat (Sprague-Dawley) exposé 6 heures par jour, 7 jours par semaine pendant 13 semaines à des concentrations de 10, 100 et 1100 ppm (Thornton *et al.*, 2002).

Une atteinte rénale et une dégénérescence du myocarde sont observées chez le rat à 5000 ppm après une exposition chronique de 1 an (Feron *et al.*, 1979).

Chez le rat, l'étude de Bi *et al.* (1985) a permis de déterminer pour une exposition de 12 mois des NOAEC de 260 mg.m⁻³ (100 ppm) et 2,6 mg.m⁻³ (1 ppm) respectivement basés sur l'absence d'effet toxique au niveau du foie et des reins, en contradiction avec les résultats de l'étude de Drew *et al.*, 1983.

Par voie orale, des études de toxicité chronique (108 semaines, 5 jours par semaine dans l'alimentation et 149 semaines dans l'alimentation) chez le rat montrent une augmentation de la mortalité chez le mâle à des doses supérieures ou égales à 5 mg.kg⁻¹.j⁻¹ et chez la femelle à des doses supérieures ou égales à 1,3 mg.kg⁻¹.j⁻¹ (Feron *et al.*, 1981 ; Til *et al.*, 1983, 1991).

A long et à moyen terme, par voie orale, l'organe cible principal est le foie. Une augmentation relative du poids du foie est observée après 6 à 12 mois d'une exposition à 14,1 mg.kg⁻¹.j⁻¹ (Feron *et al.*, 1981).

Des modifications histomorphologiques du foie y compris une nécrose hépatocellulaire sont observées à des doses supérieures ou égales à 5 mg.kg⁻¹.j⁻¹ chez les femelles et 17 mg.kg⁻¹.j⁻¹ chez les mâles. Des modifications de la forme, de la taille des hépatocytes et de leurs noyaux sont notées à des doses de 1,3 mg.kg⁻¹.j⁻¹ (Feron *et al.*, 1981).

CHLORURE DE VINYLE

Des foyers d'altérations hépatocellulaires avec apparition de cellules claires ou d'éosinophiles sont observées à la dose de $1,3 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ alors que des cellules basophiles le sont à des doses de $0,014 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (Til *et al.*, 1983, 1991).

A $17 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$, le temps de coagulation est diminué et le NOAEL est de $5,6 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (Feron *et al.*, 1981).

Feron *et al.*, (1981) ont étudié chez le rat Wistar (60-80 animaux.sexe⁻¹.lot⁻¹) l'exposition au chlorure de vinyle par ingestion dans l'alimentation pendant 144 semaines. Les doses administrées sont 0 - 1,7 - 5,0 - 14,1 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$. Les effets observés sont principalement hépatiques : lésions hépatiques non néoplasiques, angiosarcomes hépatiques et pulmonaires, carcinomes hépatocellulaires et nodules néoplasiques hépatiques. Les résultats figurent dans le tableau ci-dessous :

Tumeur type/sexe	Incidence - dose de Chlorure de vinyle ($\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$)			
	0	1,7	5,0	14,1
Angiosarcome du foie				
Male	0/55	0/58	6/56	27/59
Femelle	0/57	0/58	2/59	9/57
Carcinome hépatocellulaire				
Male	0/55	1/58	2/56	8/59
Femelle	0/57	4/58	19/59	29/57
Nodules néoplasiques				
Male	0/55	1/58	7/56	23/59
Femelle	2/57	26/58	29/59	44/57
Angiosarcome pulmonaire				
Male	0/55	0/58	4/56	19/59
Femelle	0/57	0/58	1/59	5/57
Mesotheliome abdominal				
Male	3/55	1/58	7/56	8/59
Femelle	1/57	6/58	3/59	3/57
Tumeurs mammaires (adénomes, adénocarcinomes, carcinomes anaplasiques) femelle	3/57	2/58	5/59	9/57

CHLORURE DE VINYLE

Toujours chez le rat, l'administration journalière de $30 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ de chlorure de vinyle pendant 2 ans entraîne l'apparition de fibrose cutanée. Le collagène nouvellement synthétisé présente une structure modifiée par l'augmentation de liaisons croisées intra et intermoléculaires (Knight *et al.*, 1987).

Til et al, 1983, 1991 ont étudié la toxicité du chlorure de vinyle par voie orale chez le rat Wistar ($100.\text{sexe}^{-1}.\text{lot}^{-1}$ pour le *témoin* et les deux doses les plus faibles, $50.\text{sexe}^{-1}$ pour la dose la plus élevée) pendant 149 semaines. Les doses d'exposition étaient de 0 - 0,46 - 4,6 - 46 ppm dans l'alimentation.

La volatilité du chlorure de vinyle a contraint les auteurs à administrer le chlorure de vinyle en mélange avec des granules de PVC (pour encapsuler le chlorure de vinyle dans le PVC). La dose moyenne administrée pour les deux sexes a été évaluée, pendant les 4 heures quotidiennes de prise alimentaire, à $0 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ - $0,018 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ - $0,17 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ et $1,7 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$. Après prise en compte du chlorure de vinyle excrété donc non absorbé, les doses calculées réellement absorbées sont $0 - 0,014 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ - $0,13 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ et $1,3 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$.

Des effets hépatiques ont été notés : des lésions néoplasiques et non néoplasiques. Pour déterminer un effet à seuil, l'effet critique non néoplasique retenu est le polymorphisme des cellules hépatiques. Un LOAEL de $1,7 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ a été établi pour l'augmentation significative du polymorphisme des hépatocytes chez le mâle et la femelle. Un NOAEL de $0,17 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ a également été établi. Une augmentation de l'incidence des kystes hépatiques chez la femelle a également été notée à la dose la plus élevée ($1,7 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$). D'autres lésions histopathologiques ont également été observées à toutes les doses étudiées chez la femelle et à la plus forte dose chez le mâle. Mais ces observations n'ont pas été retenues pour établir une VTR à seuil car ces lésions ont été considérées comme étant des lésions pré-néoplasiques.

Résumé : Des expositions chroniques à des concentrations de l'ordre de 1000 ppm peuvent provoquer la « maladie du chlorure de vinyle » : douleurs articulaires, céphalées, troubles visuels, asthénie, anorexie, douleurs abdominales et douleurs et picotement des membres, diminution de la libido syndrome de Raynaud. Les effets systémiques qui peuvent être observés sont généralement hépatiques, spléniques, respiratoires, immunologiques, cardiovasculaires, neurologiques. Des modifications significatives de l'électroencéphalogramme peuvent également être notées.

Chez l'animal, les effets pour des expositions par inhalation et par voie orale correspondent à des atteintes hépatiques principalement.

CHLORURE DE VINYLE

Effets systémiques

Substance Chimique (n° CAS)	Voies d'exposition	Taux d'absorption		Organe cible	
		Homme	Animal	Principal	Secondaire
Chlorure de vinyle 75-01-4	Inhalation	30 à 40 % ¹	ND*	Foie	Os, Peau, Rate Système nerveux central Système nerveux périphérique Système circulatoire Syst. Immunitaire Syst respiratoire
	Ingestion	ND*	90 à 100 % ²	Foie	Peau, Système circulatoire
	Cutanée	ND	0,02-0,03% ³	ND	ND

* Non déterminé

¹ Krajewski *et al.*, 1980

² US-EPA 2000

³ Hefner *et al.*, 1975a

CHLORURE DE VINYLE

3.3.2 Effets cancérigènes

3.3.2.1. Études principales

Études chez l'homme

Le chlorure de vinyle a été associé à des tumeurs du foie, du cerveau, du poumon et du système hématolymphopoiétique (IARC, 2008). Toutes les études traitent de l'exposition par inhalation et concernent des populations exposées professionnellement.

Les trois premiers cas d'angiosarcomes chez des travailleurs exposés au chlorure de vinyle ont été signalés en 1974 (Creech *et al.*, 1974). Depuis, un grand nombre d'études épidémiologiques ont conforté la relation entre l'exposition au chlorure de vinyle et l'apparition d'angiosarcomes du foie qui est un type de cancer extrêmement rare dans la population générale (25 à 30 cas par an aux Etats-Unis), (Heath *et al.*, 1975) et dont le temps de latence est très long.

Deux cohortes ont été étudiées afin de mieux comprendre la relation entre l'exposition au chlorure de vinyle et l'apparition de cancers.

La cohorte américaine a regroupé 10173 travailleurs de 37 usines. Parmi ces usines, 11 usines (1214 travailleurs) produisant seulement du chlorure de vinyle monomère, 18 usines (6848 travailleurs) produisant seulement du PVC, 3 usines (935 travailleurs) produisant du PVC et du chlorure de vinyle monomère et 5 usines (1176 travailleurs) produisant des homopolymères⁴ et des copolymères⁵. Seuls les travailleurs hommes ont été retenus dans cette cohorte à condition qu'ils aient au moins été exposés pendant 1 an avant le 31/12/72 et qu'ils aient été employés à partir de 1942.

Cette cohorte a été étudiée plusieurs fois par Cooper (1981) Wong *et al.* (1991) (mise à jour du données au 31/12/89), Mundt *et al.* (2000) (mise à jour des données au 31/12/95 et légère modification des critères d'entrée).

⁴ Polymère issu d'une seule espèce de monomère

⁵ Polymère issu de plusieurs espèces de monomères.

CHLORURE DE VINYLE

Le tableau suivant récapitule les résultats de l'étude de Mundt *et al.* (2001) pour tout cancer.

Description de la cohorte	Type de cancer	Risque relatif (SMR)	Intervalle de confiance à 95%	Nombre de décès
10109 travailleurs mâles blancs employés plus d'un an entre 1942 et 1972	Toute cause	0,83	[0,8-0,86]	-
	Néoplasmes malins	0,96	[0,90-1,03]	-
	Cancers du foie et des voies digestives	3,59	[2,84-4,46]	80
	Cerveau et SNC	1,42	[1,0-1,97]	36
	Poumons	0,82	[0,73-0,92]	303
	Tissus lymphatiques et hématopoiétiques	0,86	[0,67-1,08]	71
	Lymphosarcomes et réticulosarcomes	1,20	[0,62-2,09]	12
	Cancer de la peau (néoplasmes malins)	0,64	[0,33-1,12]	12

Le tableau suivant résume les différents résultats pour le cancer du foie

Description de la cohorte	Type de cancer	Catégories d'exposition	Nombre de cas/décès	Risque relatif (SMR)	Intervalle de confiance à 95%
10109 travailleurs mâles blancs employés plus d'un an entre 1942 et 1972	Foie et voies biliaires	Exposition au VCM	80	3,59	[2,84-4,46]
		Temps d'exposition			
		1-4 ans	7	0,83	[0,33-1,71]
		5-9 ans	10	2,15	[1,03-3,96]
		10-19 ans	39	6,79	[4,83-9,29]
		>20 ans	24	6,88	[4,40-10,23]
		Latence			
		10-19 ans	9	2,87	[1,31-5,44]
		20-29 ans	21	3,23	[2,00-4,93]
		>30	50	4,34	[3,22-5,72]
Première exposition					
<1950	48	4,99	[3,68-6,62]		
1950-59	32	3,11	[1,97-4,67]		

Une analyse complémentaire a été réalisée pour une usine de Louisville (USA), qui était incluse dans l'étude multicohortes publiée par Lewis *et al.*, 2003. Historiquement, ce site est le premier où une augmentation significative des angiosarcomes hépatiques a été notée chez les travailleurs exposés au chlorure de vinyle. Cette cohorte comptait 2200 personnes employées pendant au moins 1 an sur le site entre 1942 et 1972. Comme il est habituel dans les études de cohorte professionnelle, la mortalité (toute cause) de cette population s'est avérée inférieure à celle de la population générale du fait d'un effet de travailleur sain (903 décès contre 1008,8 attendus, soit un SMR = 0,88 (IC non précisé)). Cependant les décès liés au cancer sont légèrement supérieurs aux prédictions (264 décès contre 248,2 attendus soit un SMR = 1,06 (IC non précisé)) et la mortalité par cancers du foie et des voies biliaires est très

CHLORURE DE VINYLE

significativement plus élevée que dans cette population que dans la population générale (24 décès contre 6 attendus SMR = 4).

Les études réalisées sur ces cohortes ont montré que l'apparition de l'angiosarcome était étroitement liée à l'exposition au chlorure de vinyle mais pas aux autres substances. Le risque d'apparition d'un cancer du cerveau est plus important parmi les travailleurs engagés avant 1950 mais n'est pas lié à l'exposition au chlorure de vinyle.

Une autre cohorte a également été étudiée : la cohorte multicentrique européenne, conduite dans 4 pays (Italie, norvège, Suède et Royaume Uni). Le premier rapport étudiant cette cohorte jusqu'au 31 décembre 1986 a été fait par Simonato *et al.*, 1991. Une mise à jour a été faite par Ward *et al.*, 2001 pour tenir compte des nouvelles données (jusqu'en 1997). L'étude regroupe 19 usines, dont 11 produisent du chlorure de vinyle monomère et du PVC, 2 produisent uniquement du chlorure de vinyle, 5 produisent uniquement du PVC, et une est une usine utilisant le PVC dans ses procédés. Des travailleurs (hommes) ayant été employés au moins une année entre 1942 et 1972 et exposés au chlorure de vinyle ont été inclus dans l'étude. La période d'observation a commencé en 1955. Le rapport le plus récent propose une mise à jour des informations sur la survie des travailleurs de 17 des 19 sites et des incidences de cancer de 13 sites de 3 pays. En complément de ces informations, les résultats pour la plupart des cohortes nationales ont été publiés séparément (Byren *et al.*, 1976 ; Fox et Collier, 1977 ; Molina *et al.*, 1981 ; Heldaas *et al.*, 1984, 1987 ; Jones *et al.*, 1988 ; Hagmar *et al.*, 1990 ; Pirastu *et al.*, 1990 , 1998 ; Langard *et al.*, 2000).

Parmi les 12700 hommes inclus dans la cohorte entière (Ward *et al.*, 2001), 2665 personnes sont décédées (21% de l'effectif, valeur variant entre 10 et 33 % selon les pays), au moment de la mise à jour des données entre 1993 et 1997 selon les pays.

En général, l'exposition au chlorure de vinyle dans les usines étudiées était plus importante dans les premières années de l'étude (années 1950-1965) que vers les années 1976-1988.

Sur la base des données de diagnostics, 71 cas de cancers du foie ont été identifiés et utilisés dans l'analyse pour définir la latence, la durée du travail, l'exposition cumulée et l'éventuel emploi en tant que nettoyeur d'autoclave. Sur cette même base, 37 cas d'angiosarcomes et 10 cas de carcinomes hépatocellulaires ont été confirmés. Des analyses détaillées de la latence, de la durée de l'exposition, de l'exposition cumulée ont également été réalisées.

CHLORURE DE VINYLE

Le tableau suivant récapitule les principaux résultats de l'étude de Ward *et al.* (2001)

Description de la cohorte	Type de cancer	Risque relatif (SMR)	Intervalle de confiance à 95%	Nombre de décès
12700 travailleurs européens sur 19 usines dans 3 pays produisant ou utilisant du PVC ou du VCM	Mortalité Toute cause	0,85	[0,82-0,88]	-
	Tout cancer	0,99	[0,93-1,06]	-
	Cancers primitifs du foie	2,40	[1,8-3,14]	53
	Cancer du cerveau	0,93	[0,60-1,39]	24
	Cancer du poumon	0,95	[0,84-1,07]	272
	Cancers lymphatiques et hématopoïétiques	0,94	[0,72-1,21]	62
	Lymphomes et leucémies	ns	-	-
	Mélanomes malins	1,06 (ns)	[0,63-1,68]	18

ns : non significatif

Cette étude européenne a mis en évidence l'association significative entre l'exposition au monomère de chlorure de vinyle et la mortalité liée aux cirrhoses du foie.

Pirastu *et al.* (1990, 1998) ont rapporté, dans une étude portant sur une population de 5 946 travailleurs employés dans des usines de fabrication du chlorure de vinyle en Italie, un excès de mortalité par cancer du foie (majoritairement des angiosarcomes et quelques hépatocarcinomes). L'analyse des données n'a pas confirmé l'action cancérigène du chlorure de vinyle sur les autres organes cibles suggérés (poumons, cerveau et tissus lymphopoiétiques). En France, une étude prospective réalisée sur une cohorte composée de 1 100 sujets exposés et 1 100 sujets non exposés, a également confirmé l'action cancérigène du chlorure de vinyle sur le foie (3 cas d'angiosarcomes) (Laplanche *et al.*, 1992).

Ainsi l'actualisation des données épidémiologiques réalisées en milieu industriel en Europe et aux Etats-Unis depuis les 25 dernières années, présentées dans deux revues récentes, a confirmé l'excès de risque de mortalité par cancer du foie (angiosarcomes) associé à l'exposition au chlorure de vinyle (Mundt *et al.*, 2000 ; Ward *et al.*, 2001).

Des méta-analyses menées aux Etats-Unis (37 usines), en Europe (19 usines), ainsi que celle de Taiwan (6 usines) ont examiné la relation dose-réponse entre le cancer du foie et l'exposition au chlorure de vinyle (Boffetta *et al.*, 2003 ; Wong *et al.*, 1991, 2002a ; Simonato *et al.*, 1991). Dans ces études, l'excédent de cas d'angiosarcomes était de toute évidence lié à la durée de l'emploi et à l'intensité de l'exposition évaluée quantitativement dans l'étude de Simonato.

L'étude de Wong a également rapporté un excès de cancers du cerveau qui ont été majoritairement observés dans deux usines ne fabriquant que du PVC. Bien que ces études n'aient pas montré de cas excédentaires de cancers des voies aériennes et des organes

CHLORURE DE VINYLE

hématopoïétiques, les données de l'étude de Wong réactualisées en 1995 ont finalement permis, sur la base de 12 décès, d'observer un excès de risque de ces cancers (CMA, 1998).

L'exposition au chlorure de vinyle augmente également le risque de développer des cirrhoses du foie qui est un facteur de risque connu pour le développement de carcinomes hépatocellulaires. Ainsi, le chlorure de vinyle apparaît comme un facteur favorisant l'apparition d'angiocaromes hépatiques et de carcinomes hépatocellulaires (Du and Wang, 1998 ; IARC 2008 ; Ward *et al.*, 2001).

Des études récentes ont montré que le chlorure de vinyle pouvait également induire des hémangiopéricytome au niveau du foie (tumeur vasculaire proche de l'angiosarcome) (Hozo *et al.*, 1997, 2000), des carcinomes hépatocellulaires et des carcinomes cholangiocellulaires (Boffetta *et al.*, 2003 ; Cheng *et al.*, 1999 ; Du and Wang, 1998 ; Leibach, 1996 ; Saurin *et al.*, 1997 ; Ward *et al.*, 2001 ; Weihrauch *et al.*, 2000 ; Wong *et al.*, 2002a, 2003a)

Plusieurs auteurs, qui ont passé en revue un grand nombre d'études, remettent en cause le lien entre le chlorure de vinyle et le développement de tumeurs autres que celles du foie (Doll, 1988 ; Blair *et al.*, 1997 ; Storm *et al.*, 1997). Le Centre d'Ecologie et de Toxicologie de l'Industrie Chimique Européenne (ECETOC, 1988) a indiqué que l'on disposait de trop peu de certitudes pour établir une relation quelconque entre l'exposition au chlorure de vinyle et l'augmentation de l'incidence des cancers du cerveau, des poumons et des tissus hématopoïétiques. Des travaux semblent indiquer que dans l'industrie du chlorure du vinyle, les cancers pulmonaires sont davantage associés à la présence de poussières de PVC plutôt qu'au monomère de chlorure de vinyle (Waxweiler *et al.*, 1981, Mastrangelo *et al.*, 2003). Selon plusieurs études récentes, il ne semble pas exister de lien entre l'augmentation de l'incidence du cancer du cerveau et l'exposition au chlorure de vinyle (Boffetta *et al.*, 2003 ; IARC, 2008 ; Lewis, 2001 ; Lewis and Rempala, 2003 ; Lewis *et al.*, 2003 ; Mundt *et al.*, 2000, Ward *et al.*, 2001).

Par ailleurs, dans une étude, des mélanomes surviennent en excès (Heldaas *et al.*, 1984) mais des études complémentaires n'ont pas permis de statuer sur le lien entre l'exposition au chlorure de vinyle et le mélanome (IARC, 2008 ; Langard *et al.*, 2000).

Une augmentation des cancers du système lymphatique et hématopoïétique a également été évoquée dans certaines d'études (IARC, 2008, Rinsky *et al.*, (1988) ; Smulevich *et al.*, (1988) ; Weber *et al.*, (1981) et Wong *et al.*, (2002a).

