

Le dichloro-1,1 éthylène

Recommandation

La concentration maximale acceptable (CMA) de dichloro-1,1 éthylène dans l'eau potable est de 0,014 mg/L (14 µg/L).

Propriétés physico-chimiques, utilisations et sources de contamination

Le dichloro-1,1 éthylène (1,1-dichloroéthylène, dichloro-1,1 éthène, chlorure de vinylidène) est un liquide transparent, incolore, dégageant une odeur sucrée caractéristique, dont le point d'ébullition est d'environ 32 °C, dont la pression de vapeur est élevée, soit de 65,8 kPa à 20 °C, et dont la constante de la loi de Henry est de 0,19 atm·m³/mol.^{1,2} Il est soluble dans la plupart des solvants organiques; sa solubilité dans l'eau est de 2 500 mg/L à 21 °C. Le logarithme de son coefficient de partage dans un mélange octanol-eau se situe entre 1,66 et 2,13, ce qui indique que ce produit n'est probablement pas beaucoup sujet à la bioaccumulation.^{1,2}

Le dichloro-1,1 éthylène n'est pas produit au Canada.³ Les importations, principalement sous la forme du polymère chlorure de polyvinylidène (PVDC) en préparations, pellicules ou résine de latex, à partir des États-Unis, ont varié entre 2,06 kt (en 1990) et 2,87 kt (en 1988).³ Le PVDC est principalement utilisé dans l'industrie des emballages alimentaires comme pellicule moulée ou extrudée (Saran® et autres marques) et comme revêtement pour le papier, la cellulose, le polypropylène et d'autres plastiques. Les filaments extrudés de PVDC sont également employés dans l'industrie textile sous la forme de tissus de recouvrement de meubles, dans les automobiles, pour les rideaux et les meubles d'extérieur.³ L'évaporation du dichloro-1,1 éthylène à partir des émissions et des effluents résultant des applications de ce produit dans les polymères devrait être très faible. Le dichloro-1,1 éthylène est aussi utilisé dans la production du trichloro-1,1,1 éthane et de copolymères (avec le chlorure de vinyle ou l'acétonitrile).

Exposition

On a rarement décelé du dichloro-1,1 éthylène dans l'eau potable au Canada. Au cours d'une enquête nationale réalisée en 1979 auprès de 30 sources municipales d'eau potable, on a décelé du dichloro-1,1 éthylène dans une seule source d'eau traitée, à une concentration moyenne de <1 µg/L et à une concentration maximale de 20 µg/L.⁴ Au cours d'une enquête portant sur l'eau potable effectuée en 1981 et 1982 dans les Grands Lacs d'aval, on a décelé du dichloro-1,1 éthylène à l'état de traces (<0,1 µg/L)⁵ dans une des 10 sources d'approvisionnement municipales, dans l'eau traitée, mais non dans l'eau d'approvisionnement non traitée. Au cours d'une enquête réalisée en Alberta de 1978 à 1985, on a décelé du dichloro-1,1 éthylène dans une seule de 29 sources d'approvisionnement municipales en eau potable, à une concentration maximale de 1,4 µg/L.⁶ Entre 1987 et 1994, aucun des 1 900 échantillons provenant de 300 sources municipales d'eau de surface ou souterraine en Alberta ne contenait de dichloro-1,1 éthylène en concentration supérieure au seuil de détection de 1 µg/L.⁷ On n'a pas décelé de dichloro-1,1 éthylène au cours des enquêtes réalisées en 1985 et en 1986 auprès de 40 sources d'approvisionnement municipales situées dans la région de l'Atlantique,⁸ ni dans le cas de 18 sources au Québec.⁹ Au cours d'une enquête effectuée en 1987 à l'usine de traitement de l'île Lemieux, à Ottawa, par le ministère de l'Environnement de l'Ontario, on n'a pas décelé de dichloro-1,1 éthylène dans 36 échantillons prélevés à l'usine de traitement et à deux points de distribution.¹⁰ Au cours d'une enquête effectuée de 1985 à 1988 auprès de sources d'approvisionnement en eau dans les quatre provinces de l'Atlantique, on n'a pas décelé de dichloro-1,1 éthylène dans des échantillons d'eau brute ou traitée recueillis à partir de 151 points de prélèvement; la limite minimale quantifiable variait de 0,5 à 1,0 µg/L.¹¹⁻¹⁴ Au cours d'une enquête effectuée en 1981 à partir d'échantillons d'eau provenant du lac Ontario, on a décelé du dichloro-1,1 éthylène (seuil de détection de 0,09 µg/L) dans 11 échantillons sur les 82 prélevés; les concentrations variaient de simples

traces à 3,5 µg/L. Les concentrations maximales approchaient généralement 0,19 µg/L.¹⁵ En raison de la volatilité du dichloro-1,1 éthylène, il est possible d'être exposé à ce produit lorsqu'il se dégage de l'eau du robinet dans les maisons.

La lixiviation des solvants dans les eaux souterraines est une source potentielle de contamination par le dichloro-1,1 éthylène. La présence de dichloro-1,1 éthylène dans 43 % des échantillons d'eau souterraine provenant de la décharge de Gloucester, en Ontario (concentrations variant de 0,9 à 60 µg/L), s'expliquerait par la dégradation du tétrachloroéthylène et du trichloro-1,1,1 éthane : on sait que le dichloro-1,1 éthylène est un produit de dégradation de ces deux composés, mais on ne savait pas que l'on s'était débarrassé à cet endroit de certaines quantités de ces deux produits.¹⁶

Environnement Canada a effectué un dosage du dichloro-1,1 éthylène dans l'air ambiant chaque année de 1988 à 1990.¹⁷ En 1988, on a décelé du dichloro-1,1 éthylène dans seulement deux échantillons sur 21 (concentration maximale de 0,1 µg/m³) prélevés à cinq endroits, dans deux villes, entre octobre et décembre. En 1989 et en 1990, l'échantillonnage s'est effectué à 17 endroits, dans 10 villes. On a décelé du dichloro-1,1 éthylène dans 17 % (n = 503; concentration maximale de 0,4 µg/m³) et 3 % (n = 750; concentration maximale de 0,5 µg/m³) des échantillons prélevés respectivement en 1989 et en 1990. On a décelé du dichloro-1,1 éthylène au cours d'une enquête sur l'air ambiant réalisée à Windsor et à Walpole Island, en Ontario.¹⁸ La concentration moyenne de dichloro-1,1 éthylène était <0,1 µg/m³ dans les échantillons prélevés entre juillet 1987 et octobre 1990 à Windsor et dans les échantillons prélevés entre janvier 1988 et octobre 1990 à Walpole Island; les concentrations maximales étaient de 0,3 µg/m³ et 0,2 µg/m³ respectivement pour Windsor et Walpole Island. Au cours d'une étude limitée, Chan et coll.¹⁹ ont déterminé que les concentrations de dichloro-1,1 éthylène dans l'air ambiant au Canada étaient maximales en novembre et en décembre (3,2 µg/m³).

Chan et coll.¹⁹ ont également décelé du dichloro-1,1 éthylène dans l'air intérieur d'un faible nombre de foyers canadiens. Les concentrations intérieures moyennes étaient de 8,4 µg/m³ et de 8,8 µg/m³ respectivement pour l'échantillonnage effectué en novembre-décembre et en février-mars; on a décelé une concentration maximale de 77 µg/m³. On a décelé du dichloro-1,1 éthylène dans des échantillons d'air intérieur (de résidences et de bureaux) ainsi que dans des échantillons d'air provenant d'automobiles en circulation dans la région métropolitaine de Toronto.²⁰ Dans un faible nombre des échantillons provenant des foyers et des bureaux, la concentration moyenne de

dichloro-1,1 éthylène était respectivement de 5,4 µg/m³ et 5,0 µg/m³; les concentrations maximales étaient respectivement de 9,0 µg/m³ et 20,2 µg/m³. Les concentrations moyennes de dichloro-1,1 éthylène dans l'air de cinq véhicules en circulation (deux voitures privées et trois véhicules de transport public, trajet d'une à deux heures dans chaque sens) le matin et le soir étaient respectivement de 4,3 µg/m³ et 3,6 µg/m³; la concentration moyenne dans l'air ambiant était de 0,4 µg/m³ le matin et le soir.