Une augmentation des cancers sur des tissus conjonctifs et autres tissus mous a également été observée (Boffetta *et al.*, 2003 ; IARC, 2008 ; Mundt *et al.*, 2000). Cependant le lien entre l'exposition au chlorure de vinyle et l'apparition de sarcomes des tissus mous autres que le foie reste équivoque (Rhomborg, 1998 ; Ward *et al.*, 2001). De la même manière, l'apparition des cancers pancréatiques liés à une exposition au chlorure de vinyle reste à confirmer (Ojajärvi *et al.*, 2001).

Enfin, un risque légèrement élevé de cancers gastro-intestinal est mentionné dans quelques études mais n'a pas été confirmé dans d'autres (Smulevich *et al.*, 1988).

CHLORURE DE VINYLE

Des recherches ont été menées sur les marqueurs sériques des cancers : il a été montré que les concentrations sériques en acide hyaluronique étaient élevées chez les travailleurs atteints d'angiosarcomes du foie alors que tous les tests sur la fonction hépatique restaient normaux (McClain, 2002)

Une étude a montré que le risque de développer un carcinome hépatocellulaire était plus important parmi les travailleurs porteurs d'une infection hépatique virale (Du et Wang 1998 ; Wong *et al.*, 2003b) ou pour les consommateurs réguliers d'alcool (Mastrangelo *et al.*, 2004).

En conclusion, de nombreuses études épidémiologiques ont permis d'établir le lien entre l'apparition de cancer du foie (angiosarcomes et carcinomes hépatocellulaires) et une exposition prolongée au chlorure de vinyle. La relation existante entre les autres types de cancer (cancers respiratoires, cancer du cerveau) et l'exposition au chlorure de vinyle n'est pas démontrée.

Études chez l'animal

Le chlorure de vinyle administré par voie orale ou par inhalation chez le rat, la souris ou le hamster induit des angiosarcomes du foie, des néphroblastomes, des tumeurs des glandes mammaires, des poumons, des glandes de Zymbal (glandes salivaires) et des papillomes du préestomac.

Par inhalation, plusieurs études ont été réalisées.

Maltoni *et al.*, 1981 ont étudié l'apparition de tumeurs associées à l'exposition au chlorure de vinyle, par inhalation 4 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 52 semaines chez le rat. Plusieurs doses ont été testées : des LOAEC ont été déterminés en fonction des espèces testées pour l'apparition de tumeurs associées à l'exposition. Un LOAEC de 5 ppm (13 mg.m⁻³) a été établi chez le rat, un LOAEC de 50 ppm (130 mg.m⁻³) chez la souris et 500 ppm (1300 mg.m⁻³) chez le hamster. Pour ces deux dernières espèces, l'exposition a été réalisée sur 30 semaines. L'effet critique retenu pour cette étude est l'apparition d'angiosarcome hépatique.

Les travaux de Drew *et al.* (1983) ont montré chez le rat, la souris et le hamster que l'incidence tumorale consécutive à l'inhalation de chlorure de vinyle était très supérieure chez les jeunes animaux (rats, souris et hamster) par comparaison à l'exposition des animaux à l'âge adulte. Cette observation avait auparavant été mentionnée par les travaux de Laib qui a par la suite démontré que le chlorure de vinyle radiomarqué s'incorporait 8 fois plus rapidement sur les bases puriques de l'ADN de jeunes rats âgés de 11 jours que chez les adultes (Laib *et al.*, 1979, 1989)

Il existerait donc une sensibilité plus importante au chlorure de vinyle liée à la formation accrue d'adduits à l'ADN chez les animaux les plus jeunes (Morinello *et al.*, 2002a).

CHLORURE DE VINYLE

La voie orale a également été étudiée. Certaines des études de cancérogenèse par voie orale ont été réalisées en incorporant du chlorure de vinyle monomère à de la poudre de PVC, elle-même mélangée à l'alimentation des rats. Sur une période de deux ans, une augmentation significative d'angiosarcomes hépatiques a été observée à partir d'une dose de $5 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ chez les mâles et $14,1 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ chez les femelles (Feron *et al.*, 1981).

Sur la base d'un protocole expérimental similaire, d'autres auteurs ont administré des doses plus faibles de 0, 0,014, 0,13 et $1,3 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pendant 149 semaines (valeurs tenant compte de la perte par évaporation de 20 % du produit par rapport aux doses initiales de 0,018, 0,17 et $1,7 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$) (Til *et al.*, 1983, 1991). A la plus forte dose, des carcinomes hépatocellulaires (3 chez les mâles et 3 chez les femelles) et des angiosarcomes hépatiques (1/49 mâles, 2/49 femelles) ont pu être observés.

D'autres auteurs ont étudié les effets cancérogènes en administrant par gavage différentes concentrations : 0, 3,33, 16,65, ou $60 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ de chlorure de vinyle dissous dans l'huile d'olive, 5 jours par semaine, pendant 52 semaines (Maltoni *et al.*, 1981). Après 136 semaines, 17 animaux exposés à la plus forte dose (8 mâles et 9 femelles) ont développé des angiosarcomes du foie, ainsi que 10 animaux (4 mâles et 6 femelles) exposés à la dose de $16,65 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$, et aucun à la plus faible dose et chez les témoins. Les auteurs ont également relevé aux deux plus fortes doses des néphroblastomes, des tumeurs de la glande de Zymbal ainsi qu'un angiosarcome thymique, mais n'ont pu établir pour ces tumeurs aucune relation dose-réponse. Dans une seconde expérience similaire, destinée à mettre en évidence les effets cancérogènes du chlorure de vinyle à de faibles doses ($0,003$, 0,3 et $1 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$), 1 mâle et 2 femelles ont développé un angiosarcome du foie à la plus forte dose, et 1 femelle à la dose de $0,3 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (Maltoni *et al.*, 1984).

Résumé : Le chlorure de vinyle est classé cancérogène chez l'homme par les trois organismes (EU, IARC et US-EPA). Chez l'homme, une augmentation du risque relatif des angiosarcomes hépatiques et des carcinomes hépatocellulaires est rapportée associée à la survenue de cancer sur d'autres sites. Ces résultats sont corroborés par ceux retrouvés chez l'animal.

CHLORURE DE VINYLE

3.3.2.2. Classification

L'Union Européenne

Catégorie 1 - le chlorure de vinyle est cancérigène pour l'homme (JOCE, 1993).

CIRC - IARC

Groupe 1 (2008) : le chlorure de vinyle est cancérigène pour l'homme. Il existe des données chez l'animal et chez l'homme démontrant le potentiel cancérigène du chlorure de vinyle.

US EPA (IRIS)

Groupe A (1993) : le chlorure de vinyle est cancérigène pour l'homme.

3.3.2.3. Caractère génotoxique

- **Études principales**

Les caractères mutagène et clastogène du chlorure de vinyle ont été observés, aussi bien sur les tests réalisés *in vitro* que sur ceux réalisés *in vivo*.

Les tests sur *S. Typhimurium*, *E. Coli* et *B. Subtilis* ont montré que le caractère mutagène du chlorure de vinyle est lié à l'apparition d'intermédiaires réactifs (oxyde de 2-chloroéthylène et 2-chloroacétaldéhyde (Bartsch *et al.*, 1976, 1979 ; Hussain et Osterman-Golkar, 1976 ; Jacobsen *et al.*, 1989 ; Laumbach *et al.*, 1977 ; McCann *et al.*, 1975 ; Rannug *et al.*, 1976)

Chez l'homme, les études sur lymphocytes ont montré l'augmentation significative des aberrations chromosomiques aussi bien au niveau des chromatides (Fucic *et al.*, 1990, 1992, 1995 ; Kucerova *et al.*, 1979 ; Sinues *et al.*, 1991 ; Zhao *et al.*, 1996) que des chromosomes eux-mêmes (Anderson *et al.*, 1981 ; Anderson, 1999, 2000 ; Fleig *et al.*, 1978 ; Fucic *et al.*, 1990 ; Heath *et al.*, 1977).

Ces observations concernent aussi bien les expositions accidentelles au chlorure de vinyle (Becker *et al.*, 2001 ; Huttner et Nikolova, 1998 ; Huttner *et al.*, 1998, 1999) que les expositions chroniques. En effet, Garaj-Vrhovac *et al.* (1990) ont constaté pour une exposition chronique (environ 15 ans), un taux élevé de micronoyaux et d'aberrations chromosomiques chez les personnes exposées par rapport aux personnes du groupe *témoin*. Ces modifications ont pu être corrélées à la concentration en chlorure de vinyle dans l'air et à la concentration d'acide thyoglycolique excrétée dans les urines (Vaglenov *et al.*, 1999). Awara *et al.* (1998) ont également montré qu'il existait une corrélation entre la sévérité des dommages causés sur l'ADN et la durée de l'exposition au chlorure de vinyle.

Cependant, il apparaît que les dommages causés à l'ADN sont réversibles après arrêt ou diminution de l'exposition (Hansteen *et al.*, 1978 ; Fucic *et al.*, 1996a, 1996b).

CHLORURE DE VINYLE

Chez l'animal, plusieurs auteurs ont caractérisé le profil de mutations associées aux adduits à l'ADN formés par les métabolites réactifs du chlorure de vinyle (Akasaka *et al.*, 1997 ; Chiang *et al.*, 1997 ; Dosanjh *et al.*, 1994 ; Guichard *et al.*, 1996 ; Matsuda *et al.*, 1995 ; Pandya et Moriya, 1996 ; Zhang *et al.*, 1995 ; Zielinski et Hergenahn, 2001). La caractérisation de couples éthène-nucléosides a été faite au cours de plusieurs études par inhalation chez l'animal (Bolt *et al.*, 1986 ; Ciroussel *et al.*, 1990 ; Eberle *et al.*, 1989 ; Fedtke *et al.*, 1990 ; Morinello *et al.*, 2002a, 2002b ; Swenberg *et al.*, 1992). Il existe une corrélation entre la formation d'adduits et l'âge des sujets exposés ; plus le sujet est jeune plus il tend à former des adduits, notamment dans le foie (Fedtke *et al.*, 1990, Morinello *et al.*, 2002a) mais pas dans le cerveau (Morinello *et al.*, 2002b).

La formation de ces éthéno-adduits joue un rôle dans la cancérogénicité du chlorure de vinyle (Albertini *et al.*, 2003 ; Barbin 1998, 1999, 2000, Kielhorn *et al.*, 2000 ; Laib, 1986 ; Nivard and Vogel, 1998 ; Whysner *et al.*, 1996) : les éthéno-adduits induisent des substitutions-mutations sur des gènes spécifiques tels que les oncogènes *ras* (responsables du contrôle de la prolifération et de la différenciation des cellules), et les gènes suppresseurs de tumeur p53 (Staib *et al.*, 2003 ; Trivers *et al.*, 1995). La mutation *Ki-ras-2* a été retrouvée dans des angiosarcomes hépatiques et des carcinomes hépatocellulaires chez les travailleurs exposés à de fortes concentrations en chlorure de vinyle (Brandt-Rauf *et al.*, 1996, Marion *et al.*, 1991, Weihrauch *et al.*, 2002, Weihrauch *et al.*, 2001a, 2001b).

Le polymorphisme de certains gènes peut augmenter la sensibilité hépatique au chlorure de vinyle. Il s'agit des mécanismes des gènes de réparation de l'ADN (XRCC1) et des gènes impliqués dans le métabolisme du chlorure de vinyle (CYP2E1, GSTT1, GSTM1, ALDh2).

Cette sensibilité peut conduire à des anomalies de la fonction hépatique, à des « maladies du chlorure de vinyle » et à l'apparition d'angiosarcomes hépatiques chez les travailleurs exposés au chlorure de vinyle (El Ghissassi *et al.*, 1995, Antonino-Green *et al.*, 2000, Huang *et al.*, 1997).

- **Classification par l'Union Européenne :**

Le chlorure a été examiné par l'Union Européenne (JOCE, 1993). Mais il est probable que du fait de sa classification comme cancérogène de catégorie 1 pour l'homme, il n'est pas été classé comme génotoxique.

Résumé : Les caractères mutagène et clastogène du chlorure de vinyle ont été montrés, aussi bien dans les tests réalisés in vitro et in vivo chez l'homme et chez l'animal.

Ces propriétés jouent un rôle non négligeable dans les mécanismes de cancérogénicité du chlorure de vinyle.

CHLORURE DE VINYLE

3.3.3 Effets sur la reproduction et le développement

- Études principales

Études chez l'homme

Les effets du chlorure de vinyle ont été examinés par Uzych (1988), Little (1993) et Olsen *et al.* (1995).

Plusieurs séries de cas rapportés citent des dysfonctionnements sexuels chez l'homme : une impuissance chez 24 % des travailleurs examinés par Suciu *et al.*, 1975, des troubles sexuels chez 20 % des travailleurs examinés par Veltman *et al.*, 1975. Walker, (1976) a également noté une perte de libido chez 35% des sujets, une impuissance et une diminution de la sécrétion d'androgène chez 8 % des travailleurs exposés professionnellement, mais les niveaux d'expositions ne sont pas connus et la présence d'autres produits chimiques n'est pas écartée (Suciu *et al.*, 1975 ; Veltman *et al.*, 1975 ; Walker, 1976).

Une augmentation de la fréquence et de la sévérité des cas d'hypertension ou d'œdèmes ont été mentionnées chez des femmes enceintes exposées professionnellement à des concentrations de chlorure de vinyle comprises entre 3,9 et 89,3 ppm (soit 10 et 232 mg.m⁻³) (Bao *et al.*, 1988).

Infante *et al.* (1976a,b) ont été les premiers à suggérer l'existence d'un lien entre l'exposition des parents au chlorure de vinyle et les avortements spontanés. L'écart le plus important a été observé dans les couples dont le mari avait moins de 30 ans et était exposé professionnellement ; le nombre d'avortements spontanés est de 5,3% chez les témoins et de 20 % lorsque le mari est exposé. Les résultats de cette étude ont été par la suite fortement contestés par Hatch *et al.* (1981) et Stallones *et al.* (1987).

D'autres auteurs ont étudié l'incidence des malformations à la naissance dans le cas d'enfants nés de parents résidents à proximité d'une usine de polymérisation du chlorure de vinyle (Therault *et al.*, 1983). L'augmentation de l'incidence des malformations des muscles squelettiques, de l'appareil urogénital et du système nerveux central, semble avoir été observées en même temps que les fluctuations saisonnières des émissions. Cependant, la proximité d'autres sites industriels n'a pas permis d'éliminer l'incidence d'autres substances chimiques sur les taux de malformations observées.

Les autres études menées ne permettent pas de confirmer ces éventuels effets (Mur, 1992 ; Bao *et al.*, 1988 ; Jiangl, 1990 ; Huang, 1994).

CHLORURE DE VINYLE

Études chez l'animal

Chez la souris mâle exposée 5 jours, 6 heures par jour à 30 000 ppm (78 g.m⁻³), aucune diminution de la fertilité n'a été observée (Anderson *et al.*, 1976).

A l'inverse, plusieurs études par inhalation chez le rat suggèrent une réduction de la fertilité pour une exposition de 250 ppm (650 mg.m⁻³), 6 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 11 semaines (NOAEC de 50 ppm) (Short *et al.*, 1977) et une nécrose de l'épithélium testiculaire pour des expositions de 6 mois à 500 ppm (1 300 mg.m⁻³) ou 12 mois à 100 ppm (260 mg.m⁻³) (Sokal *et al.*, 1980 ; Bi *et al.*, 1985). Bi *et al.* ont également observé une diminution du poids relatif des testicules pour une exposition de 6 mois à 260 mg.m⁻³ (NOAEC de 26 mg.m⁻³). Mais aucune de ces études n'a été faite selon des protocoles standardisés.

Une étude chez différents rongeurs (rats, souris, lapin) a permis de vérifier l'impact d'une exposition par inhalation chez la femelle gestante (John *et al.*, 1977, 1981). Les animaux ont été exposés 7 heures par jour du 6^{ème} au 15^{ème} jour de gestation à des doses de 0 - 50 - 500 ppm. Des femelles rats Sprague-Dawley, des souris CF-1 et des lapins blancs de nouvelle Zélande, ont été exposés à 500 ppm de chlorure de vinyle pendant 7 heures par jour lors de la période d'organogénèse (entre le 6^{ème} et le 15^{ème} jour de gestation) les animaux ont été sacrifiés au 18^{ème} jour de gestation) Le poids du foie maternel et de cornes utérines a été contrôlé. Les fœtus ont été mesurés et pesés. Leur sexe a été noté et un examen général et histopathologique ont été réalisés. (John *et al.*, 1981). Dans l'étude de John *et al.* (1977), le même protocole a été suivi avec une exposition complémentaire des souris à une concentration de 50 ppm. Aucun effet maternel ni fœtal n'a été relevé pour les animaux exposés à 50 ppm en dehors d'une faible augmentation de la taille des fœtus (cet effet n'a pas été confirmé pour des expositions de 500 ppm). Ainsi la valeur de 50 ppm a été considérée comme un NOAEC pour les effets sur le développement et sur la toxicité maternelle. La concentration de 500 ppm a été retenue comme LOAEC pour des retards sur l'ossification (p>0,05).

Une étude a été menée par Shah (1998) sur deux générations de rats femelles exposées à 0, 26, 260 et 2 860 mg.m⁻³, 6 heures par jour, 5 jours par semaine pendant au moins 10 semaines avant l'accouplement jusqu'au 4^{ème} jour de lactation. Aucun trouble de la fertilité n'a été détecté quelle que soit la dose testée. Toutefois, une hypertrophie centrolobulaire du foie et une augmentation relative du poids du foie sont notées à toutes les concentrations d'exposition et une relation concentration d'exposition - effet est observée.

Une étude des effets du chlorure de vinyle sur le développement embryo-fœtal et sur les effets reprotoxiques (étude deux-génération) a été réalisée. Des rats mâles et femelles exposés au chlorure de vinyle ont été observés pour des concentrations de 0, 10, 100 et 1100 ppm, 6 heures par jour 7 jours par semaine pendant 14 des 21 jours (GD 6 à GD 19) de la gestation (pour l'étude sur le développement embryo-fœtal) et 10 semaines avant l'accouplement et jusqu'à 3 semaines après (pour l'étude sur la reproduction). Cette étude a

CHLORURE DE VINYLE

permis d'établir un NOAEC pour les effets sur le développement de 1100 ppm et un NOAEC pour les effets reprotoxiques de 1100 ppm (Thornton et al 2002). L'effet du chlorure de vinyle sur le foie a également été observé : les altérations hépatocellulaires apparues ont été considérées comme pré-néoplasiques (pour une exposition de 1100 ppm).

Thornton *et al.*, (2002), ont étudié la toxicité de l'exposition au chlorure de vinyle sur le développement et sur la reproduction (étude 2 générations) chez des rats Sprague-Dawley (30 par sexe et par lot) par des expositions par inhalation 6 heures par jour pendant 14 des 21 jours de la gestation (pour l'étude sur le développement embryo-fœtal) et 10 semaines avant l'accouplement et jusqu'à 3 semaines après (pour l'étude sur la reproduction). Les doses d'exposition sont 0, 10, 100, 1100 ppm. Les protocoles expérimentaux suivent les lignes directrices de l'OCDE n°414 pour l'étude de toxicité pour le développement embryo-fœtal et n°416 pour l'étude deux générations.

Les paramètres du sperme des mâles des générations F0 et F1 ont également été étudiés.

Les effets observés sont une augmentation du poids moyen relatif et absolu du foie pour tous les niveaux d'exposition. Ces études ont montré que des concentrations pouvant atteindre 1100 ppm de chlorure de vinyle n'avaient pas d'effets adverses sur le développement embryo-fœtal et sur la reproduction.

Des NOAEC de 1100 ppm ont donc été établis pour des effets sur le développement embryo-fœtal et sur la reproduction.

Des expositions à des concentrations élevées (1 300 mg.m⁻³ ou 500 ppm pendant 10 mois et 100 ppm pendant 12 mois) induisent une dégénérescence des testicules avec atteintes des tubules séminifères et diminution des spermatoocytes (Bi *et al.*, 1985 ; Sokal *et al.*, 1980). L'Etude de Thornton *et al.*, 2002, n'a cependant pas montré d'effets de l'exposition sur le nombre, la motilité et la morphologie des spermatozoïdes.

D'autres études permettent de conclure que le chlorure de vinyle est, pour des niveaux d'expositions toxiques pour la mère, embryotoxique, ou foetotoxique entraînant une augmentation du nombre d'avortements, une diminution du nombre de fœtus vivants ou un retard du développement (Mirkova *et al.*, 1978 ; Sal'nikova *et al.*, 1980 ; Ungvary *et al.*, 1978).

- **Classification par l'Union Européenne :**

Classification par l'Union Européenne : non classé (JOCE, 1993).

Résumé : Des expositions prolongées au chlorure de vinyle peuvent provoquer des dysfonctionnements sexuels chez l'homme, des hypertensions et des œdèmes chez la femme enceinte, et probablement des avortements spontanés voire des malformations chez le nouveau-né chez les couples exposés ou chez les couples où le mari est exposé professionnellement. Les études chez l'animal confirment ces observations.