On ne dispose pas de données canadiennes ou américaines au sujet de l'exposition au dichloro-1,1 éthylène par l'intermédiaire des aliments; il n'est donc pas possible pour le moment d'estimer l'apport moyen à partir des aliments. Toutefois, on sait que des résidus de monomère de dichloro-1,1 éthylène sont présents dans les matières d'emballage utilisées pour les aliments. On a signalé des concentrations de dichloro-1,1 éthylène variant de <0,2 à 26,2 ppm (mg/kg) dans diverses pellicules pour usage domestique ou industriel destinées à l'emballage des aliments.^{21,22} On n'a pas décelé de dichloro-1,1 éthylène dans des goûters, du fromage ni dans des produits de boulangerie, mais cette substance était présente dans les couches extérieures de produits de viande cuite à des concentrations variant de 5 à 10 ppb (µg/kg)²² et dans des chips de pomme de terre à raison de 26 ppb et 34 ppb après 48 et 90 jours, respectivement.²³ On a décelé du dichloro-1,1 éthylène dans des échantillons composites de palourdes provenant des Rigolets, un passage entre le fleuve Mississippi (É.-U.) et le golfe du Mexique, à une concentration de 4,4 ppb en masse humide.²⁴ Les facteurs qui régissent la migration du dichloro-1,1 éthylène dans les aliments sont les suivants : le type d'aliment emballé, la concentration originale de monomère dans l'emballage, la température d'entreposage et la durée de contact pendant l'entreposage.²³ C'est ce qu'a montré une étude au cours de laquelle on a emballé et conservé des chips dans une pellicule renfermant du dichloro-1,1 éthylène à raison de 0,4, 0,8 ou 1,2 mg/m² pendant 48 ou 90 jours.²⁵ Les données ont indiqué que la concentration de dichloro-1,1 éthylène était maximale dans le produit alimentaire qui était emballé dans la pellicule dont la teneur en dichloro-1,1 éthylène originale était la plus élevée et qui avait été entreposé pendant le plus longtemps.

Au Royaume-Uni, on a estimé que l'apport maximal possible de dichloro-1,1 éthylène à partir des aliments emballés dans des matières d'emballage renfermant le monomère ne dépasse pas 1 µg/jour par personne.²⁶ Si on suppose que la concentration de dichloro-1,1 éthylène est de 0,5 µg/L dans l'eau potable, alors l'apport estimé serait inférieur à 1 µg/j dans le cas d'un adulte qui consomme 1,5 L d'eau potable par jour. Les concentrations de dichloro-1,1 éthylène mesurées

dans l'air ambiant et dans l'air intérieur se traduiraient par un apport plus élevé de dichloro-1,1 éthylène à partir de l'air qu'à partir des aliments ou de l'eau potable. Il est donc probable que moins de 10 % de l'apport total de dichloro-1,1 éthylène est normalement ingéré à partir de l'eau potable.

Méthodes d'analyse et techniques de traitement

On peut déceler le dichloro-1,1 éthylène par chromatographie en phase gazeuse avec purge et piégeage suivie de détection par ionisation de flamme ou spectrométrie de masse.^{4,5} D'après sa ressemblance avec sept autres composés organiques volatils, son seuil de détection est à toutes fins pratiques (SDP) de 5 µg/L.²⁷

Les données dont on dispose indiquent que les concentrations de dichloro-1,1 éthylène ne diminuent pas beaucoup pendant les procédés habituels de traitement de l'eau potable.^{4,5,27} L'élimination de 90 à 95 % du dichloro-1,1 éthylène, jusqu'à des concentrations inférieures à 1 µg/L, peut être obtenue par aération sur tour garnie ou avec du charbon actif granulaire.

Effets sur la santé

Les mammifères absorbent facilement le dichloro-1,1 éthylène par inhalation ou par ingestion; on suppose que l'absorption se fait aussi par voie cutanée.^{28,29} Le dichloro-1,1 éthylène se répartit rapidement dans les tissus après une exposition par voie orale ou par inhalation, l'accumulation se faisant surtout dans le foie, dans les reins et dans les poumons. L'élimination se fait principalement dans l'urine et dans l'air exhalé.³⁰

On a observé que l'absorption était complète chez des rats à jeun ou nourris, mâles, auxquels on avait administré par voie orale une dose unique de dichloro-1,1 éthylène de 200 mg/kg p.c. dans de l'huile minérale, de l'huile de maïs ou du Tween-80 aqueux.³¹ La quantité totale de dichloro-1,1 éthylène exhalée n'était pas touchée par l'importance de la dose administrée, ni la demi-vie d'exhalation initiale en phase rapide du dichloro-1,1 éthylène. Par contre, la dernière phase lente de l'exhalation de dichloro-1,1 éthylène était touchée de manière prévisible par l'agent véhiculant, les valeurs de $t_{1/2}$ augmentant dans l'ordre suivant : Tween-80 < huile de maïs < huile minérale.

Le dichloro-1,1 éthylène est métabolisé par les oxygénases à fonction mixte (MFO) en un intermédiaire réactif qui est saturable à des doses relativement faibles, quelle que soit la voie d'administration.³² Les études d'inhalation chez les rats exposés à 150 ppm de dichloro-1,1 éthylène pendant deux heures ont mis en évidence l'existence d'un seuil métabolique pour l'action des MFO.^{29,33,34} On a également observé l'existence de seuils métaboliques dans le cas de petits

rats mâles ayant reçu une dose par voie orale de 25 mg/kg p.c. et, dans le cas de rates, à la dose de 100 mg/kg p.c.³² Par analogie avec le mécanisme proposé pour d'autres éthylènes chlorés,³⁵ on a émis l'hypothèse que le métabolisme du dichloro-1,1 éthylène produisait un époxyde, que l'on présume être un intermédiaire instable transitoire. L'époxyde se conjuguerait facilement avec le glutathion en glutathion-S-transférase, serait hydrolysé par une époxyde-hydratase ou réagirait avec des centres nucléophiles. Ainsi, l'épuisement du glutathion, par prétraitement avec des inhibiteurs comme le maléate de diéthyle ou par le jeûne, diminuerait la capacité du rat de détoxifier les intermédiaires réactifs.

Le fait que l'hépatotoxicité augmente chez les animaux carencés en glutathion appuie cette hypothèse, ce qui donne à penser que la détoxification du métabolite intermédiaire se fait principalement par conjugaison du glutathion.³² De plus, on a observé un ralentissement du métabolisme du dichloro-1,1 éthylène et un accroissement de sa toxicité chez des rats à jeun recevant des doses orales de dichloro-1,1 éthylène. Les effets d'une dose de dichloro-1,1 éthylène par voie orale de 50 mg/kg p.c. chez des rats nourris, des rats à jeun et des rats hyperthyroïdiens (T₄) ont été signalés par Kanz et coll.³⁶ Les différences de température corporelle (hypothermie chez des rats à jeun), les concentrations sériques de glucose (hypoglycémie chez des rats nourris et des rats T₄; hyperglycémie chez des rats à jeun), de glutathion hépatique et de glutathion-transférase (réduction à la fois chez les rats à jeun et chez les rats T₄) indiquaient que les mécanismes de la toxicité étaient différents chez les rats à jeun et chez les rats hyperthyroïdiens. On a constaté que les lésions du foie étaient minimales chez les rats nourris, modérées chez les rats à jeun et intermédiaires chez les rats T₄. Chieco et coll.³¹ ont constaté que les lésions du foie étaient légères seulement chez les animaux nourris, quel que soit l'agent véhiculant; toutefois, les lésions du foie chez les animaux à jeun variaient de modérées (Tween-80) à massives (huile minérale et huile de maïs).