CHLORURE DE VINYLE

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 dangereuse et la survenue d'un effet néfaste. Les valeurs toxicologiques de référence proviennent de différents organismes dont la notoriété internationale est variable.

Pour accéder à une information actualisée, nous conseillons au lecteur de se reporter - soit au document "Point sur les Valeurs Toxicologiques de Référence (VTR) - mars 2009" disponible sur le site internet de l'INERIS

http://www.ineris.fr/index.php?module=doc&action=getDoc&id_doc_object=2813

- soit en se reportant directement sur les sites internet des organismes qui les élaborent.

3.4.1 Valeurs toxicologiques de référence de l'ATSDR, l'OEHHA, l'OMS, le RIVM, Santé Canada et l'US EPA :

3.4.1.1. Effets à seuil

Valeurs toxicologiques de référence pour des effets avec seuil

Substance chimique (n° CAS)	Source	Voie d'exposition	Facteur d'incertitude	Valeur de référence	Année de révision
Chlorure de vinyle (75-01-4)	ATSDR	Inhalation (aiguë)	30	MRL = 0,5 ppm	2006
		Inhalation (subaiguë)	30	MRL = 0,03 ppm	2006
		Oral (chronique)	30	MRL = $3 \cdot 10^{-3}$ mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	2006
	US EPA	Inhalation (chronique)	30	RfC = 0,1 mg.m ⁻³	2000
		Orale (chronique)	30	RfD = $3 \cdot 10^{-3}$ mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	2000
	OEHHA	Inhalation (aiguë)	10	72 ppm (180 000 µg.m ⁻³)	2008
	RIVM	Orale (chronique)	100	$1,3 \cdot 10^{-3}$ mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	2001
	RIVM	Inhalation (Chronique)	100	$5,6 \cdot 10^{-2}$ mg.m ⁻³	2001

CHLORURE DE VINYLE

Justification scientifique des valeurs toxicologiques de référence

L'ATSDR propose un MRL de $1,3 \text{ mg.m}^{-3}$ (0,5 ppm) pour une exposition aiguë par inhalation (2006).

L'étude qui a permis d'établir cette valeur est l'étude John *et al.*, 1977, 1981 portant sur le développement chez la souris à des doses de 0 - 50 - 500 ppm après exposition par inhalation 7 heures par jour du 6^{ème} au 15^{ème} jour de gestation. L'effet retenu comme effet critique est l'effet sur le développement et sur la toxicité maternelle. La dose de 50 ppm (130 mg.m^{-3}) pour laquelle aucun effet n'a été noté a été considérée comme un NOAEC. Du fait d'une exposition discontinue des animaux (7 heures par jour), un réajustement de la valeur de NOAEC de 50 ppm a été réalisé :

$$\text{NOAEC}_{\text{adj}} = \text{NOAEC} \times 7/24 = 50 \text{ ppm} \times 7 / 24 = 15 \text{ ppm.}$$

A défaut de valeur mesurée pour le ratio des coefficients de partage sang -air pour la souris et pour l'homme, la valeur de 1 a été utilisée : $\text{NOAEC}_{\text{HEC}} = \text{NOAEC}_{\text{ADJ}}$

Facteurs d'incertitude : un facteur d'incertitude de 30 est retenu (3 pour l'extrapolation de l'animal à l'homme et 10 pour la variabilité au sein de la population).

$$\text{MRL}_{\text{aiguë}} = \text{NOAEC}_{\text{HEC}} / \text{facteurs d'incertitude}$$

$$\text{Soit } \text{MRL}_{\text{aiguë}} = 15 \text{ ppm} / 30 = 0,5 \text{ ppm soit } 1,3 \text{ mg.m}^{-3}$$

L'ATSDR propose un MRL de $7,8.10^{-2} \text{ mg.m}^{-3}$ (0,03 ppm) pour une exposition subaiguë par inhalation (2006)

L'étude qui a permis d'établir cette valeur est l'étude de Thornton *et al.* (2002) portant sur les effets du chlorure de vinyle sur le développement embryo-fœtal et sur les effets reprotoxiques (étude deux-génération) chez des rats mâles et femelles exposés par inhalation au chlorure de vinyle à des concentrations de 0, 10, 100 et 1100 ppm, 6 heures par jour. L'effet critique retenu pour MRL est l'effet hépatique (apparition d'altérations hépatocellulaires pré-néoplasiques). Le MRL est dérivée d'un LEC_{10} (modélisation de Benchmark Dose) de 5 ppm

Du fait d'une exposition discontinue des animaux (6 heures par jour), un réajustement de la valeur de LEC_{10} de 5 ppm a été nécessaire :

$$\text{LEC}_{10 \text{ adj}} = \text{LEC}_{10} \times 6/24 = 5 \text{ ppm} \times 6 / 24 = 1,25 \text{ ppm (arrondi à 1 ppm).}$$

A défaut de valeur mesurée pour le ratio des coefficients de partage sang -air pour le rat et pour l'homme, la valeur de 1 a été utilisée : $\text{LEC}_{10 \text{ HEC}} = \text{LEC}_{10 \text{ ADJ}}$

Facteurs d'incertitude : un facteur de 30 est appliqué au $\text{LEC}_{10 \text{ adj}}$ (3 pour l'extrapolation de l'animal à l'homme et 10 pour la variabilité au sein de la population).

CHLORURE DE VINYLE

$MRL_{\text{subaiguë}} = LEC_{10 \text{ HEC}} / \text{facteurs d'incertitude}$

Soit $MRL_{\text{subaiguë}} = 1 \text{ ppm} / 30 = 0,03 \text{ ppm}$ soit $7,8 \cdot 10^{-2} \text{ mg} \cdot \text{m}^{-3}$

L'ATSDR propose un MRL par voie orale de $3 \cdot 10^{-3} \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$ pour une exposition chronique (2006).

L'étude qui a permis d'établir cette valeur est l'étude de Til *et al.* (1983, 1991) portant sur les effets du chlorure de vinyle sur l'augmentation de l'incidence du polymorphisme des cellules du foie chez des rats mâles et femelles exposés par ingestion. Les doses administrées étaient 0 - 0,46 - 4,6 - 46 ppm pendant 149 semaines, réévaluée à 0 - 0,014 - 0,13 - 1,3 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$ pour tenir compte de l'absorption réelle. L'effet critique retenu est l'effet hépatique (apparition de lésions néoplasiques et non néoplasiques). Le MRL est dérivé d'un NOAEL de $0,17 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$ qui prend en compte l'augmentation de l'incidence du polymorphisme des cellules du foie chez le rat mâle et femelle. Le NOAEL retenu tient compte uniquement des effets non néoplasiques. L'ATSDR se base sur la valeur $0,17 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$ correspondant à la dose moyenne ingérée. Un ajustement du NOAEL établi chez le rat a été réalisé par l'ATSDR grâce au modèle PBPK décrit par Clewell *et al.* (2001) et par l'US-EPA (2000) afin d'extrapoler la valeur mesurée à l'homme (HED). La valeur HED obtenue est égale à $0,09 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$.

Facteurs d'incertitude : un facteur d'incertitude de 30 est appliqué au HED (, 3 pour l'extrapolation de l'animal à l'homme, 10 pour la variabilité au sein de la population).

$MRL_{\text{chronique}} = \text{HED} / \text{facteurs d'incertitude}$

Soit $MRL_{\text{subaiguë}} = 0,09 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1} / 30 = 0,003 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$

L'US EPA (IRIS) (2000) propose une RfD par voie orale de $3 \cdot 10^{-3} \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$ pour une exposition chronique.

Cette valeur est définie à partir de la même étude que celle utilisée par l'ATSDR (Til *et al.*, 1983 ; 1991). Cette étude porte sur la toxicité chronique (149 semaines) chez le rat. Du chlorure de vinyle monomère incorporé dans de la poudre de PVC a été administré par voie orale.

Un NOAEL de $0,13 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$ a été estimé pour la formation de nodules hépatiques (effet non cancérogène).

Un ajustement de cette valeur a été réalisé par l'US-EPA grâce au modèle PBPK décrit par Clewell *et al.* (1995). Ce calcul a permis d'extrapoler la valeur mesurée, à l'homme (HED). La valeur $\text{NOAEL}_{\text{HED}}$ obtenue est égale à $0,09 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$

Facteurs d'incertitude : un facteur de 30 a été appliqué (3 pour l'extrapolation de l'animal à l'homme, 10 pour la variabilité de la sensibilité au sein de la population)

CHLORURE DE VINYLE

$RfD_{\text{chronique}} = \text{NOAEL}_{\text{HED}} / \text{facteurs d'incertitude}$

Soit $RfD_{\text{chronique}} = 0,09 \text{ mg.kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1} / 30 = 0,003 \text{ mg.kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$

L'US EPA (IRIS) propose une RfC par inhalation de $0,1 \text{ mg.m}^{-3}$ (0,38 ppm) pour une exposition chronique (2000).

Etant donné l'absence d'étude de toxicité chronique par inhalation, l'US EPA a calculé cette valeur à partir des données obtenues pour une exposition chronique par voie orale chez le rat (Til *et al.*, 1983, 1991). Cette étude a permis de définir un RfD Le NOAEL ($0,13 \text{ mg.kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$) obtenu dans cette étude sur la base d'un dysfonctionnement hépatique a été converti en une valeur sans effet de concentration équivalente chez l'homme $\text{NOAEL}_{\text{HEC}}$ (Human Equivalent Concentration) de $2,5 \text{ mg.m}^{-3}$ grâce à l'utilisation du modèle PBPK de Clewell (1995)

Facteurs d'incertitude : un facteur de 30 est appliqué au $\text{NOAEL}_{\text{HEC}}$ (3 pour l'extrapolation de l'animal à l'homme et 10 pour la variabilité de sensibilité au sein de la population).

$RfC_{\text{chronique}} = \text{NOAEL}_{\text{HED}} / \text{facteurs d'incertitude}$

Soit $RfC_{\text{chronique}} = 2,5 \text{ mg.m}^{-3} / 30 = 0,1 \text{ mg.m}^{-3}$

L'OEHHA propose un REL de 180 mg.m^{-3} (72 ppm) pour une exposition aiguë de 1 heure par inhalation (2008).

L'étude qui a permis d'établir cette valeur est l'étude de Baretta *et al.* (1969), étude épidémiologique chez des volontaires sains. L'effet critique retenu est la sécheresse des yeux et du nez ainsi que des céphalées. Les concentrations testées sont 59, 261, 491, 493 ppm de chlorure de vinyle pendant 7,5 heures (à l'exclusion de la ½ heure de repas). A partir des effets observés sur les sujets exposés, l'OEHHA a défini un NOAEC de 261 ppm pour 7,5 heures d'exposition et un LOAEC de 491 ppm ou 493 ppm pour une exposition variant de 3,5 à 7,5 heures. Le REL est dérivé du NOAEL . Une extrapolation de cette valeur pour une exposition de 1 heure a été nécessaire grâce à la loi de Haber en considérant que $n=2$:

$$[\text{NOAEL}_{\text{adj}}]^2 \times 1 \text{ heure} = [261 \text{ ppm}]^2 \times 7,5 \text{ heures}$$

$$\text{NOAEL}_{\text{adj}} = 715 \text{ ppm.}$$

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

$\text{REL} = \text{NOAEL}_{\text{ADJ}} / \text{facteurs d'incertitude}$

Soit $RfC_{\text{chronique}} = 715 \text{ ppm} / 10 = 72 \text{ ppm}$

CHLORURE DE VINYLE

Le RIVM propose une TDI pour l'exposition par voie orale de $1,3 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$ pour une exposition chronique (2001).

Cette valeur a été établie à partir des études de Til *et al.* (1983, 1991). L'effet critique retenu est un effet hépatique. ; un LOAEL de $1,3 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$ et un NOAEL de $0,13 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$ ont été établis.

Facteurs d'incertitude : un facteur de 100 est appliqué au NOAEL (10 pour l'extrapolation de l'animal à l'homme et 10 pour la variabilité de sensibilité au sein de la population).

$\text{TDI}_{\text{chronique}} = \text{NOAEL} / \text{facteurs d'incertitude}$

Soit $\text{TDI}_{\text{chronique}} = 0,13 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1} / 100 = 0,0013 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1} = 1,3 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$

Le RIVM propose une TCA pour l'exposition par inhalation de $56 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ pour une exposition chronique (2001).

Cette valeur a été établie à partir des études de Bi *et al.* (1985). L'effet critique retenu est un effet sur les testicules. L'exposition a été réalisée 6 heures par jour, 6 jours par semaine pendant 12 mois. Un NOAEC de $26 \text{mg}\cdot\text{m}^{-3}$ a été établi, équivalent à $5,6 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$ pour une exposition continue.

Facteurs d'incertitude : un facteur de 100 est appliqué au NOAEC (10 pour l'extrapolation de l'animal à l'homme et 10 pour la variabilité de sensibilité au sein de la population).

$\text{TDI}_{\text{chronique}} = \text{NOAEC} / \text{facteurs d'incertitude}$

Soit $\text{TDI}_{\text{chronique}} = 5,6 \text{mg}\cdot\text{m}^{-3} / 100 = 0,056 \text{mg}\cdot\text{m}^{-3} = 56 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$

3.4.1.2. Effets sans seuil

Valeurs toxicologiques de référence pour des effets sans seuil

Substance chimique (n° CAS)	Source	Voie d'exposition	Facteur d'incertitude	Valeur de référence	Année de révision
Chlorure de vinyle (75-01-4)	US EPA	Inhalation (vie adulte)	-	$\text{ERUi} = 4,4 \cdot 10^{-6} (\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3})^{-1}$	2000
		Inhalation (vie entière)		$\text{ERUi} = 8,8 \cdot 10^{-6} (\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3})^{-1}$	2000
		Orale (vie adulte)	-	$\text{Sfo} = 7,2 \cdot 10^{-1} (\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1})^{-1}$	2000
		Orale (vie entière)		$\text{Sfo} = 1,5 (\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1})^{-1}$	2000
		Orale (vie adulte)		$\text{ERUeau} = 2,1 \cdot 10^{-5} (\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1})^{-1}$	2000
		Orale (vie entière)		$\text{ERUeau} = 4,2 \cdot 10^{-5} (\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1})^{-1}$	2000

CHLORURE DE VINYLE

Substance chimique (n° CAS)	Source	Voie d'exposition	Facteur d'incertitude	Valeur de référence	Année de révision
	RIVM	Inhalation	-	$CR_{\text{inhal}} = 3,6 \cdot 10^{-3} \text{ mg} \cdot \text{m}^{-3}$	2001
		Orale		$CR_{\text{oral}} = 6 \cdot 10^{-4} \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$	2001
	OEHHA	Inhalation	-	$ERU_i = 7,8 \cdot 10^{-5} (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$	2002

Justification scientifique des valeurs toxicologiques de référence

L'US EPA (IRIS) propose deux valeurs d'excès de risque unitaire par inhalation (ERU_i) de $4,4 \cdot 10^{-6} (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$ pour une exposition durant la vie d'un adulte et $8,8 \cdot 10^{-6} (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$ pour une exposition vie entière (2000).

La valeur correspondant à une exposition au courant de la vie d'un adulte a été calculée à partir de l'étude de Maltoni *et al.* (1981, 1984), qui a estimé l'incidence de tumeurs hépatocellulaires (angiosarcomes, hépatocarcinomes, hémangiomes, nodules néoplasiques) chez des rats femelles exposées par inhalation 52 semaines au chlorure de vinyle.

Dose		Incidence des tumeurs
Administrée (ppm)	Equivalent chez l'homme ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$)	
0	0	0/141
1	0,59	0/55
5	2,96	0/47
10	5,90	1/46
25	14,61	5/40
50	31,27	1/29
100	55,95	1/43
150	76,67	5/46
200	90,00	10/44
250	103,45	3/26
500	116,94	11/28
2500	134,37	10/24
6000	143,72	13/25

Méthode d'extrapolation : modèle multiétape linéarisé.

CHLORURE DE VINYLE

Afin de tenir compte de l'hypersensibilité au chlorure de vinyle des jeunes populations, l'US-EPA a recommandé un ajustement de sa valeur d'excès de risque unitaire pour des expositions précoces (US-EPA, 2000 ; Ginsberg, 2003). Cet organisme a souhaité différencier un excès de risque de cancer vie adulte (proche d'une exposition professionnelle), d'un excès de risque de cancer vie entière. En effet, malgré l'absence de données humaines, l'US EPA considère que les facteurs responsables de cette sensibilité chez les jeunes animaux (augmentation de la division cellulaire, de la respiration, du flux sanguin hépatique) sont parfaitement transposables chez les jeunes enfants. Il convient donc pour la vie entière d'appliquer un ERU_i de $8,8 \cdot 10^{-6} (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$.

Selon les recommandations de l'US EPA, les risques unitaires ne devraient pas être utilisés si la concentration dans l'air dépasse $10^4 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$ soit 3,85 ppm (non approprié).

L'US EPA a rédigé une monographie n° EPA/635R-00/004 'Toxicological review of vinyl chloride' en mai 2000, où elle précise les conditions d'utilisation des deux ERU_i proposés pour le chlorure de vinyle, l'ERU_i de $4,4 \cdot 10^{-3} (\text{mg} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$ établi pour une exposition durant la vie adulte et l'ERU_i de $8,8 \cdot 10^{-6} (\text{mg} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$ établi pour une exposition durant la vie entière.

- 1) L'excès de risque individuel, pour une personne exposée à $1 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$ pendant la vie entière de la naissance à la mort, est calculé de la manière suivante :

$$8,8 \cdot 10^{-6} \times 1 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3} \times 70 \text{ ans} / 70 \text{ ans} = 8,8 \cdot 10^{-6} (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$$

- 2) L'excès de risque individuel pour une personne adulte exposée à $2 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$ de l'âge de 30 à 60 ans est calculé de la manière suivante :

$$4,4 \cdot 10^{-6} \times 2 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3} \times 30 \text{ ans} / 70 \text{ ans} = 3,8 \cdot 10^{-4} (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$$

- 3) Pour le chlorure de vinyle, les études expérimentales suggèrent :

- que le risque cancérigène sur la vie entière puisse être approché en additionnant les risques des expositions au jeune âge et plus tard ;
- que le risque cancérigène soit à peu près le même pour ces deux périodes ;
- que le risque cancérigène au jeune âge ne puisse pas être extrapolé sur une plus longue période (autrement dit, que le risque résultant d'une exposition courte immédiatement après la naissance puisse ne pas être réversible, même en l'absence d'exposition plus tard dans la vie).

Ainsi, l'excès de risque individuel pour un enfant exposé pendant les 10 premières années de sa vie à $5 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$ de chlorure de vinyle est la somme de deux termes suivants :

CHLORURE DE VINYLE

- un excès de risque dû à l'exposition au jeune âge :

$$4,4 \cdot 10^{-6} \times 5 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3} \times 6 \text{ ans} / 6 \text{ ans} = 22 \cdot 10^{-6} (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$$

- un excès de risque dû à l'exposition à l'âge adulte :

$$4,4 \cdot 10^{-6} \times 5 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3} \times 10 \text{ ans} / 70 \text{ ans} = 3,1 \cdot 10^{-6} (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$$

$$\text{soit ERI} = 2,5 \cdot 10^{-5} (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$$

L'US EPA (IRIS) propose un excès de risque unitaire par voie orale (sf_0) de $7,2 \cdot 10^{-1} (\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1})^{-1}$ et par absorption via l'eau de boisson de $2,1 \cdot 10^{-5} (\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1})^{-1}$ pour une exposition durant la vie d'un adulte et un excès de risque unitaire par voie orale (sf_0) de $1,4 (\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1})^{-1}$ et par absorption via l'eau de boisson de $4,2 \cdot 10^{-5} (\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1})^{-1}$ pour une exposition vie entière (2000).

Cette valeur a été calculée à partir de l'étude de Feron *et al.* (1981), qui avait pour but de déterminer l'incidence de tumeurs hépatiques (angiosarcomes, hépatocarcinomes, nodules néoplasiques) chez des rats Wistar femelles, exposées par voie orale au chlorure de vinyle monomère incorporé à de la poudre de PVC.

Dose		Incidence des tumeurs
Administrée ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$)	Equivalent chez l'homme ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$)	
0	0	2/57
1,7	1,07	28/58
5,0	3,13	49/59
14,1	8,77	56/57

Méthode d'extrapolation : modèle multiétape linéarisé.

Pour des raisons identiques à celles évoquées pour l'ERU par inhalation, l'US EPA a différencié le risque d'excès de cancer par voie orale pour une personne exposée sa vie durant à partir de l'âge adulte, de celui d'une personne exposée sa vie durant dès son enfance.

Selon les recommandations de l'US EPA, le risque unitaire ne devrait pas être utilisé si la concentration dans l'eau dépasse $10^5 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ (non approprié).

Le RIVM propose un CR_{inhal} de $3,6 \cdot 10^{-3} \text{ mg} \cdot \text{m}^{-3}$ (Baars *et al.*, 2001).

Cette valeur correspond à un excès de risque cancérigène de $1:10^4$ pour une exposition vie entière par inhalation. Elle a été calculée à partir des études de Maltoni *et al.*, (1981, 1984),

CHLORURE DE VINYLE

qui a estimé l'incidence de tumeurs hépatocellulaires (angiosarcomes, hépatocarcinomes, hémangiomes, nodules néoplasiques) chez des rats femelles exposées par inhalation durant 52 semaines au chlorure de vinyle.

Le RIVM propose un CR_{oral} de $6.10^{-4} \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (Baars *et al.*, 2001).

Cette valeur correspond à un excès de risque cancérogène de $1:10^{-4}$ pour une exposition vie entière par voie orale. Elle est issue d'études de cancérogénèse expérimentale chez le rat exposé par voie orale au chlorure de vinyle durant 140 ou 149 semaines (Feron *et al.*, 1981 ; Til *et al.*, 1991).

Espèce, exposition	Dose ($\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$)	Incidence des tumeurs	Référence
Rat, oral (140/140 sem)	0	2/112	Feron <i>et al.</i> , 1981
	1,7*	32/116	
Rat, oral (149/149 sem)	0	1/197	Til <i>et al.</i> , 1991
	1,3*	22/98	

* Dose tumorigène la plus faible

L'OEHHA propose un ERU_i de $7,8.10^{-5} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$ (2002).

Cette valeur a été calculée à partir des résultats d'une étude épidémiologique chez des travailleurs exposés au chlorure de vinyle (Waxweiler *et al.*, 1976) et de trois études de cancérogénèse expérimentale chez l'animal (Drew *et al.*, 1983 ; Maltoni *et al.*, 1984 ; Bi *et al.*, 1985).

Valeurs toxicologiques de référence complémentaires

La circulaire du 02/08/2001 relative aux installations classées mettant en œuvre le chlorure de vinyle monomère (CVM) propose, conformément aux conclusions de la réunion d'experts organisée par la Direction de la Prévention des Pollutions et des Risques du 1/06/2001, un niveau de concentration de CVM susceptible d'entraîner un excès de risque de 10^{-5} , égal à $10 \mu\text{g.m}^{-3}$. Cette valeur est retenue pour des expositions « vie entière ». Cette VTR a été établie à partir de la valeur guide proposée par l'OMS dans son document de 2000 «Air Quality guidelines for Europe, 2nd Edition, 2000 ».

Cette valeur a été élaborée à partir de plusieurs études épidémiologiques chroniques sur des travailleurs américains exposés à du chlorure de vinyle monomère ou à du PVC (Barnes *et al.*, 1976 ; Equitable Environmental Health, 1978 ; Nicholson *et al.*, 1984).

CHLORURE DE VINYLE

Substance chimique (n° CAS)	Source	Voie d'exposition	Valeur de référence	Année de révision
Chlorure de vinyle (75-01-4)	Ministère de l'environnement et du développement durable (MEDD)	Inhalation	10 µg.m ⁻³ pour un excès de risque de 10 ⁻⁵	Circulaire du 2 aout 2001

3.4.2. Valeurs toxicologiques de référence retenues par l'INERIS

Type d'effet	Substances chimiques (CAS)	Source	Voie d'exposition	Facteur d'incertitude	Valeur de référence	Année de révision
Exposition aiguë (14 jours)						
A seuil	Chlorure de vinyle (75-01-4)	ATSDR	Inhalation	30	MRL = 1,3 mg.m ⁻³ (0,5 ppm)	2006
Exposition Chronique						
A seuil	Chlorure de vinyle (75-01-4)	ATSDR	Orale	30	MRL = 3.10 ⁻³ mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	2006
A seuil	Chlorure de vinyle (75-01-4)	RIVM	Inhalation	100	TCA = 0,056 mg.m ⁻³	2001
Sans seuil	Chlorure de vinyle (75-01-4)	US-EPA	Orale	-	SFo _{vie adulte} : 7,2.10 ⁻¹ (mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹) ⁻¹ SFo _{vie entière} : 1,5 (mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹) ⁻¹	2000
Sans seuil	Chlorure de vinyle (75-01-4)	Circulaire du MEDD (02 aout 2001)	Inhalation	-	10 µg.m ⁻³ pour un risque associé de 10 ⁻⁵ soit ERU = 1.10 ⁻³ (mg.m ⁻³) ₁	2001

CHLORURE DE VINYLE

Justification scientifique du choix des valeurs toxicologiques de référence

Exposition AIGUË

De manière générale, les REL de l'OEHHA pour des expositions de 1 à 8 heures correspondent à des seuils accidentels et ne sont pas retenus par l'INERIS dans ces choix de VTR.

La seule VTR proposée pour des expositions aiguës est une VTR pour la voie inhalation.

Pour une exposition inférieure à 14 jours (VTR aiguë dans le sens de l'ATSDR), la valeur de l'ATSDR est considérée comme une valeur pertinente **MRL = 0,5 ppm**. Cette VTR a été établie à partir de l'étude de John *et al.* (1977, 1981) sur l'exposition par inhalation du chlorure de vinyle chez la souris. Cette étude a établi un NOAEC de 50 ppm pour des effets sur la toxicité maternelle et sur le développement. Un facteur d'incertitude de 30 a été utilisé (3 pour la variabilité interespèces en utilisant un ajustement dosimétrique, et 10 pour la variabilité intraespèces).

Exposition CHRONIQUE

Valeurs toxicologiques de référence pour un effet à seuil :

Voie d'exposition orale :

Trois VTR sont proposées par les 6 bases internationales : la VTR de l'US-EPA, celle de l'ATSDR et celle du RIVM établies toutes trois à partir de l'étude de Til *et al.*, 1983, 1991.

La TDI du RIVM (2001) est établie à partir du NOAEL, en utilisant des facteurs d'incertitude de 10 pour le facteur intraespèces et 10 pour les facteurs interespèces. Au regard des modélisations complémentaires qui ont été utilisées par les deux autres organismes, cette VTR n'a pas été retenue.

L'ATSDR (2006) et l'US-EPA (2000) se basent sur la même étude pour élaborer leur valeur toxicologique de référence. Pour les deux organismes, l'effet retenu est l'effet hépatique. La dose critique retenue est le NOAEL. Cependant, contrairement à l'US-EPA qui utilise la dose absorbée estimée ($0,13 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$) et le modèle PBPK de Clewell *et al.*, 1995, l'ATSDR se base sur la valeur $0,17 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ correspondant à la dose moyenne ingérée. Un ajustement du NOAEL établi chez le rat a été réalisé par l'ATSDR grâce au modèle PBPK décrit par Clewell *et al.* (2001) et par l'US-EPA (2000) afin d'extrapoler la valeur mesurée à l'homme. La valeur HED obtenue est égale à $0,09 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$. Des facteurs d'incertitude ont été utilisés : 3 pour la variation interespèce et 10 pour la variation intraespèce, soit un facteur global de 30.

La valeur de l'ATSDR apparaît donc plus pertinente pour les effets à seuil par voie orale **MRL = $3.10^{-3} \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$** .

CHLORURE DE VINYLE

Voie d'exposition inhalation :

Trois VTR sont proposées parmi les 6 bases internationales : la VTR de l'US-EPA de $1.10^{-1} \text{ mg.m}^{-3}$ (établi à partir des études de Til *et al.*, 1983, 1991), celle du RIVM de $5,6.10^{-2} \text{ mg.m}^{-3}$ (établie à partir de Bi *et al.*, 1985) et celle de l'ATSDR de $7,8.10^{-2} \text{ mg.m}^{-3}$ (0,03 ppm) (établie à partir de l'étude de Thornton *et al.*, 2002).

La VTR de l'ATSDR a été établie récemment (2006) à partir d'une étude par inhalation pour une exposition subaiguë. La dose critique retenue est une LED₁₀. L'ATSDR n'a pas jugé pertinent d'extrapoler cette valeur pour une exposition chronique. La dérivation subaiguë-chronique n'a donc pas été effectuée.

La valeur de l'US-EPA, pour une exposition chronique par inhalation a été extrapolée à partir de l'étude par ingestion de Til *et al.*, 1983, 1991. L'US-EPA a estimé que la substance présentait un mode d'action commun pour les deux voies d'exposition (ingestion et inhalation) à savoir une toxicité hépatique. L'extrapolation voie à voie a donc été réalisée en utilisant les modèles PBPK. Cette VTR a été établie en 2000, à partir des études par ingestion de Til *et al.*, 1983, 1991 d'une part mais également à partir des études chronique de Feron *et al.*, 1981 (ingestion) et subchronique de Sokal *et al.*, 1980, (inhalation) d'autre part. Le NOAEC (HEC⁶), calculé grâce au modèle PBPK de Clewell *et al.* (1995a,b), est de $2,5 \text{ mg.m}^{-3}$. Un facteur d'incertitude de 30 a été appliqué (3 pour la variation interespèces et 10 pour la variation intraespèces).

L'INERIS a une confiance limitée en cette dernière valeur, du fait de l'extrapolation voie à voie réalisée : une étude par ingestion est utilisée pour l'élaboration de la VTR par inhalation.

Enfin la VTR du RIVM a été établie à partir de l'étude chronique par inhalation de Bi *et al.* (1985) à partir du NOAEC extrapolée pour une exposition continue, en tenant compte des facteurs intraespeces et interespèces. L'effet critique retenu est un effet sur les testicules. Cette VTR est la seule proposée parmi les bases consultées pour une exposition chronique par inhalation

La valeur du RIVM apparait donc plus pertinente pour les effets à seuil par inhalation

TCA = $5,6.10^{-2} \text{ mg.m}^{-3}$.

⁶ HEC = Human equivalent concentration

CHLORURE DE VINYLE

Valeurs toxicologique de référence pour un effet sans seuil

Voie d'exposition orale :

Quatre valeurs sont proposées par les 6 bases internationales : la VTR de l'US-EPA (valeurs pour vie entière et pour adulte et valeurs extrapolées à l'eau de boisson), Valeur Guide de l'OMS, VTR du RIVM et VTR de l'OEHHA.

La valeur proposée par l'OEHHA est une valeur établie à partir d'une étude par inhalation (Drew *et al.*, 1983). Une dérivation a donc été réalisée. Cette VTR n'a donc pas été retenue.

Le RIVM et l'US-EPA se basent sur la même étude pour établir leur VTR (Feron *et al.* 1981). Le RIVM s'appuie sur une étude complémentaire (Til *et al.*, 1991). Ces études ont également servi de base pour d'établir la valeur de l'OMS. L'effet retenu dans toutes ces études est le développement de tumeurs hépatiques.

A la différence du RIVM et de l'OMS, l'US-EPA a extrapolé sa VTR à la vie entière en utilisant le modèle PBPK de Clewell *et al.* (1995). Cette valeur semble plus pertinente

SFo (vie adulte) : $7,2 \cdot 10^{-1} \text{ (mg.kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1})^{-1}$ - SFo (vie entière) : $1,5 \text{ (mg.kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1})^{-1}$

Voie d'exposition inhalation :

Trois VTR sont proposées par les 6 bases internationales : la VTR de l'US-EPA, celle du RIVM et celle de l'OEHHA.

Le RIVM et l'US-EPA se basent sur les mêmes études pour élaborer leur valeur toxicologique de référence : Maltoni *et al.*, 1981, 1984). L'OEHHA s'appuie sur des études expérimentales complémentaires (Bi *et al.*, 1985, Drew *et al.* 1983) et sur une étude épidémiologique : Waxweiler *et al.*, 1976. La valeur de l'OEHHA apparaît donc comme plus pertinente. Mais, une valeur complémentaire est proposée par la circulaire française du 02/08/2001 relative aux installations classées mettant en œuvre le chlorure de vinyle monomère (CVM), conformément aux conclusions de la réunion d'experts organisée par la Direction de la Prévention des Pollutions et des Risques du 1/06/2001. Cette circulaire donne un niveau de concentration de CVM susceptible d'entraîner un excès de risque de 10^{-5} , égal à $10 \mu\text{g.m}^{-3}$ à partir de la valeur guide de l'OMS. Cette valeur réglementaire est jugée pertinente et est donc retenue.

CHLORURE DE VINYLE

4. DONNÉES ÉCOTOXICOLOGIQUES

L'objectif de ce document est d'estimer les effets à long terme sur la faune et la flore, les résultats nécessaires à cette évaluation sont présentés. Lorsqu'un nombre suffisant de résultats d'écotoxicité chronique est disponible, les résultats d'écotoxicité aiguë ne sont pas fournis. Lorsque l'écotoxicité chronique n'est pas suffisamment connue, les résultats d'écotoxicité aiguë sont présentés et peuvent servir de base pour l'extrapolation des effets à long terme.

L'ensemble des informations et des données de ce chapitre provient de diverses revues bibliographiques publiées par des organismes reconnus pour la qualité scientifique de leurs documents. 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.

4.1 Paramètres d'écotoxicité aiguë

4.1.1 Organismes aquatiques

Organisme	Espèce	Critère d'effet	Référence
Algues	<i>QSAR estimation</i>	CE ₅₀ (72 h) = 118 mg.L ^{-1*}	ECOSAR, 2001
Algues	<i>Scenedesmus quadricauda</i>	Seuil de toxicité (192 h) = 710 mg.L ⁻¹	Bringmann et kuehn, 1977
Protozoaire	<i>Tetrahymena pyriformis</i>	IC ₅₀ (9h) = 540 mg.L ⁻¹	Sauvant et al., 1995
Algues	<i>Chlamydomonas reinhardtii</i>	IC ₅₀ (2 h) = 580 mg.L ^{-1*}	Brack et al., 1998
Invertébrés	<i>QSAR estimation</i>	CE ₅₀ (48 h) = 196 mg.L ^{-1*}	ECOSAR, 2001
Invertébrés	<i>QSAR estimation</i>	CE ₅₀ (48h) = 103 mg.L ^{-1*}	CEDRE, 2004
Poissons	<i>QSAR estimation</i>	CE ₅₀ (96 h) = 191 mg.L ^{-1*}	ECOSAR, 2001
Poissons	<i>Danio rerio</i>	CE ₅₀ (96 h) = 210 mg.L ⁻¹	Groeneveld et al., 1993
Poissons	<i>Esox lucius</i>	CL ₁₀₀ (10 j) = 388 mg.L ⁻¹	Brown et al., 1977
Poissons	<i>Lepomis macrochirus</i>	CE ₅₀ (96 h) = 1 220 mg.L ⁻¹	Hann et Jensen, 1974
Poissons	<i>Micropterus salmoides</i>	CE ₅₀ (96 h) = 1 060 mg.L ⁻¹	Hann et Jensen, 1974
Poissons	<i>Leuciscus idus</i>	CE ₅₀ (48 h) = 356 - 406 mg.L ⁻¹	Juhnke et Luedemann, 1978

(*): Valeurs indicatives ne pouvant pas remplacer de véritables résultats d'essais.

La toxicité du chlorure de vinyle a été étudiée chez les algues et les poissons. Aucune étude expérimentale n'est disponible chez les invertébrés. Des données estimées par relation structure-activité (ECOSAR) sont également disponibles pour les trois niveaux trophiques. Ces données ont été générées en supposant que le chlorure de vinyle a un comportement

CHLORURE DE VINYLE

métabolique et biologique plus proche d'un alkan que d'un halogénure de vinyl ou d'allyl, dans le milieu aquatique.

Concernant les essais expérimentaux, seuls les résultats obtenus chez les poissons par Groeneveld *et al.* (1993) peuvent être considérés comme valides. Ces auteurs mettent en évidence chez le *Brachydanio rerio* des valeurs de $LC_{50} 96h = 210 \text{ mg.L}^{-1}$ et $NOEC 96 h = 128 \text{ mg.L}^{-1}$ (concentrations mesurées, système clôt). Ces valeurs sont relativement proches de celle obtenue par QSAR : $LC_{50} = 191 \text{ mg.L}^{-1}$.

L'évolution des concentrations en chlorure de vinyle n'ayant pas été suivie, les résultats obtenus lors des autres essais ne peuvent être considérés comme valides.

En conclusion : compte tenu de de son importante volatilité, de son faible potentiel de bioaccumulation et des résultats obtenus par les essais valides et les estimations QSAR, la toxicité du chlorure de vinyl pour le compartiment aquatique sera relativement faible.

4.1.2 Organismes terrestres

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

Résumé : Pour les organismes aquatiques, la toxicité du chlorure de vinyle a été étudiée chez les algues et les poissons. Aucune étude expérimentale n'est disponible chez les invertébrés. Les résultats obtenus chez *Brachydanio rerio* présentent des valeurs de $LC_{50} 96h = 210 \text{ mg.L}^{-1}$ et $NOEC 96 h = 128 \text{ mg.L}^{-1}$ (concentrations mesurées, système clôt).

Des données estimées par relation structure-activité (ECOSAR) sont également disponibles pour les trois niveaux trophiques.

Pour les organismes terrestres, il n'existe pas de donnée court terme valide pour les organismes terrestres.

4.2 Paramètres d'écotoxicité chronique

4.2.1 Organismes aquatiques

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

4.2.2 Organismes terrestres

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

Résumé : Il n'existe pas de donnée long terme valide pour les organismes aquatiques et terrestres.

CHLORURE DE VINYLE

5. VALEURS SANITAIRES ET ENVIRONNEMENTALES

5.1 Classification - Milieu de travail

France : Arrêté du 20 avril 1994 relatif à la déclaration, la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances chimiques complété jusqu'à la directive européenne 2004/73/CE de la Commission du 16 janvier 2009 portant la 31^e adaptation au progrès technique de la directive 67/548/CEE.

Chlorure de Vinyle (n° CAS : 75-01-4)

Classification : Cancérogène de catégorie 1

Indication(s) de danger : F+,T

Phrase(s) de risque : R 45 - 12

Conseil(s) de prudence : 53 - 45

Europe : Règlement (CE) N° 1272/2008 du parlement européen et du conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) n° 1907/2006.

Chlorure de vinyle (n° CAS : 75-01-4)

Classification :

- code(s) des classes et catégories de danger :
 - o Press Gas
 - o Ham. Gas 1
 - o Carc. 1A
- codes (s) des mentions de danger :
 - o H 220
 - o H 350
- code(s) des pictogrammes :
 - o GHS02
 - o GHS08
 - o Dgr

CHLORURE DE VINYLE

5.2 Valeurs utilisées en milieu de travail

France : Notes documentaires INRS ED 984 (2008) "Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France", ND 2245-202-06 "Indices biologiques d'exposition" et base de données BIOTOX (INRS).

- **Air** :

VME : 1 ppm (2,59 mg.m⁻³)

- **Indices biologiques d'exposition** :

France : ND 2245-202-06 "Indices biologiques d'exposition" et base de données BIOTOX (INRS).

Les Indices Biologiques d'Exposition (IBE) propres au chlorure de vinyle sont :

pour une valeur dans l'air de 1 ppm : Urines (acide thiodiglycolique) : 1,8 mg/24 heures

5.3 Valeurs utilisées pour la population générale

5.3.1 Qualité des eaux de consommation

France : Décret n° 2001 - 1220 du 20 décembre 2001 relatif aux eaux destinées à la consommation humaine à l'exclusion des eaux minérales naturelles.

Teneur en chlorure de vinyle : 0,5 µg.L⁻¹

UE : Directive 98/83/CE du Conseil du 3 novembre 1998 relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine (CE, 1998).

Teneur en chlorure de vinyle : 0,5 µg.L⁻¹

OMS : Directives de qualité pour l'eau de boisson (2008)

Teneur en chlorure de vinyle : 0,3 µg.L⁻¹ pour un excès de risque de 1 x 10⁻⁵.

5.3.2 Qualité de l'air

France :

- Décret n°2002-213 du 15 février 2002 relatif à la surveillance de la qualité de l'air et de ses effets sur la santé et sur l'environnement, aux objectifs de qualité de l'air, aux seuils d'alerte et aux valeurs limites.

Non concerné

CHLORURE DE VINYLE

- Décret n° 2003-1085 du 12 novembre 2003 relatif à la surveillance de la qualité de l'air et de ses effets sur la santé et sur l'environnement, aux objectifs de qualité de l'air, aux seuils d'alerte et aux valeurs limites.

Non concerné

UE :

- 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).

Non concerné

OMS : Directives de qualité pour l'air (2000)

Risque unitaire de 1×10^{-6} pour une concentration de $1 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$.

5.3.3 Valeurs moyennes dans les milieux biologiques

Milieux Biologiques	Valeurs de référence
Sang	ND
Urine	ND
Cheveux	ND
Placenta	ND

ND = Non disponible

CHLORURE DE VINYLE

5.4 Concentrations sans effet prévisible pour l'environnement (PNEC).

Devant l'absence de données écotoxicologiques valides, il n'est pas possible de proposer pour le chlorure de vinyle une concentration prévisible sans effets dans l'environnement (PNEC).

Toutefois, il peut être signalé que :

- L'Arrêté du 20/04/05, pris en application du décret du 20 avril 2005 relatif au programme national d'action contre la pollution des milieux aquatiques par certaines substances dangereuses, indique pour le chlorure de vinyl une norme de qualité de $0,5 \text{ mg.L}^{-1}$ pour les eaux de surface, les eaux de transition ainsi que les eaux marines intérieures et territoriales,
- l'IPPC (2006) indique une PNEC_{eau} de $8,2 \text{ mg.L}^{-1}$, (QSAR)
- Eurochlor (1999) propose une PNEC de $0,210 \text{ mg/L}$ en appliquant un facteur de 1000 sur la plus faible CL_{50} mesurée disponible est en estimant que les poissons sont les organismes les plus sensibles,
- CEDRE (2004) propose une PNEC de $0,103 \text{ mg.L}^{-1}$ en appliquant un facteur 1000 sur la CL_{50} estimée vis-à-vis des micro-crustacés d'eau douce. (QSAR)

6. MÉTHODES DE DÉTECTION ET DE QUANTIFICATION DANS L'ENVIRONNEMENT

6.1 Famille de substances

Composés Organo-Halogénés Volatils (COHV)

6.2 Principes généraux

6.2.1 Eau

Prélèvement

Prélèvement en flacon scellé : au moment du prélèvement, bien rincer le flacon avec l'eau à analyser et prélever au moins deux échantillons. L'emploi de flacon scellé type pénicilline est fortement conseillé. Lors du transport, éviter les brusques variations de température. L'analyse doit être effectuée dans les meilleurs délais et les échantillons maintenus à l'obscurité et dans une enceinte froide (4°C) jusqu'à l'analyse.

CHLORURE DE VINYLE

Extraction

L'extraction des composés peut être réalisée par deux méthodes :

- par headspace : l'échantillon est chauffé à une température constante (80 °C voire 90°C) pendant environ une heure. Il se crée un équilibre entre la phase aqueuse et la phase vapeur.
- par purge and trap : L'échantillon d'eau est d'abord chauffé sous balayage de gaz inerte, entraînant le dégagement du composé en phase vapeur et son transfert sur un support absorbant solide. Dans un deuxième temps, le support de piégeage des vapeurs est désorbé thermiquement sous balayage de gaz inerte, entraînant les vapeurs vers le système d'analyse.

Dosage

Le dosage se fait dans un premier temps par séparation des composés par un système chromatographique en phase gazeuse et dans un deuxième temps détection et dosage par un détecteur universel (FID, SM) ou spécifique (ECD, PID). Pour le système chromatographique, différents types de colonnes peuvent être utilisés en fonction de la complexité de la matrice analysée.

6.2.2 Air

Prélèvement

Prélèvement sur charbon actif : par l'intermédiaire d'une pompe, en limitant au maximum la présence, en amont du tube, de lignes en caoutchouc ou en matière plastique. Si l'on suspecte une humidité relative supérieure à 80 % ou présence d'interférents, un second tube identique de charbon actif est monté en série. Les tubes de charbon actif doivent être à deux zones (100/50 mg ou 400/200 mg).

Extraction

Air et gaz du sol

Le chlorure de vinyle recueilli sur le tube de charbon actif est désorbé à l'aide de sulfure de carbone.

Les gaz du sol prélevés in situ peuvent être acheminés directement à l'aide d'une pompe vers un analyseur en prenant soin d'éviter les lignes en matière plastique, ou adsorbés sur cartouche ou stockés dans des dispositifs du type ampoule ou canister.

CHLORURE DE VINYLE

Dosage

Le dosage se fait dans un premier temps par séparation des composés par un système chromatographique en phase gazeuse et dans un deuxième temps détection et dosage par un détecteur universel (FID, SM) ou spécifique (ECD, PID). Pour le système chromatographique, différents types de colonnes peuvent être utilisés en fonction de la complexité de la matrice analysée.

6.2.3 Sols

Prélèvement

Prélèvement *in situ* des gaz : Les gaz du sol sont prélevés par aspiration à partir d'une canne enfoncée dans le sol pour être analysés sur le site ou au laboratoire. Le débit ne doit pas être trop élevé pour éviter l'aspiration de l'air atmosphérique. Il est généralement de l'ordre de 300 mL.min⁻¹ à 500 mL.min⁻¹ pour les mesures faites à l'aide d'analyseurs portables et ne devra pas dépasser 2 L.min⁻¹ pour les tubes d'adsorption.

Prélèvement d'un échantillon de sol : Il est conseillé d'éviter au maximum tout remaniement des échantillons. Il est impossible d'obtenir des échantillons composites sans pertes sévères en produits volatils. Les échantillons de sols doivent être transportés et conservés en bocaux hermétiques en verre, à l'obscurité et au froid à 4 ± 2 °C. L'analyse de l'échantillon doit se faire dans les plus brefs délais (48 h max.). La conservation maximale de l'échantillon est de 4 jours.

Extraction

L'extraction des composés peut être réalisée par deux méthodes :

- * par headspace : l'échantillon est chauffé à une température constante (80 °C voire 90 °C) pendant environ une heure. Il se crée un équilibre entre la phase aqueuse et la phase vapeur.
- * par purge and trap : L'échantillon de sol est d'abord chauffé sous balayage de gaz inerte, entraînant le dégagement du composé en phase vapeur et son transfert sur un support absorbant solide. Dans un deuxième temps, le support de piégeage des vapeurs est désorbé thermiquement sous balayage de gaz inerte, entraînant les vapeurs vers le système d'analyse.

Dosage

Le dosage se fait dans un premier temps par séparation des composés par un système chromatographique en phase gazeuse et dans un deuxième temps détection et dosage par un détecteur universel (FID, SM) ou spécifique (ECD, PID). Pour le système chromatographique,

CHLORURE DE VINYLE

différents types de colonnes peuvent être utilisés en fonction de la complexité de la matrice analysée.

6.3 Principales méthodes

6.3.1 Eau

- A. **DIN 38413-2 (1/05/1988): Méthode Standard Allemande - Méthode pour l'eau, les eaux usées et Boues : Détermination du chlorure de vinyle par headspace en chromatographie en phase**

Domaine d'application

La méthode est applicable pour la détermination du chlorure de vinyle dans les eaux, à des concentrations comprises entre 5 et 500 $\mu\text{g.L}^{-1}$.

Principe

L'échantillon est placé dans un flacon scellé jusqu'à l'obtention d'un équilibre thermodynamique à 90°C. Une seringue prélève alors une fraction de la phase gazeuse et l'injecte directement dans le chromatographe.

Interférences

La méthode est applicable pour la détermination du chlorure de vinyle dans les eaux, à des concentrations comprises entre 5 et 500 $\mu\text{g.L}^{-1}$.

- B. **EPA (Emission Measurement Center) Method 107 (1997) - Determination of vinyl chloride content of in-process wastewater samples, and vinyl chloride content of polyvinyl chloride resin, slurry, wet cake, and latex samples**

Domaine d'application

La méthode est applicable pour la détermination du monomère chlorure de vinyle contenu dans les échantillons d'eaux usées et pour le monomère de chlorure de vinyle résiduel contenu dans les résines de PVC. Cependant cette méthode n'est pas applicable pour la détermination du chlorure de vinyle dans les eaux potables.

Principe

La méthode est basée sur un équilibre entre une résine, l'échantillon d'eau et l'air, à une température constante en système fermé. L'échantillon est collecté dans un flacon ou une bouteille, puis est analysé en chromatographie en phase gazeuse avec un détecteur à ionisation de flamme.

CHLORURE DE VINYLE

Interférences

Pas de problème d'interférents à mentionner.

C. National Environmental Method Index (NEMI) Method Number 6200B Standard methods on line - Purge and Trap Capillary Column GC/MS Method

Domaine d'application

Cette méthode est applicable à la détermination du chlorure de vinyle dans les eaux.

Principe

Les composés organiques volatils sont transférés de la phase aqueuse à la phase gazeuse par le bullage d'un gaz inerte. Le composé organique est piégé sur un absorbant spécifique, puis chauffé et désorbé sur une colonne chromatographique en phase gazeuse. Le détecteur est un spectromètre de masse.

Interférences

Les échantillons peuvent être contaminés par diffusion de composés organiques volatils au niveau du système d'injection. L'étalonnage et les blancs de manipulation informent sur la présence ou non de ces contaminants. Le risque d'effet de mémoire est important lors de l'injection d'échantillons peu pollués en chlorure de vinyle après des échantillons fortement pollués. Pour pallier ce problème de contamination entre échantillons, la seringue est lavée avec une solution de détergent pour les échantillons contenant une grande quantité d'éléments solubles dans l'eau, rincée à l'eau distillée et séchée au four à 105°C.

D. EPA 5030B (Revision 2, December 1996): Purge and Trap. for aqueous sample

Domaine d'application

La méthode permet de déterminer les composés organiques volatils dans une variété de matrices. Elle est applicable aux échantillons d'eau, d'eau de surface, aux déchets, aux solvants usés, aux huiles usées, aux sols, aux sédiments. La méthode EPA 5030B peut être utilisée pour la plupart des composés organo-volatils qui ont un point d'ébullition au-dessous de 200°C et sont insolubles ou légèrement solubles dans l'eau. Les composés volatils solubles dans l'eau peuvent être inclus dans cette technique analytique, toutefois, les limites de quantification (par GC ou GC/MS) sont approximativement 10 fois plus élevées.

La méthode décrit la préparation de l'échantillon (matrice liquide ou solide) et l'extraction pour l'analyse des organo-halogénés volatils par purge and trap. La détection peut être effectuée selon les diverses méthodes EPA suivantes : EPA 8021B (1996) « Aromatic and

CHLORURE DE VINYLE

halogenated volatiles by gas chromatography using photoionization and/or electrolytic conductivity detectors», EPA 8260B (1996) « Volatile organic compounds by gas chromatography/mass spectrometry (GC/MS)».

La méthode de dosage EPA 8021B permet de doser les composés volatils halogénés à des concentrations de l'ordre de 0,1 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ à 200 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$. La limite de quantification est de 1 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ dans les échantillons d'eau de surface.

La limite estimée de quantification par la méthode EPA 8260B est de 5 $\mu\text{g}/\text{L}$ dans les échantillons d'eau de surface, de 0,5 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ de produit sec pour les déchets et de 5 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ de produit sec pour les sols et les sédiments

Principe

Échantillon d'eau : un gaz inerte balaye le flacon contenant l'échantillon d'eau à température ambiante : équilibre entre la phase liquide et la phase gazeuse. On procède ensuite à une cryofocalisation de la phase gazeuse en tête de colonne et suivi d'une désorption thermique.

Échantillon de sol ou de sédiments :

1. Concentrations inférieures à 1 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$:

L'échantillon de sol est mis en dispersion dans de l'eau contenant des standards internes ; l'ensemble est chauffé à 40°C. Un gaz inerte balaye la dispersion et entraîne les composés volatils qui sont ensuite piégés par un support adsorbant solide. Les COV sont ensuite désorbés thermiquement sous flux gazeux et entraînés vers le chromatographe.

2. Concentrations supérieures à 1 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$:

L'échantillon de sol est extrait par du méthanol. Une fraction de l'extrait est ajoutée à une solution aqueuse saline, cette fraction dépendant de la concentration de COV attendue. La suite du protocole est exactement la même que ci-dessus

Interférences

. Les échantillons peuvent être contaminés par la diffusion de composés organiques volatils. Il est utile de réaliser un blanc qui suit le protocole de préparation des échantillons.

. Des contaminations croisées entre les échantillons avec de fortes concentrations de composés à analyser et avec de faibles concentrations de composés à analyser peuvent se produire. Les échantillons avec de fortes concentrations peuvent être suivis d'échantillons blancs pour décontaminer le système d'analyse.

. Les laboratoires où des analyses de composés volatils ont lieu doivent être exempts de solvants qui pourraient polluer l'atmosphère et engendrer des contaminations. Le stockage de réactifs et des échantillons doivent se faire dans un autre local que celui de l'analyse.

CHLORURE DE VINYLE

Les impuretés dans le gaz de purge peuvent être la source de contaminations. Le système analytique doit être exempt d'impuretés et il peut être nécessaire de passer des blancs de réactifs avant l'analyse.

E. .National Environmental Methods Index - Method 6200C - Standard Method on line - Purge and Trap Capillary-Column GC Method

Domaine d'application

Cette méthode est applicable à la détermination du chlorure de vinyle dans les eaux.

Principe

Les composés organiques volatils sont transférés de la phase aqueuse à la phase gazeuse par le bullage d'un gaz inerte. Le composé organique est piégé sur un absorbant spécifique, puis chauffé et désorbé sur une colonne chromatographique en phase gazeuse. Un programme de températures permet de séparer les composés présents.

Interférences

Des impuretés présentes dans le gaz de purge peuvent être la source de contaminations. Eviter toute matière plastique non-téflonée ou tout joint non téfloné.

6.3.2 Air

F. EPA (Emission Measurement Center)-Method 106 (1995): Determination of Vinyl Chloride emissions from Stationary Sources.

Domaine d'application

La méthode est applicable à la mesure de chlorure de vinyle dans les gaz provenant des procédés de fabrication de chlorure de polyvinyle, de di-chlorure d'éthylène, de chlorure de vinyle. La méthode est utilisée pour des concentrations en chlorure de vinyle comprises entre 0,1 et 50 ppm. Toutefois, les instruments de chromatographie gazeuse sont capables de détecter des concentrations en chlorure de vinyle jusqu'à 0,02 ppm.

Principe

L'échantillon est analysé en chromatographie phase gazeuse avec un détecteur à ionisation de flamme.

Interférences

Les conditions climatiques et météorologiques ont une grande influence sur les gaz des sols. En effet, les mesures ne sont pas recommandées dans certaines conditions climatiques comme par exemple les périodes de gel ou de fortes pluies.

CHLORURE DE VINYLE

G. NF ISO 8762 (1990) : Air des lieux de travail - Détermination du chlorure de vinyle - Méthode par tube à charbon actif / chromatographie en phase gazeuse

Domaine d'application

La méthode est valable pour des concentrations en chlorure de vinyle comprises entre $250 \mu\text{g.m}^{-3}$ ($100 \mu\text{L.m}^{-3}$) et 25mg.m^{-3} (10mL.m^{-3}) pour un échantillonnage de 30 litres d'air. Ce mode opératoire se prête à l'échantillonnage individuel ou à poste fixe, mais ne peut servir à mesurer les variations instantanées ou rapides de concentration de chlorure de vinyle : la méthode d'échantillonnage donne un résultat moyen pondéré dans le temps.

Principe

Un volume d'air connu est filtré au travers d'un tube en verre ou en métal contenant du charbon actif. Le chlorure de vinyle recueilli est désorbé avec du sulfure de carbone et analysé en chromatographie en phase gazeuse équipé d'un détecteur à ionisation de flamme.

Interférences

Une humidité élevée et d'autres vapeurs en forte concentration réduisent la capacité d'adsorption du chlorure de vinyle sur le charbon actif. Les composés organiques ayant un temps de rétention proche de celui du chlorure de vinyle peuvent interférer (cas du méthanol par exemple).

H. ASTM D 4766 (1998) - Standard Test Method for Vinyl Chloride in Workplace Atmospheres (Charcoal Tube Method).

6.3.3 Sols

I. XP X 31- 612 (1997) : Qualité du sol - Méthodes de détection et de caractérisation des pollutions - Mesures *in situ* des COV dans les gaz du sol et du sous-sol d'un site

Domaine d'application

Le document décrit deux méthodes de dosage des COV (dont le chlorure de vinyle) prélevés en direct dans les gaz du sol et du sous-sol d'un site. La détermination d'un indice global COV peut-être effectuée à l'aide de deux types de détecteurs : le détecteur à ionisation de flamme (FID) ou le détecteur à photo-ionisation (PID). Ces méthodes semi-quantitatives ont pour but de fournir une évaluation de la répartition spatiale des COV dans la zone non saturée du sol et du sous-sol.

CHLORURE DE VINYLE

Principe

Pour le détecteur FID : Les gaz prélevés in situ sont dirigés vers une cellule où il y a ionisation sous l'action d'un brûleur alimenté en Hydrogène ou par un mélange hydrogène/hélium en présence d'air ou d'oxygène. L'intensité du courant d'ionisation est fonction de la quantité d'ions formés

Pour le détecteur PID : Les gaz prélevés in situ sont amenés vers une chambre de mesure où ils sont ionisés par le flux d'énergie d'une lampe. Les ions formés forment un courant électrique mesurable. Les composés ne sont ionisés que si leur potentiel d'ionisation est inférieur à l'énergie de la lampe. Le choix de la lampe permet donc une certaine sélectivité.

Interférences

Un certain nombre de facteurs peuvent perturber les mesures effectuées avec l'un ou l'autre des détecteurs. Les principaux sont :

Pour le PID : l'humidité du gaz qui entraîne une diminution du signal, et les poussières qui affectent la réponse en absorbant la lumière UV et en réduisant l'énergie émise,

Pour le FID : le taux d'oxygène du gaz dont la baisse entraîne une diminution du signal, voire une extinction de la flamme ($O_2 < 15\%$),

Pour les deux détecteurs : les ondes électromagnétiques, les fortes concentrations, les variations de débit du gaz prélevé qui entraînent une instabilité de la réponse, le taux d'humidité du sol qui influence la teneur en phase gazeuse des COV.

J. XP X 31- 613 (1997) : Qualité des sols - Méthodes de détection et de caractérisation des pollutions - Prélèvement dynamique des gaz dans les sols en vue d'un criblage de terrain

Domaine d'application

Cette norme présente les différentes méthodes de prélèvement de gaz qui peuvent être mises en œuvre lors d'un criblage de terrain. Les échantillons peuvent être traités sur place en ligne ou prélevés pour analyse en laboratoire. Les méthodes ne concernent que les mesures de gaz à faible profondeur (< 3 mètres), dans des sols à perméabilité moyenne (10^{-5} m/s) et en zone non saturée. Elles sont également limitées par la résistance du milieu à l'enfoncement de la canne de prélèvement et la perméabilité du sol. Les méthodes permettent de détecter et de délimiter une zone polluée par une analyse de la phase gazeuse interstitielle de la zone non saturée. Les mesures réalisées n'ont qu'un caractère semi-quantitatif.

CHLORURE DE VINYLE

Principe

Interférences

Les conditions climatiques et météorologiques ont une grande influence sur les gaz des sols. En effet, les mesures ne sont pas recommandées dans certaines conditions climatiques comme par exemple les périodes de gel ou de fortes pluies.

K. EPA 5021 (1996) : Volatile Organic Compounds in Soils and Other Solid Matrices Using Equilibrium Headspace Analysis

Domaine d'application

Cette méthode permet de déterminer les composés organiques volatils dans une variété de matrices. Elle est applicable aux sédiments, aux sols, aux déchets solides. C'est une méthode de détermination par chromatographie gaz (GC) ou par chromatographie gaz / spectrométrie de masse (GC/MS)

La méthode dite « espace de tête statique » doit son nom à la technique mise en œuvre pour l'extraction des composés qui ont une volatilité élevée. Les composés trouvent un équilibre dans un espace de tête en contact avec la matrice solide.

Associée avec la méthode 8260 "Volatile Organic Compounds by Gas Chromatography/Mass Spectrometry (GC/MS) ", il est possible d'avoir une limite de détection comprise entre 0,1 et 3,4 $\mu\text{g.kg}^{-1}$. Le domaine de concentration est compris entre 10 et 200 $\mu\text{g.kg}^{-1}$.

Principe

L'échantillon est placé dans un flacon scellé jusqu'à l'obtention d'un équilibre thermodynamique. On utilise alors une seringue pour prélever alors une fraction de la phase gazeuse et l'injecter directement dans le chromatographe

Interférences

Les échantillons peuvent être contaminés par diffusion de composés organiques volatils (en particulier les chlorofluorocarbones et le chlorure de méthylène) au niveau du système d'injection.

L'étalonnage et les blancs de manipulation fournissent l'information sur la présence de contaminants.

Éviter d'analyser des échantillons peu pollués en composés après des échantillons fortement pollués car il y a risque d'effet mémoire. Pour pallier ce problème, laver la seringue avec un détergent, la rincer avec de l'eau distillée et la sécher au four à 105 ° C

CHLORURE DE VINYLE

L. EPA 5030B (Revision 2, December 1996): Purge and Trap. for aqueous sample

Domaine d'application

La méthode permet de déterminer les composés organiques volatils dans une variété de matrices. Elle est applicable aux échantillons d'eau, d'eau de surface, aux déchets, aux solvants usés, aux huiles usées, aux sols, aux sédiments. La méthode EPA 5030B peut être utilisée pour la plupart des composés organo-volatils qui ont un point d'ébullition au-dessous de 200°C et sont insolubles ou légèrement solubles dans l'eau. Les composés volatils solubles dans l'eau peuvent être inclus dans cette technique analytique, toutefois, les limites de quantification (par GC ou GC/MS) sont approximativement 10 fois plus élevées.

La méthode décrit la préparation de l'échantillon (matrice liquide ou solide) et l'extraction pour l'analyse des organo-halogénés volatils par purge and trap. La détection peut être effectuée selon les diverses méthodes EPA suivantes : EPA 8021B (1996) « Aromatic and halogenated volatiles by gas chromatography using photoionization and/or electrolytic conductivity detectors », EPA 8260B (1996) « Volatile organic compounds by gas chromatography/mass spectrometry (GC/MS) ».

La méthode de dosage EPA 8021B permet de doser les composés volatils halogénés à des concentrations de l'ordre de 0,1 µg.L⁻¹ à 200 µg.L⁻¹. La limite de quantification est de 1 µg.L⁻¹ dans les échantillons d'eau de surface.

La limite estimée de quantification par la méthode EPA 8260B est de 5 µg.L⁻¹ dans les échantillons d'eau de surface, de 0,5 mg.kg⁻¹ de produit sec pour les déchets et de 5 µg.kg⁻¹ de produit sec pour les sols et les sédiments

Principe

Échantillon d'eau : un gaz inerte balaye le flacon contenant l'échantillon d'eau à température ambiante : équilibre entre la phase liquide et la phase gazeuse. On procède ensuite à une cryofocalisation de la phase gazeuse en tête de colonne et suivi d'une désorption thermique.

Échantillon de sol ou de sédiments :

1. Concentrations inférieures à 1 mg/kg :

L'échantillon de sol est mis en dispersion dans de l'eau contenant des standards internes ; l'ensemble est chauffé à 40°C. Un gaz inerte balaye la dispersion et entraîne les composés volatils qui sont ensuite piégés par un support adsorbant solide. Les COV sont ensuite désorbés thermiquement sous flux gazeux et entraînés vers le chromatographe.

2. Concentrations supérieures à 1 mg.kg⁻¹ :

CHLORURE DE VINYLE

L'échantillon de sol est extrait par du méthanol. Une fraction de l'extrait est ajoutée à une solution aqueuse saline, cette fraction dépendant de la concentration de COV attendue. La suite du protocole est exactement la même que ci-dessus

Interférences

. Les échantillons peuvent être contaminés par la diffusion de composés organiques volatils. Il est utile de réaliser un blanc qui suit le protocole de préparation des échantillons.

. Des contaminations croisées entre les échantillons avec de fortes concentrations de composés à analyser et avec de faibles concentrations de composés à analyser peuvent se produire. Les échantillons avec de fortes concentrations peuvent être suivis d'échantillons blancs pour décontaminer le système d'analyse.

.Les laboratoires où des analyses de composés volatils ont lieu doivent être exempts de solvants qui pourraient polluer l'atmosphère et engendrer des contaminations. Le stockage de réactifs et des échantillons doivent se faire dans un autre local que celui de l'analyse.

Les impuretés dans le gaz de purge peuvent être la source de contaminations. Le système analytique doit être exempt d'impuretés et il peut être nécessaire de passer des blancs de réactifs avant l'analyse.

6.3.4 Tableau de synthèse

	Air	Eaux	Sols	Autres compartiments
Prélèvement et pré-traitement	EPA(EMC)-Method 106		XP X 31- 612	
	NF ISO 8762	EPA(EMC) Method 107	XP X 31- 613	
	ASTM D 4766	EPA 5030B	EPA 5021 EPA 5030B	
Extraction	EPA(EMC)-Method 106	DIN 38413-2	EPA 5030B	
	NF ISO 8762	EPA(EMC) Method 107		
	ASTM D 4766	EPA 5030B		
Dosage	EPA(EMC)-Method 106	DIN 38413-2	XP X 31- 612	
	NF ISO 8762	EPA(EMC) Method 107	XP X 31- 613	
	ASTM D 4766	EPA 5030B	EPA 5021	
		NEMI 6200B	EPA 5030B	

CHLORURE DE VINYLE

7. BIBLIOGRAPHIE

- ACGIH (2003) - VINYL CHLORIDE. Threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indice. American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Cincinnati, OH
- Akasaka S., Langouet S., Fink S., Muller M., Marnett L. and Guengerich F.P. (1997) - Site-specific mutagenesis with two vinyl chloride-derived DNA adducts and com-parison to homologs. *Proc Am Assoc Cancer Res*, **38**, 124
- Albertini R., Clewell H., Himmelstein M., Morinello E., Olin S., Preston J., Scarano L., Smith M., Swenberg J., Tice R. and Travis C. (2003) - The use of non-tumor data in cancer risk assessment: reflections on butadiene, vinyl chloride, and benzene. *Regul Toxicol Pharmacol*, **37**, 1, 105-132
- Andersen M.E. and Dennison J.E. (2001) - Mode of action and tissue dosimetry in current and future risk assessments. *Sci Total Environ*, **274**, 1-3, 3-14
- Anderson D. (1999) - Factors contributing to biomarker responses in exposed workers. *Mutat Res - Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, **428**, 1-2, 197-202
- Anderson D. (2000) - Examination of various biomarkers after occupational exposure to different chemical. *NATO Adv Study Inst Ser, Ser A*, 94-100
- Anderson D., Hodge M.C. and Purchase I.F. (1976) - Vinyl chloride: dominant lethal studies in male CD-1 mice. *Mutat Res*, **40**, 359-370
- Anderson D. and Richardson C.R. (1981) - Issues Relevant to the Assessment of Chemically-Induced Chromosome-Damage In vivo and Their Relationship to Chemical Mutagenesis. *Mutat Res*, **90**, 3, 261-272
- Antonino-Green D., Linder M.W., Forwengler P., Geoghegan T.E. and Valdes Jr R. (2000) - Cytochrome P450E1 polymorphism and glutathione S-transferase genotypes are linked to vinyl chloride-induced angiosarcoma. *Proc Am Assoc Cancer Res*, **41**, 437
- ATSDR (1997) - Toxicological profile for vinyl chloride. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, GA: U.S Department of Health and Human Services, Public Health Services. <http://www.atsdr.cdc.gov/toxpro2.html>.
- ATSDR (2006) - Toxicological profile for vinyl chloride. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, GA: U.S department of Health and Human Services, Public Health Services. <http://www.atsdr.cdc.gov/toxpro2.html>.
- Awara W.M., El-Nabi S.H. and El-Gohary M. (1998) - Assessment of vinyl chloride-induced DNA damage in lymphocytes of plastic industry workers using a single-cell gel electrophoresis technique. *Toxicology*, **128**, 1, 9-16

CHLORURE DE VINYLE

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. 711701025

Bao Y.S., Jiang H. and Liu J. (1988) - The effects of vinyl chloride on pregnancy parturition and fetal development among female workers. *Chin J Prev Med*, **22**, 343-346

Barbin A. (1998) - Formation of DNA etheno adducts in rodents and humans and their role in carcinogenesis. *Acta Biochimica Polonica*, **45**, 1, 145-161

Barbin A. (1999) - Role of etheno DNA adducts in carcinogenesis induced by vinyl chloride in rats. *IARC Scientific Publications*, **150**, 303-313

Barbin A. (2000) - Etheno-adduct-forming chemicals: from mutagenicity testing to tumor mutation spectra. *Mutat Res*, **462**, 2-3, 55-69

Baretta E.D., Stewart R.D. and Mutchler J.E. (1969) - Monitoring exposures to vinyl chloride vapor: breath analysis and continuous air sampling. *Am Ind Hyg Assoc J*, **30**, 6, 537-544

Barnes A.W., Kipling M.D., Darke C.S. and Selikoff I.J. (1976) - Vinyl-Chloride and Production of Pvc. *Proceedings of the Royal Society of Medicine-London*, **69**, 4, 277-281

Bartsch H., Malaveille C., Barbin A. and Planche G. (1979) - Mutagenic and Alkylating Metabolites of Halo-Ethylenes, Chlorobutadienes and Dichlorobutenes Produced by Rodent or Human Liver-Tissues - Evidence for Oxirane Formation by P450-Linked Microsomal Mono-Oxygenases. *Arch Toxicol*, **41**, 4, 249-277

Bartsch H., Montesano R. and Tomatis L. (1976) - Predictive Value of Mutagenicity Assays to Assess Carcinogenic Risk of Chemicals. *Mutat Res*, **38**, 2, 100-101

Becker R., Nikolova T., Wolff I., Lovell D., Huttner E. and Foth H. (2001) - Frequency of HPRT mutants in humans exposed to vinyl chloride via an environmental accident. *Mutat Res - Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, **494**, 1-2, 87-96

Bencko V., Wagner V., Wagnerova M., Batora J. and Hrebacka J. (1988) - Immunobiochemical profiles of workers differing in the degree of occupational exposure to vinyl chloride. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol*, **32**, 4, 375-384

Bi W.F., Wang Y.S., Huang M.Y. and Meng D.S. (1985) - Effect of vinyl chloride on testis in rats. *Ecotoxicol Environ Saf*, **10**, 3, 281-289

Blair A. and Kazerouni N. (1997) - Reactive chemicals and cancer. *Cancer Causes Control*, **8**, 3, 473-490.

Boennighausen K.H. (1986) - Herstellung und Eigenschaften von Vinylchlorid. Wien., 38-57

Boffetta P., Matisane L., Mundt K.A. and Dell L.D. (2003) - Meta-analysis of studies of occupational exposure to vinyl chloride in relation to cancer mortality. *Scand J Work Environ Health*, **29**, 3, 220-229

CHLORURE DE VINYLE

Bolt H.M. (1986) - Metabolic activation of vinyl chloride, formation of nucleic acid adducts and relevance to carcinogenesis. *IARC Scientific Publications*, **70**, 261-268

Bolt H.M., Laib R.J., Kappus H. and Buchter A. (1977) - Pharmacokinetics of vinyl chloride in the rat. *Toxicology*, **7**, 2, 179-188

Brack W., Rottler H. and Frank H. (1998) - Volatile fractions of landfill leachates and their effect on *Chlamydomonas reinhardtii*: In vivo chlorophyll A fluorescence. *Environmental Toxicology and Chemistry*, **17**, 10, 1982-1991

Brandt-Rauf P.W., Chen J.M., Marion M.J., Smith S.J., Luo J.C., Carney W. and Pincus M.R. (1996) - Conformational effects in the p53 protein of mutations induced during chemical carcinogenesis: molecular dynamic and immunologic analyses. *J Protein Chem*, **15**, 4, 367-375

Bringmann G. and Kuehn R. (1977) - Limiting values for the damaging action of water pollutants to bacteria (*Pseudomonas putida*) and green algae (*Scenedesmus quadricauda*) in the cell multiplication inhibition test. *Z. Wasser Abwasser Forsch*, **3**, 87-98

Brown E.R., Sinclair T., Keith L., Beamer P., Hazdra J.J., Nair V. and Callaghan O. (1977) - Chemical pollutants in relation to diseases in fish. *Ann N Y Acad Sci*, **298**, 535-546

Byrén D., Engholm G., Englund A. and Westerholm P. (1976) - Mortality and cancer morbidity in a group of Swedish VCM and PCV production workers. *Environ Health Perspect*, **17**, 167-170

Callahan M.A., Slimak M.W., Gabel N.W., May I.P., Fowler C.F., Freed J.R., Jennings P., Durfee R.L., Whitmore F.C., Maestri W.R., Mabey B.R. and Holt B.R. (1979) - Water-related environmental fate of 129 priority pollutants Volume II. 3 Halogenated aliphatic hydrocarbons, halogenated ethers, monocyclic aromatics, phthalates esters, polycyclic aromatic hydrocarbons, nitrosamines, miscellaneous compounds". United States Environmental Protection Agency. Washington, DC. EPA-440/4-79-029b.

Carr J., Burgison R.M. and Vitcha J.F. (1949) - Anesthesia: XXXIV. Chemical constitution of hydrocarbons and cardiac automaticity. *J Pharmacol Exp Ther*, **97**, 1-3

CE (1996) - Technical Guidance Document (TGD) in support of commission directive 93/67/EEC on risk assessment for new notified substances and commission regulation (EC) N° 1488/94 on risk assessment for existing substances.

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

CEDRE (Centre de Documentation, de Recherche et d'Expérimentation sur les pollutions accidentelles des eaux). (2004) - Chlorure de Vinyl - Guide d'intervention chimique. 50p.

CHLORURE DE VINYLE

Cheng T.J., Huang M.L., You N.C., Du C.L. and Chau T.T. (1999) - Abnormal liver function in workers exposed to low levels of ethylene dichloride and vinyl chloride monomer. *J Occup Environ Med*, **41**, 12, 1128-1133

Chiang S.Y., Swenberg J.A., Weisman W.H. and Skopek T.R. (1997) - Mutagenicity of vinyl chloride and its reactive metabolites, chloroethylene oxide and chloroacetaldehyde, in a metabolically competent human B-lymphoblastoid line. *Carcinogenesis*, **18**, 1, 31-36

Ciroussel F., Barbin A., Eberle G. and Bartsch H. (1990) - Investigations on the Relationship between DNA Ethenobase Adduct Levels in Several Organs of Vinyl Chloride-Exposed Rats and Cancer Susceptibility. *Biochem Pharmacol*, **39**, 6, 1109-1113

Clewell H.J., Gentry P.R., Gearhart J.M., Allen B.C. and Andersen M.E. (1995) - Considering pharmacokinetic and mechanistic information in cancer risk assessments for environmental contaminants: examples with vinyl chloride and trichloroethylene. *Chemosphere*, **31**, 1, 2561-2578

Clewell H.J., Gentry P.R., Gearhart J.M., Allen B.C. and Andersen M.E. (2001) - Comparison of cancer risk estimates for vinyl chloride using animal and human data with a PBPK model. *Sci Total Environ*, **274**, 1-3, 37-66

CMA (1998) - Vinyl chloride. Chemical Manufacturers Association.

Cooper W.C. (1981) - Epidemiologic study of vinyl chloride workers: mortality through December 31, 1972. *Environ Health Perspect*, **41**, 101-106

Creech J.L., Jr. and Johnson M.N. (1974) - Angiosarcoma of liver in the manufacture of polyvinyl chloride. *J Occup Med*, **16**, 3, 150-151.

Danziger H. (1960) - Accidental poisoning by vinyl chloride: report of two cases. *Can Med Assoc J*, **82**, 828-830

Davis J.W. and Carpenter C. (1990) - Aerobic biodegradation of vinyl chloride in groundwater samples. *Appl Environ Microbiol*, **56**, 12, 3878-3880

Doll R. (1988) - Effects of exposure to vinyl chloride. An assessment of the evidence. *Scand J Work Environ Health*, **14**, 2, 61-78.

Dosanjh M.K., Chenna A., Kim E., Fraenkelconrat H., Samson L. and Singer B. (1994) - All 4 Known Cyclic Adducts Formed in DNA by the Vinyl-Chloride Metabolite Chloroacetaldehyde Are Released by a Human DNA Glycosylase. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **91**, 3, 1024-1028

Dreher E.L. (1986) - Chloroethylenes. Weinheim, VCH Verlagsgesellschaft mbH, vol A6, pp. 283-294.

Drew R.T., Boorman G.A., Haseman J.K., McConnell E.E., Busey W.M. and Moore J.A. (1983) - The effect of age and exposure duration on cancer induction by a known carcinogen in rats, mice, and hamsters. *Toxicol Appl Pharmacol*, **68**, 1, 120-130

CHLORURE DE VINYLE

Du C.L. and Wang J.D. (1998) - Increased morbidity odds ratio of primary liver cancer and cirrhosis of the liver among vinyl chloride monomer workers. *Occup Environ Med*, **55**, 8, 528-532

Eberle G., Barbin A., Laib R.J., Ciroussel F., Thomale J., Bartsch H. and Rajewsky M.F. (1989) - 1,N6-Etheno-2'-Deoxyadenosine and 3,N4-Etheno-2'-Deoxycytidine Detected by Monoclonal-Antibodies in Lung and Liver DNA of Rats Exposed to Vinyl-Chloride. *Carcinogenesis*, **10**, 1, 209-212

Ebihara J. (1982) - Cause - specific mortality study on VCM workers. *J Sci Lab*, **58**, 383-389

ECETOC (1988) - The mutagenicity and carcinogenicity of vinyl chloride: A historical review and assessment. European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of chemicals. Brussels. ECETOC Technical report N° 31.

El Ghissassi F., Boivin S., Lefrancois L., Barbin A. and Marion M.J. (1995) - Glutathione Transferase Mu1-1 (Gstm1) Genotype in Individuals Exposed to Vinyl-Chloride - Relation to Vinyl-Chloride Disease and Liver Angiosarcoma. *Clin Chem*, **41**, 12B, 1922-1924

Elf Atochem (1992) - Safety Data Shee.

Equitable Environmental Health I. (1978) - Epidemiological study of vinyl chloride workers.

Euro Chlor Risk assessment for the marine Environnement - OSPARCOM region north sea. (1999) - Vinyl Chloride. 25p.

Falk H., Jr J.C., Jr C.H., Johnson M. and Key M. (1974) - Hepatic disease among workers at a vinyl chloride polymerization plant. *JAMA*, **230**, 1, 59-63

Fedtko N., Boucheron J.A., Walker V.E. and Swenberg J.A. (1990) - Vinyl Chloride-Induced DNA Adducts .2. Formation and Persistence of 7-(2'-Oxoethyl)Guanine and N2,3-Ethenoguanine in Rat-Tissue DNA. *Carcinogenesis*, **11**, 8, 1287-1292

Feron V.J., Hendriksen C.F.M., Speek A.J., Til H.P. and Spit B.J. (1981) - Lifespan oral toxicity study of vinyl-chloride in rats. *Food Cosmet Toxicol*, **19**, 3, 317-333

Feron V.J. and Kroes R. (1979) - One-year time-sequence inhalation toxicity study of vinyl chloride in rats. II. Morphological changes in the respiratory tract, ceruminous gland, brain, kidneys, heart and spleen. *Toxicology*, **13**, 2, 131-141

Fleig I. and Thiess A.M. (1978) - Mutagenicity of Vinyl-Chloride - External Chromosome Studies on Persons with and without Vc Illness, and on Vc Exposed Animals. *J Occup Environ Med*, **20**, 8, 557-561

Fox A.J. and Collier P.F. (1977) - Mortality experience of workers exposed to vinyl chloride monomer in the manufacture of polyvinyl chloride in Great Britain. *Br J Ind Med*, **34**, 1, 1-10

Freitag D., Ballhorn L., Geyer H. and Korte F. (1985) - Environmental hazard profile of organic chemicals. An experimental method for the assessment of the behaviour of organic

CHLORURE DE VINYLE

chemicals in the ecosphere by means of simple laboratory tests with ¹⁴C-labeled chemicals. *Chemosphere*, **14**, 1589-1616

Fucic A., Barkovic D., GarajVrhovac V., Kubelka D., Ivanic B., Dabo T. and Mijic A. (1996a) - A eight-year follow up study of a population occupationally exposed to vinyl chloride monomer. *Mut Res - Environmental Mutagenesis and Related Subjects*, **360**, 237-238

Fucic A., Barkovic D., GarajVrhovac V., Kubelka D., Ivanic B., Dabo T. and Mijic A. (1996b) - A nine-year follow up study of a population occupationally exposed to vinyl chloride monomer. *Mut Res - Environmental Mutagenesis and Related Subjects*, **361**, 1, 49-53

Fucic A., Garajvrhovac V., Dimitrovic B. and Skara M. (1992) - The Persistence of Sister-Chromatid Exchange Frequencies in Men Occupationally Exposed to Vinyl-Chloride Monomer. *Mutat Res*, **281**, 2, 129-132

Fucic A., Hitrec V., Garajvrhovac V., Barkovic D. and Kubelka D. (1995) - Relationship between Locations of Chromosome Breaks Induced by Vinyl-Chloride Monomer and Lymphocytosis. *Am J Ind Med*, **27**, 4, 565-571

Fucic A., Horvat D., Dimitrovic B. and Kapetan J. (1990) - Localization of Breaks Induced by Vinyl-Chloride Monomer on the Chromosomes of Human-Lymphocytes. *Mutat Res*, **234**, 6, 380-381

Garajvrhovac V., Fucic A. and Horvat D. (1990) - Comparison of Chromosome Aberration and Micronucleus Induction in Human-Lymphocytes after Occupational Exposure to Vinyl-Chloride Monomer and Microwave-Radiation. *Periodicum Biologorum*, **92**, 4, 411-416

Gedigke P., Muller R. and Bechtelsheimer H. (1975) - Morphology of liver damage among polyvinyl chloride production workers. A report on 51 cases. *Ann N Y Acad Sci*, **246**, 278-285

Ginsberg G.L. (2003) - Assessing cancer risks from short-term exposures in children. *Risk Analysis*, **23**, 1, 19-34

Grainger R.G., Walker A.E. and Ward A.M. (1980) - Vinyl chloride monomer-induced disease: clinical radiological and immunological aspects. New York, . 191-214

Grathwohl (1995) - Bestimmung der Emmission leichtfluchtiger organischer Schadstoffe aus kontaminierten Boden. Tübingen.

Greiser E., Reinl W. and Weber H. (1982) - Exposition to vinyl chloride and mortality of German chemical workers as compared with the mortality of unexposed chemical workers and PVC workers. *Zentralblatt für Arbeitsmedizin Arbeitsschutz Prophylaxe und Ergonomie*, **32**, 2, 44-62

Groeneveld A., Zijlstra A., Feenstra A. and Berends A. (1993) - The acute toxicity of vinylchloride to the zebra fish (Brachydanio Rerio). Solvay Duphar B.V., Environmental Research Department. Int. Doc.

CHLORURE DE VINYLE

Guengerich F.P., Crawford Jr W.M. and Watanabe P.G. (1979) - Activation of vinyl chloride to covalently bound metabolites: roles of 2-chloroethylene oxide and 2-chloroacetaldehyde. *Biochemistry*, **18**, 23, 5177-5182

Guengerich F.P., Kim D.H. and Iwasaki M. (1991) - Role of human cytochrome P-450 IIE1 in the oxidation of many low molecular weight cancer suspects. *Chem Res Toxicol*, **4**, 2, 168-179

Guengerich F.P., Mason P.S., Stott W.T., Fox T.R. and Watanabe P.G. (1981) - Roles of 2-haloethylene oxides and 2-haloacetaldehydes derived from vinyl bromide and vinyl chloride in irreversible binding to protein and DNA. *Cancer Res*, **41**, 11 Pt 1, 4391-4398

Guengerich F.P. and Strickland T.W. (1977) - Metabolism of vinyl chloride: destruction of the heme of highly purified liver Microsomal cytochrome P-450 by a metabolite. *Mol Pharmacol*, **13**, 6, 993-1004

Guengerich F.P. and Watanabe P.G. (1979) - Metabolism of [14C]- and [36C]-labeled vinyl chloride in vivo and in vitro. *Biochem Pharmacol*, **28**, 5, 589-596

Guichard Y., ElGhissassi F., Nair J., Bartsch H. and Barbin A. (1996) - Formation and accumulation of DNA ethenobases in adult Sprague-Dawley rats exposed to vinyl chloride. *Carcinogenesis*, **17**, 8, 1553-1559

Gwinner L.M., Laib R.J., Filser J.G. and Bolt H.M. (1983) - Evidence of chloroethylene oxide being the reactive metabolite of vinyl chloride towards DNA: comparative studies with 2,2'-dichlorodiethylether. *Carcinogenesis*, **4**, 11, 1483-1486

Hagmar L., Akesson B., Nielsen J., Andersson C., Lindén K., Attewell R. and Möller T. (1990) - Mortality and cancer morbidity in workers exposed to low levels of vinyl chloride monomer at a polyvinyl chloride processing plant. *Am J Ind Med*, **17**, 5, 553-565

Hann R.W. and Jensen P.A. (1974) - Water quality characteristics of hazardous materials. Environmental engineering division, civil engineering department. Texas A & M University.

Hann R.W. and Jensen P.A. (1977) - Water quality characteristics of hazardous materials. Environmental engineering division, civil engineering department. Texas A & M University.

Hansteen I.L., Hillestad L., Thiisevansen E. and Heldass S.S. (1978) - Effects of Vinyl-Chloride in Man - Cytogenetic Follow-up-Study. *Mutat Res*, **51**, 2, 271-278

Harris D.K. (1953) - Health problems in the manufacture and use of plastics. *Br J Ind Med*, **10**, 255-268

Harris D.K. and Adams W.G.F. (1967) - Acro-osteolysis occurring in men engaged in the polymerization of vinyl chloride. *Br Med J*, **3**, 712-714

Hatch M., Kline J. and Stein Z. (1981) - Power considerations in studies of reproductive effects of vinyl chloride and some structural analogs. *Environ Health Perspect*, **41**, 195-201

CHLORURE DE VINYLE

Heath C.W., Dumont C.R., Gamble J. and Waxweiler R.J. (1977) - Chromosomal Damage in Men Occupationally Exposed to Vinyl-Chloride Monomer and Other Chemicals. *Environ Res*, **14**, 1, 68-72

Heath Jr C.W., Falk H. and Creech Jr J.L. (1975) - Characteristics of cases of angiosarcoma of the liver among vinyl chloride workers in the United States. *Ann N Y Acad Sci*, **246**, 231-236

Hefner Jr R.E., Watanabe P.G. and Gehring P.J. (1975a) - Percutaneous absorption of vinyl chloride. *Toxicol Appl Pharmacol*, **34**, 3, 529-532

Hefner Jr R.E., Watanabe P.G. and Gehring P.J. (1975b) - Preliminary studies on the fate of inhaled vinyl chloride monomer (VCM) in rats. *Environ Health Perspect*, **11**, 85-95

Heldaas S.S., Andersen A.A. and Langard S. (1987) - Incidence of cancer among vinyl chloride and polyvinyl chloride workers : Further evidence for an association with malignant melanoma. *Br J Ind Med*, **44**, 278-280

Heldaas S.S., Langard S.L. and Andersen A. (1984) - Incidence of cancer among vinyl chloride and polyvinyl chloride workers. *Br J Ind Med*, **41**, 1, 25-30.

Helfgott T.B., Hart F.L. and Bedar R.G. (1977) - An index of refractory organics.

Hempfling R., Doetsch P., Stubenrauch S., Mahr A., Bauer D., Koschmieder H.J. and Grunhoff D.-. (1997) - UMS-system zur Altlastenbeurteilung. 109 01 215, Erlangen.

Ho S.F., Phoon W.H., Gan S.L. and Chan Y.K. (1991) - Persistent liver dysfunction among workers at a vinyl chloride monomer polymerization plant. *J Soc Occup Med*, **41**, 1, 10-16

Howard P.H. (1989) - Handbook of Environmental Fate and Exposure Data for Organic Chemicals. 121 South Main Street, Chelsea, Michigan, Lewis Publishers, vol 1, p 574 pp.

Hozo I., Andelinović S., Ljutić D., Bojčić L., Mirić D. and Giunio L. (1997) - Two new cases of liver angiosarcoma: history and perspectives of liver angiosarcoma among plastic industry workers. *Toxicol Ind Health*, **13**, 5, 639-647

Hozo I., Miric D., Bojic L., Giunio L., Lusic I., Culic V. and Simunic M. (2000) - Liver angiosarcoma and hemangiopericytoma after occupational exposure to vinyl chloride monomer. *Environ Health Perspect*, **108**, 8, 793-795

HSDB (1999) - Vinyl chloride. Hazardous Substances Data Bank, National Library of Medicine. <http://www.toxnet.nlm.nih.gov>.

Huang C.C., Chu N.S., T.S. S. and Wu T.N. (1997) - Occupational neurotoxic diseases in Taiwan: a review of the outbreaks and clinical features. *Changcheng Yi Xue Za Zhi*, **20**, 2, 71-78

Huang M.Y. (1994) - An investigation on the effect of reproductive function in workers occupationally exposed to vinyl chloride. *Chin J Ind Hyg Occup Dis*, **12**, 12-15

Huels A.G. (1988) - Referenced in existing IUCLID database.

CHLORURE DE VINYLE

Hussain S. and Ostermangolkar S. (1976) - Comment on Mutagenic Effectiveness of Vinyl-Chloride Metabolites. *Chem Biol Interact*, **12**, 3-4, 265-267

Huttner E., Gotze A. and Nikolova T. (1999) - Chromosomal aberrations in humans as genetic endpoints to assess the impact of pollution. *Mutat Res - Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, **445**, 2, 251-257

Huttner E. and Nikolova T. (1998) - Cytogenetic analysis of peripheral lymphocytes in a population exposed to vinyl chloride through an accidental release into the environment. *Toxicology Letters*, **96-7**, 143-148

Huttner E., Nikolova T. and Foth H. (1998) - Genotoxic effects in humans after an accidental vinyl chloride exposure. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, **357**, 4, 552

IARC (1970) - Vinyl chloride. Lyon.

IARC (1978) - Methods for the measurement of vinyl chloride in poly (vinyl chloride) air, water and foodstuffs. Lyon, vol 2, pp. 19-126.

IARC (1979) - Vinyl chloride, polyvinyl chloride and vinyl chloride-vinyl acetate copolymers. Lyon,, vol 19, pp. 377-438.

IARC (1987) - Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC monographs. Lyon, vol 1 to 42, pp. 373-376.

IARC (1997) - Polychlorinated dibenzo-para-dioxins and polychlorinated dibenzofurans. Lyon, vol 69, pp. 1-666.

IARC (2008) - 1,3-Butadiene, Ethylene Oxide and Vinyl Halides (Vinyl Fluoride, Vinyl Chloride and Vinyl Bromide). Lyon, pp. 311-444.

Infante P.F., Wagoner J.K., McMichael A.J., Waxweiler R.J. and Falk H. (1976a) - Genetic risks of vinyl chloride. *Lancet*, **1**, 7962, 734-735

Infante P.F., Wagoner J.K., McMichael A.J., Waxweiler R.J. and Falk H. (1976b) - Genetic risks of vinyl chloride [letter]. *Lancet*, **1**, 7972, 1289-1290

IPPC (2006) - Prévention et réduction intégrées de la pollution.

IUCLID (1996) - Vinyl chloride. International Uniform Chemical Information Database de la Commission Européenne. ISPRA.

Ivanetich K.M., Aronson I. and Katz I.D. (1977) - Interaction of Vinyl-Chloride with Rat Hepatic Microsomal Cytochrome-P-450 In vitro. *Biochem Biophys Res Commun*, **74**, 4, 1411-1418

Jacobsen J.S., Perkins C.P., Callahan J.T., Sambamurti K. and Humayun M.Z. (1989) - Mechanisms of Mutagenesis by Chloroacetaldehyde. *Genetics*, **121**, 2, 213-222

CHLORURE DE VINYLE

Jayson M.I., Bailey A.J., Black C. and Jones K.L. (1976) - Collagen studies in acro-osteolysis. *Proc R Soc Med*, **69**, 4, 295-297.

Jiangl H. (1990) - The Effects of Vinyl-Chloride on Pregnancy, Parturition and Fetal Development among Female Workers. *Abstracts of Papers of the American Chemical Society*, **199**, 43-CHAS

JOCE (1993) - Commission Directive 93/101/EC, 20th time Council directive 67/548/EEC. *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*

John J.A., Smith F.A., Leong B.K. and Schwetz B.A. (1977) - The effects of maternally inhaled vinyl chloride on embryonal and fetal development in mice, rats, and rabbits. *Toxicol Appl Pharmacol*, **39**, 3, 497-513

John J.A., Smith F.A. and Schwetz B.A. (1981) - Vinyl chloride: inhalation teratology study in mice, rats and rabbits. *Environ Health Perspect*, **41**, 171-177

Jones R.D., Smith D.M. and Thomas P.G. (1988) - A Mortality Study of Vinyl-Chloride Monomer Workers Employed in the United-Kingdom in 1940-1974. *Scand J Work Environ Health*, **14**, 3, 153-160

Juhnke I. and Ludemann D. (1978) - Results of Examination of 200 Chemical Compounds on Acute Fish Toxicity with Golden Orfe Test. *Zeitschrift Fur Wasser Und Abwasser Forschung-Journal for Water and Wastewater Research*, **11**, 5, 161-164

Kappus H., Bolt H.M., Buchter A. and Bolt W. (1976) - Liver Microsomal Uptake of [C-14]Vinyl Chloride and Transformation to Protein Alkylating Metabolites In vitro. *Toxicol Appl Pharmacol*, **37**, 3, 461-471

Kielhorn J., Melber C., Wahnschaffe U., Aitio A. and Mangelsdorf I. (2000) - Vinyl chloride: Still a cause for concern. *Environ Health Perspect*, **108**, 7, 579-588

Knight K.R. and Gibbons R. (1987) - Increased collagen synthesis and cross-link formation in the skin of rats exposed to vinyl chloride monomer. *Clin Sci*, **72**, 6, 673-678

Koch R. (1989) - Umweltchemikalien. VCH-Verlagsgesellschaft. Weinheim.

Koch R. and Nagel M. (1989) - Qualitative Structure Activity Relationships in Soil Ecotoxicology. *Sci Total Environ*, **77**, 269-276

Krajewski J., Dobecki M. and Gromiec J. (1980) - Retention of vinyl chloride in the human lung. *Br J Ind Med*, **37**, 4, 373-374

CHLORURE DE VINYLE

Kucerova M., Polivkova Z. and Batora J. (1979) - Comparative Evaluation of the Frequency of Chromosomal-Aberrations and the Sce Numbers in Peripheral Lymphocytes of Workers Occupationally Exposed to Vinyl-Chloride Monomer. *Mutat Res*, **67**, 1, 97-100

Laib R.J. (1986) - The role of cyclic base adducts in vinyl-chloride-induced carcinogenesis : Studies on nucleic acid alkylation in vivo. *IARC Scientific Publications*, **70**, 101-108

Laib R.J., Bolt H.M., Cartier R. and Bartsch H. (1989) - Increased alkylation of liver DNA and cell turnover in young versus old rats exposed to vinyl chloride correlates with cancer susceptibility. *Toxicol Lett*, **45**, 2-3, 231-239.

Laib R.J., Gwinner L.M. and Bolt H.M. (1981) - DNA alkylation by vinyl chloride metabolites: etheno derivatives or 7-alkylation of guanine? *Chem Biol Interact*, **37**, 1-2, 219-231

Laib R.J., Stockle G., Bolt H.M. and Kunz W. (1979) - Vinyl chloride and trichloroethylene: comparison of alkylating effects of metabolites and induction of preneoplastic enzyme deficiencies in rat liver. *J Cancer Res Clin Oncol*, **94**, 2, 139-147.

Langard S., Rosenberg J., Andersen A. and Heldaas S.S. (2000) - Incidence of cancer among workers exposed to vinyl chloride in polyvinyl chloride manufacture. *Occup Environ Med*, **57**, 1, 65-68

Langauer-Lewowicka H., Dudziak Z., Byczkowska Z. and Marks J. (1976) - Cryoglobulinemia in Raynauds-Phenomenon Due to Vinyl-Chloride. *Int Arch Occup Environ Health*, **36**, 3, 197-207

Langauer-Lewowicka H., Kurzbauer H., Byczkowska Z. and Wocka-Marek T. (1983) - Vinyl chloride disease-neurological disturbances. *Int Arch Occup Environ Health*, **52**, 2, 151-157.

Lange C.E., Juhe S., Stein G. and Veltman G. (1974) - The so-called Vinyl chloride disease: an occupationally caused systemic sclerosis. *Int Arch Arbeitsmed*, **32**, 1, 1-32

Laplanche A., Clavel F., Contassot J.C. and Lanouziere C. (1987) - Exposure to Vinyl-Chloride Monomer - Report on a Cohort Study. *Br J Ind Med*, **44**, 10, 711-715

Laplanche A., Clavel-Chapelon F., Contassot J.C. and Lanouziere C. (1992) - Exposure to vinyl chloride monomer: results of a cohort study after a seven year follow up. The French VCM Group. *Br J Ind Med*, **49**, 2, 134-137.

Lauwerys R.R. (1982) - Vinyl chloride. Paris, MASSON. 3nd.

Lelbach W.K. (1996) - A 25-year follow-up study of heavily exposed vinyl chloride workers in Germany. *Am J Ind Med*, **29**, 5, 446-458

Lelbach W.K. and Marsteller H.J.-. (1981) - Vinyl chloride-associated disease. *Adv Intern Med Pediatr*, **47**, 1-110

Lester D., Greenberg L.A. and Adams W.R. (1963) - Effects of single and repeated exposures of humans and rats to vinyl chloride. *Am Ind Hyg Assoc J*, **24**, 265-275

CHLORURE DE VINYLE

Lewis R. (2001) - Use of rank-order analysis of ordinal exposure data: application to vinyl chloride exposure. *Appl Occup Environ Hyg*, **16**, 2, 188-191

Lewis R. and Rempala G. (2003) - A case-cohort study of angiosarcoma of the liver and brain cancer at a polymer production plant. *J Occup Environ Med*, **45**, 5, 538-545

Lewis R., Rempala G., Dell L.D. and Mundt K.A. (2003) - Vinyl chloride and liver and brain cancer at a polymer production plant in Louisville, Kentucky. *J Occup Environ Med*, **45**, 5, 533-537

Lide D. (1998) - Handbook of chemistry and physics. Boca Raton, CRC Press. 78th.

Little J. (1993) - Are occupational carcinogens teratogenic? Weinheim, pp. 3-43.

Lu P.-Y., Metcalf R.L., Plummer N. and Mandel D. (1977) - The environmental fate of three carcinogens: benzo[a]pyrene, benzidine and vinyl chloride evaluated in laboratory model ecosystems. *Arch Environ Contam Toxicol*, **6**, 129-142

Lyman W.J. (1982) - Handbook of chemistry property estimation methods. New York, Mc Graw Hill, pp. 4-9.

Mabey W.R., Smith J.H. and Podoll R.T. (1981) - Aquatic fate process data for organic priority pollutants. EPA. Washington DC.

Maltoni C., Lefemine G., Ciliberti A., Cotti G. and Carretti D. (1981) - Carcinogenicity bioassays of vinyl chloride monomer: a model of risk assessment on an experimental basis. *Environ Health Perspect*, **41**, 3-29

Maltoni C., LeFemine G., Ciliberti A., Cotti G. and Carretti D. (1984) - Experimental research on vinyl chloride carcinogenesis. Princeton, Princeton Scientific publishers, vol 2.

Marion M.J., Froment O. and Trepo C. (1991) - Activation of Ki-Ras Gene by Point Mutation in Human Liver Angiosarcoma Associated with Vinyl-Chloride Exposure. *Mol Carcinog*, **4**, 6, 450-454

Maroni M., Mocci F., Visentin S., Preti G. and Fanetti A.C. (2003) - Periportal fibrosis and other liver ultrasonography findings in vinyl chloride workers. *Occup Environ Med*, **60**, 1, 60-65

Marsteller H.J., Lelbach W.K., Muler R. and Gedigk P. (1975) - Unusual splenomegalic liver disease as evidenced by peritoneoscopy and guided liver biopsy among polyvinyl chloride production workers. *Ann N Y Acad Sci*, **246**, 95-134.

Mastrangelo G., Fedeli U., Fadda E., Milan G., Turato A. and Pavanello S. (2003) - Lung cancer risk in workers exposed to poly(vinyl chloride) dust: a nested case-referent study. *Occup Environ Med*, **60**, 6, 423-428

Mastrangelo G., Fedeli U., Fadda E., Valentini F., Agnesi R., Magarotto G., Marchi T., Buda A., Pinzani M. and Martines D. (2004) - Increased risk of hepatocellular carcinoma and liver

CHLORURE DE VINYLE

cirrhosis in vinyl chloride workers: Synergistic effect of occupational exposure with alcohol intake. *Environ Health Perspect*, **112**, 11, 1188-1192

Mastromatteo E., Fisher A.M., Christie H. and Danziger H. (1960) - Acute inhalation toxicity of vinyl chloride to laboratory animals. *Am Ind Hyg Assoc J*, **21**, 394-398

Matsuda T., Yagi T., Kawanishi M., Matsui S. and Takebe H. (1995) - Molecular Analysis of Mutations Induced by 2-Chloroacetaldehyde, the Ultimate Carcinogenic Form of Vinyl-Chloride, in Human-Cells Using Shuttle Vectors. *Carcinogenesis*, **16**, 10, 2389-2394

McCann J., Simmon V., Streitwieser D. and Ames B.N. (1975) - Mutagenicity of Chloroacetaldehyde, a Possible Metabolic Product of 1,2-Dichloroethane (Ethylene Dichloride), Chloroethanol (Ethylene Chlorohydrin), Vinyl-Chloride, and Cyclophosphamide. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **72**, 8, 3190-3193

McClain C., Lewis R., Reynolds L., McClain M. and Marsano L. (2002) The serum hyaluronic concentration is a screening test for angiosarcoma in plant workers exposed to vinyl chloride. *In: 53rd Annual Meeting of the Association-for-the-Study-of-Liver-Diseases (AASLD)*, Boston, Massachusetts, Eds, 2174.

Merck (1989) - Vinyl chloride, Merck and Co., Inc. 11th.

Mirkova E., Mihaylova A. and Nosko M. (1978) - Embryotoxic and teratogenic effects in vinyl chloride. *Hig Zdraveopaz*, **21**, 440-443

Molina G., Holmberg B., Elofsson S., Holmlund L., Moosing R. and Westerholm P. (1981) - Mortality and Cancer Rates among Workers in the Swedish Pvc Processing-Industry. *Environ Health Perspect*, **41**, OCT, 145-151

Morinello E.J., Ham A.J.L., Ranasinghe A., Nakamura J., Upton P.B. and Swenberg J.A. (2002a) - Molecular dosimetry and repair of N-2,3-ethenoguanine in rats exposed to vinyl chloride. *Cancer Res*, **62**, 18, 5189-5195

Morinello E.J., Koc H., Ranasinghe A. and Swenberg J.A. (2002b) - Differential induction of N-2,3-ethenoguanine in rat brain and liver after exposure to vinyl chloride. *Cancer Res*, **62**, 18, 5183-5188

Mundt K.A., Dell L.D., Austin R.P., Luippold R.S., Noess R. and Bigelow C. (2000) - Historical cohort study of 10 109 men in the North American vinyl chloride industry, 1942-72: update of cancer mortality to 31 December 1995. *Occup Environ Med*, **57**, 11, 774-781.

Mur J.M., Mandereau L., Deplan F., Paris A., Richard A. and Hemon D. (1992) - Spontaneous abortion and exposure to vinyl chloride. *Lancet*, **339**, 127-128

Nicholson W.J., Henneberger P.K. and Seidman H. (1984) - Occupational hazards in the VC-PVC industry. *Prog Clin Biol Res*, **141**, 155-175

Nivard M.J.M. and Vogel E.W. (1998) Genetic effects of exocyclic DNA adducts in vivo: Heritable genetic damage in comparison with loss of heterozygosity in somatic cells. *In: 2nd*

CHLORURE DE VINYLE

International Conference on Exocyclic DNA Adducts in Mutagenesis and Carcinogenesis, Heidelberg, Germany, B. Singer and H. Bartsch Eds, 335-349.

Ojajarvi A., Partanen T., Ahlbom A., Boffetta P., Hakulinen T., Jourenkova N., Kauppinen T., Kogevinas M., Vainio H., Weiderpass E. and Wesseling C. (2001) - Risk of pancreatic cancer in workers exposed to chlorinated hydrocarbon solvents and related compounds: A meta-analysis. *Am J Epidemiol*, **153**, 9, 841-850

Olsen G.W., Ramlow J.M. and Hearn S. (1995) - Paternal occupational exposure and spontaneous abortions: a closer look at paternal recall and vinyl chloride [letter; comment]. *Am J Ind Med*, **27**, 4, 611-616

OMS (1996) - Vinyl chloride. Geneva.

OMS (2004) - Guidelines for drinking-water quality. Geneva. 3rd.

OMS IPCS (1999) - Environmental Health Criteria n°215: vinyl chloride. World Health Organisation, International Programme on chemical Safety. <http://www.inchem.org/fullist.htm>.

Oster R.H., Carr C.J. and Krantz J.C. (1947) - Anesthesia XXVII. Narcosis with vinyl chloride. *Anesthesiology*, **8**, 359-361

Pandya G.A. and Moriya M. (1996) - 1,N⁶-ethenodeoxyadenosine, a DNA adduct highly mutagenic in mammalian cells. *Biochemistry*, **35**, 35, 11487-11492

Patty F.A., Yapt W.P. and Waite C.P. (1930) - Acute response of guinea pigs to vapors of some new commercial organic compounds. V. Vinyl chloride. *Public Health Rep*, **45**, 1963-1971

Penin H., Sargar G., Lange C.E. and Veltman G. (1975) - Neurological, psychiatric and electrocephalographical findings in patients with vinyl chloride disease. *Verth Dsch Ges Arbeitsmed*, **15**, 299-304

Perticoni G.F., Abbritti G., Cantisani T.A., Bondi L. and Mauro L. (1986) - Polyneuropathy in workers with long exposure to vinyl chloride. Electrophysiological study. *Electromyogr Clin Neurophysiol*, **26**, 1, 41-47

Pirastu R., Bruno C., De Santis M. and Comba P. (1998) - An epidemiological study of workers exposed to vinyl chloride in the plants of Ferrara, Rosignano and Ravenna. *Epidemiol Prev*, **22**, 4, 226-236.

Pirastu R., Comba P., Reggiani A., Foa V., Masina A. and Maltoni C. (1990) - Mortality from liver disease among Italian vinyl chloride monomer/polyvinyl chloride manufacturers. *Am J Ind Med*, **17**, 2, 155-161.

Podoll K., Berg-Dammer E. and Noth J. (1990) - Neurologic and psychiatric disorders in vinyl chloride disease. *Fortschr Neurol Psychiatr*, **58**, 11, 439-443

CHLORURE DE VINYLE

Popper H. and Thomas L.B. (1975) - Alterations of Liver and Spleen among Workers Exposed to Vinyl-Chloride. *Ann N Y Acad Sci*, **246**, JAN31, 172-194

Rannug U., Gothe R. and Wachtmeister C.A. (1976) - Mutagenicity of Chloroethylene Oxide, Chloro-Acetaldehyde, 2-Chloroethanol and Chloroacetic Acid, Conceivable Metabolites of Vinyl-Chloride. *Chem Biol Interact*, **12**, 3-4, 251-263

Reynolds E.S., Moslen M.T., Szabo S. and Jaeger R.J. (1975a) - Vinyl Chloride-Induced Deactivation of Cytochrome-P-450 and Other Components of Liver Mixed-Function Oxidase System - Invivo Study. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*, **12**, 4, 685-694

Reynolds E.S., Moslen M.T., Szabo S., Jaeger R.J. and Murphy S.D. (1975b) - Hepatotoxicity of Vinyl-Chloride and 1,1-Dichloroethylene - Role of Mixed-Function Oxidase System. *Am J Pathol*, **81**, 1, 219-6

Rhomberg W. (1998) - Exposure to polymeric materials in vascular soft-tissue sarcomas. *Int Arch Occup Environ Health*, **71**, 5, 343-347

Rinsky R.A., Ott G., Ward E., Greenberg H., Halperin W. and Leet T. (1988) - Study of Mortality among Chemical Workers in the Kanawha Valley of West-Virginia. *Am J Ind Med*, **13**, 4, 429-438

Rippen G. (1995) - Handbuch Umweltchemikalien. Ecomed. Landsberg am Lech, Germany.

Roth (1995) - Wassergefahrdende Stoffe. Ecomed. Loseblattsammlung. Landsberg/Lech, Germany.

Sabadie N., Malaveille C., Camus A.M. and Bartsch H. (1980) - Comparison of the hydroxylation of benzo[a]pyrene with the metabolism of vinyl chloride, N-nitrosomorpholine, and N-nitroso-N'-methylpiperazine to mutagens by human and rat liver microsomal fractions. *Cancer Res*, **40**, 1, 119-126.

Sal'nikova L.S. and Kotsovskaya I.A. (1980) - Effect of vinyl chloride on embryogenesis of rats. *Ann N Y Acad Sci*, **246**, 78-79

Saurin J.C., Taniere P., Mion F., Jacob P., Partensky C., Paliard P. and Berger F. (1997) - Primary hepatocellular carcinoma in workers exposed to vinyl chloride - A report of two cases. *Cancer*, **79**, 9, 1671-1677

Sauvant M., Pepin D. and Bohatier J. -

Sauvant M.P., Pepin D., Bohatier J. and Groliere C.A. (1995) - Comparison of 6 Bioassays for Assessing in-Vitro Acute Toxicity and Structure-Activity-Relationships for Vinyl-Chloride Monomer, Its Main Metabolites and Derivates. *Science of the Total Environment*, **172**, 1, 79-92

Sax (1996) - Dangerous Properties of Industrial Materials. Lewis, R. J. CD.

CHLORURE DE VINYLE

Serratrice J., Granel B., Pache X., Disdier P., de Roux-Serratrice C., Pellissier J.F. and Weiller P.J. (2001) - A case of polymyositis with anti-histidyl-t-RNA synthetase (Jo-1) antibody syndrome following extensive vinyl chloride exposure. *Clin Rheumatol*, **20**, 5, 379-382

Shah H.C. (1998) - Vinyl chloride combined inhalation two-generation reproduction and developmental toxicity study in CD rats: reproduction study. East Millstone. Huntingdon Life Science - Final report (study N° 96-4080).

Short R.D., Minor J.L., Winston J.M. and Lee C.C. (1977) - A dominant lethal study in male rats after repeated exposures to vinyl chloride or vinylidene chloride. *J Toxicol Environ Health*, **3**, 5-6, 965-968

Simonato L., L'Abbe K.A., Andersen A., Belli S., Comba P., Engholm G., Ferro G., Hagmar L., Langard S., Lundberg I. and et al. (1991) - A collaborative study of cancer incidence and mortality among vinyl chloride workers. *Scand J Work Environ Health*, **17**, 3, 159-169.

Sinues B., Sanz A., Bernal M.L., Tres A., Alcalá A., Lanuza J., Ceballos C. and Saenz M.A. (1991) - Sister Chromatid Exchanges, Proliferating Rate Index, and Micronuclei in Biomonitoring of Internal Exposure to Vinyl-Chloride Monomer in Plastic Industry Workers. *Toxicol Appl Pharmacol*, **108**, 1, 37-45

Smulevich V.B., Fedotova I.V. and Filatova V.S. (1988) - Increasing evidence of the rise of cancer in workers exposed to vinylchloride. *Br J Ind Med*, **45**, 2, 93-97.

Sokal J.A., Baranski B., Majka J., Rolecki R., Stetkiewicz J., Ivanova-Chemishanska L., Vergieva T., Antonov G., Mirkova E., Kolakowski J., Szendzikowski S. and Wroblewska K. (1980) - Experimental studies on the chronic toxic effects of vinyl chloride in rats. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol*, **24**, 3, 285-294

Staib F., Hussain S.P., Hofseth L.J., Wang X.W. and Harris C.C. (2003) - TP53 and liver carcinogenesis. *Hum Mutat*, **21**, 3, 201-216

Stallones R.A. (1987) - The use and abuse of subgroup analysis in epidemiological research. *Prev Med*, **16**, 183-194

STF (1991) - Vinyl chloride. Environmental Systems and Technologies - Soil Transport and Fate Database and Model Management System. CD-ROM.

Storm J.E. and Rozman K.K. (1997) - Evaluation of alternative methods for establishing safe levels of occupational exposure to vinyl halides. *Regul Toxicol Pharmacol*, **25**, 3, 240-255.

Streit B. (1992) - Lexikon Ökotoxikologie. Weinheim., VCH-Verlag.

Styblova V., Lambl V., Chumcal O., Kellerova V., Paskova V., Vitovcova J. and Zlab L. (1981) - Neurological changes in vinyl chloride-exposed workers. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol*, **25**, 3, 233-243

CHLORURE DE VINYLE

Suciu I., Drejman I. and Valeskai M. (1963) - Investigation of the diseases caused by vinyl chloride. *Med Intern*, **15**, 967-977

Suciu I., Prodan L., Ilea E., Paduraru A. and Pascu L. (1975) - Clinical manifestations in vinyl chloride poisoning. *Ann N Y Acad Sci*, **246**, . 53-69

Swenberg J.A., Fedtke N., Ciroussel F., Barbin A. and Bartsch H. (1992) - Etheno Adducts Formed in DNA of Vinyl Chloride-Exposed Rats Are Highly Persistent in Liver. *Carcinogenesis*, **13**, 4, 727-729

Tamburro C.H., Makk L. and Popper H. (1984) - Early hepatic histologic alterations among chemical (vinyl monomer) workers. *Hepatology*, **4**, 3, 413-418.

Tarkowski S., Wisniewskaknypl J.M., Klimczak J., Draminski W. and Wroblewska K. (1980) - Urinary-Excretion of Thiodiglycollic Acid and Hepatic Content of Free Thiols in Rats at Different Levels of Exposure to Vinyl-Chloride. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol*, **24**, 3, 253-261

Therault G., Iturra H. and Gingras S. (1983) - Evaluation of the association between birth defects and exposure to ambient vinyl chloride. *Teratology*, **27**, 3, 359-370

Thiess, A.M. and P. V. (1974) - Occupational medical thoughts on the so-called vinyl chloride disease. *Arbeitsmed Sozialmed Präventivmed*, **7**, 146-148

Thornton S.R., Schroeder R.E., Robison R.L., Rodwell D.E., Penney D.A., Nitschke K.D. and Sherman W.K. (2002) - Embryo-fetal developmental and reproductive toxicology of vinyl chloride in rats. *Toxicol Sci*, **68**, 1, 207-219

Til H.P., Feron V.J. and Immel H.R. (1991) - Lifetime (149-week) oral carcinogenicity study of vinyl chloride in rats. *Food Chem Toxicol*, **29**, 10, 713-718.

Til H.P., Immel H.P. and Feron F.J. (1983) - Lifespan oral carcinogenicity study of vinyl chloride in rats. Organization for Applied Scientific Research. Zeist. V-83.285/291099.

Trivers G.E., Cawley H.L., Debenedetti V.M.G., Hollstein M., Marion M.J., Bennett W.P., Hoover M.L., Prives C.C., Tamburro C.C. and Harris C.C. (1995) - Anti-P53 Antibodies in Sera of Workers Occupationally Exposed to Vinyl-Chloride. *J Natl Cancer Inst Monogr*, **87**, 18, 1400-1407

Ungvary G., Hudak A., Tatrai E., Lorincz M. and Folly G. (1978) - Effects of vinyl chloride exposure alone and in combination with trypan blue-applied systematically during all thirds of pregnancy on the fetuses of CFY rats. *Toxicology*, **11**, 1, 45-54

US EPA (1986) - Vinyl chloride - Superfund Public Health Evaluation Manual. U.S. Environmental Protection Agency. EPA/540/1-88/001. <http://www.epa.gov/epahome/search.html>.

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

CHLORURE DE VINYLE

US EPA (1993) - Emissions standard for vinyl chloride and polyvinyl chloride plants. U.S. Environmental Protection Agency - Code of federal regulations 40 CFR 61.63, 61.64. <http://www.epa.gov/epahome/search.html>.

US EPA (1996) - Soil Screening Guidance: technical background document. U.S. Environmental Protection Agency - Office of Emergency and Remedial Response. Washington. 9355.4-17A. <http://www.epa.gov/epahome/search.html>.

US EPA (IRIS) (2000) - Vinyl chloride - Reference dose for chronic oral exposure (RfD) - ERU eau. <http://www.epa.gov/ngispgm3/iris/>.

Uzych L. (1988) - Human male exposure to vinyl chloride and possible teratogenic and mutagenic risks: a review. *Hum Toxicol*, **7**, 6, 517-527

Vaglenov A., Lalchev S., Nosko M., Sabeva J. and Petkova V. (1999) - Chromosome aberrations and micronuclei in plastic industry workers exposed to vinyl-chloride monomer. *Cytogenet Cell Genet*, **85**, 1-2, P416

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

Veltman G., Lange C.E., Juhe S., Stein G. and Bachner U. (1975) - Clinical manifestations and course of vinyl chloride disease. *Ann N Y Acad Sci*, **246**, 6-17

Verschueren K. (1996) - Vinyl chloride. New York, Van Nostrand Reinhold Co. 3rd Ed, pp. 1887-1888.

Walker A.E. (1976) - Clinical aspects of vinyl chloride disease: skin. *Proc R Soc Med*, **69**, 4, 286-289

Ward A.M., Udnoon S., Watkins J., Walker A.E. and Darke C.S. (1976) - Immunological mechanisms in the pathogenesis of vinyl chloride disease. *Br Med J*, **1**, 6015, 936-938

Ward E., Boffetta P., Andersen A., Colin D., Comba P., Deddens J.A., De Santis M., Engholm G., Hagmar L., Langard S., Lundberg I., McElvenny D., Pirastu R., Sali D. and Simonato L. (2001) - Update of the follow-up of mortality and cancer incidence among European workers employed in the vinyl chloride industry. *Epidemiology*, **12**, 6, 710-718

Watanabe P.G., McGowan G.R. and Gehring P.J. (1976b) - Fate of (¹⁴C)vinyl chloride after single oral administration in rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, **36**, 2, 339-352.

Watanabe P.G., McGowan G.R., Madrid E.O. and Gehring P.J. (1976a) - Fate of [¹⁴C]vinyl chloride following inhalation exposure in rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, **37**, 1, 49-59.

Watanabe P.G., Zempel J.A. and Gehring P.J. (1978a) - Comparison of Fate of Vinyl-Chloride Following Single and Repeated Exposure in Rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, **44**, 2, 391-399

CHLORURE DE VINYLE

Watanabe P.G., Zempel J.A., Pegg D.G. and Gehring P.J. (1978b) - Hepatic Macromolecular Binding Following Exposure to Vinyl-Chloride. *Toxicol Appl Pharmacol*, **44**, 3, 571-579

Waxweiler R.J., Smith A.H., Falk H. and Tyroler H.A. (1981) - Excess lung cancer risk in a synthetic chemicals plant. *Environ Health Perspect*, **41**, 159-165.

Waxweiler R.J., Stringer W., Wagoner J.K., Jones J., Falk H. and Carter C. (1976) - Neoplastic risk among workers exposed to vinyl chloride. *Ann N Y Acad Sci*, **271**, 40-48

Weber H., Reintl W. and Greiser E. (1981) - German Investigations on Morbidity and Mortality of Workers Exposed to Vinyl-Chloride. *Environ Health Perspect*, **41**, OCT, 95-99

Weihrauch M., Bader M., Lehnert G., Koch B., Wittekind C., Wrbitzky R. and Tannapfel A. (2002) - Mutation analysis of K-ras-2 in liver angiosarcoma and adjacent nonneoplastic liver tissue from patients occupationally exposed to vinyl chloride. *Environ Mol Mutagen*, **40**, 1, 36-40

Weihrauch M., Benicke H., Lehnert G., Wittekind C., Wrbitzky R. and Tannapfel A. (2001a) - Frequent k-ras-2 mutations and p16(INK4A) methylation in hepatocellular carcinomas in workers exposed to vinyl chloride. *Br J Cancer*, **84**, 7, 982-989

Weihrauch M., Benicke M., Lehnert G., Wittekind C., Bader M., Wrbitzky R. and Tannapfel A. (2001b) - High prevalence of K-ras-2 mutations in hepatocellular carcinomas in workers exposed to vinyl chloride. *Int Arch Occup Environ Health*, **74**, 6, 405-410

Weihrauch M., Lehnert G., Kockerling F., Wittekind C. and Tannapfel A. (2000) - p53 mutation pattern in hepatocellular carcinoma in workers exposed to vinyl chloride. *Cancer*, **88**, 5, 1030-1036

Whysner J., Conaway C.C., Verna L. and Williams G.M. (1996) - Vinyl chloride mechanistic data and risk assessment: DNA reactivity and cross-species quantitative risk extrapolation. *Pharmacology & Therapeutics*, **71**, 1-2, 7-28

Wong O., Whorton M.D., Foliart D.E. and Ragland D. (1991) - An industry-wide epidemiologic study of vinyl chloride workers, 1942-1982. *Am J Ind Med*, **20**, 3, 317-334.

Wong R.H., Chen P.C., Du C.L., Wang J.D. and Cheng T.J. (2002a) - An increased standardised mortality ratio for liver cancer among polyvinyl chloride workers in Taiwan. *Occup Environ Med*, **59**, 6, 405-409

Wong R.H., Chen P.C., Wang J.D., Du C.L. and Cheng T.J. (2003a) - Interaction of vinyl chloride monomer exposure and hepatitis B viral infection on liver cancer. *J Occup Environ Med*, **45**, 4, 379-383

Wong R.H., Du C.L., Wang J.D., Chan C.C., Luo J.C.J. and Cheng T.J. (2002b) - XRCC1 and CYP2E1 polymorphisms as susceptibility factors of plasma mutant p53 protein and anti-p53 antibody expression in vinyl chloride monomer-exposed polyvinyl chloride workers. *Cancer Epidemio Biomarkers Prev*, **11**, 5, 475-482

CHLORURE DE VINYLE

Wong R.H., Yeh C.Y., Hsueh Y.M., Wang J.D., Lei Y.C. and Cheng T.J. (2003b) - Association of hepatitis virus infection, alcohol consumption and plasma vitamin A levels with urinary 8-hydroxydeoxyguanosine in chemical workers. *Mutat Res - Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, **535**, 2, 181-186

Zhang W.F., Rieger R., Iden C. and Johnson F. (1995) - Synthesis of 3,N-4-Etheno, 3,N-4-Ethano, and 3-(2-Hydroxyethyl) Derivatives of 2'-Deoxycytidine and Their Incorporation into Oligomeric DNA. *Chem Res Toxicol*, **8**, 1, 148-156

Zielinski B. and Hergenbahn M. (2001) - 2-chloroacetaldehyde induces epsilon dA DNA adducts in DNA of Raji cells as demonstrated by an improved HPLC-fluorimetry method. *Fresenius J Anal Chem*, **370**, 1, 97-100

8. ADDENDUM