Les DL₅₀ par voie orale (huile d'olive ou de maïs) de 1 510 à 1 800 mg/kg p.c. et de 1 500 mg/kg p.c. ont été déterminées dans le cas des rats mâles et des rats femelles, respectivement.^{37,38} Chez les souris, Jones et Hathway³⁹ ont signalé des valeurs de DL₅₀ de 194 mg/kg p.c. chez les femelles et de 217 mg/kg p.c. chez les mâles. On a signalé des lésions des bronches chez les souris et des dommages hépatiques chez les rats, à la suite d'une exposition aiguë au dichloro-1,1 éthylène.^{32,40}

Dans un résumé, Quast et coll.⁴¹ ont rapporté une étude au cours de laquelle des rats Sprague-Dawley ont été exposés à du dichloro-1,1 éthylène dans leur eau potable à des concentrations de 0, 60, 100 ou 200 ppm

pendant 90 jours, ce qui équivaut à des concentrations de 0, 6, 10 ou 19 mg/kg p.c. par jour chez les mâles et à 0, 8, 13 ou 26 mg/kg p.c. par jour chez les femelles. Le seul effet observé était une vacuolisation hépatocellulaire cytoplasmique réversible minimale signalée chez plusieurs rats (sexe non indiqué) du groupe ayant reçu la dose de 200 ppm. Au cours d'une étude de 13 semaines effectuée dans le cadre du National Toxicology Program (NTP),⁴² on a administré à des rats et à des souris (10 par sexe par dose) du dichloro-1,1 éthylène à raison de 0, 5, 15, 40, 100 ou 250 mg/kg p.c. par jour, par gavage, dans de l'huile de maïs, cinq fois par semaine. Chez les deux espèces, on a déterminé que le foie était l'organe cible d'après l'observation des effets suivants : métamorphose grasseuse, congestion, nécrose centrilobulaire ou cellulaire, hépatocytomégalie, fibrose ou foyers d'altération cellulaire. On a administré du dichloro-1,1 éthylène (pur à 99,5 %) dans de l'huile d'arachide sous forme de gélules à des chiens beagle (quatre par sexe par dose) à raison de 0, 6,25, 12,5 ou 25 mg/kg p.c. par jour pendant 97 jours.⁴³ La nécropsie et l'examen histopathologique n'ont permis de mettre en évidence dans les tissus aucun changement lié à l'exposition.

Bien qu'on ait signalé quelques études épidémiologiques relatives au dichloro-1,1 éthylène, l'interprétation des données est rendue difficile en raison de l'exposition simultanée au chlorure de vinyle. Au cours de la seule autre étude signalée où le chlorure de vinyle n'a pas été utilisé comme copolymère, Ott et coll.⁴⁴ ont examiné les incidences de mortalité et de santé de 138 employés exposés à du dichloro-1,1 éthylène et n'ont signalé aucun résultat qui soit statistiquement lié ou individuellement attribuable à l'exposition au dichloro-1,1 éthylène. Le Centre international de la recherche sur le cancer⁴⁵ a conclu que cette étude ne permettait pas d'évaluer la cancérogénicité chez les humains en notant que 27 travailleurs avaient été perdus de vue pendant le suivi, mais considérés vivants dans les analyses, que, dans le cas de 55 individus, il s'était écoulé moins de 15 ans depuis la première exposition, et que seulement cinq cas de mortalité avaient été enregistrés.

Dans la seule étude qui traite de cancérogénicité jusqu'à présent, Maltoni et coll.²³ ont exposé des souris suisses (groupes de 30 ou 60 par sexe par dose; 100 par sexe dans le groupe témoin) à du dichloro-1,1 éthylène par inhalation à des doses de 0, 10, 25, 50, 100 ou 200 ppm, quatre heures par jour, quatre à cinq jours par semaine pendant 52 semaines. Un deuxième groupe de traitement à 25 ppm (120 par sexe; 90 par sexe pour les témoins) a été ajouté pour évaluer de manière plus poussée la cancérogénicité à 25 ppm. Dans le cas de ces deux études, après le traitement de 52 semaines, les souris ont pu survivre jusqu'à leur mort naturelle ou

jusqu'à 126 semaines. On a signalé une mortalité supérieure à la moyenne chez les souris exposées à 50, 100 et 200 ppm. Une augmentation des adénocarcinomes du rein (importance non indiquée) chez les souris mâles, tumeur rare chez les souris, a été observée chez les groupes de dose de 25 et 50 ppm. Les incidences corrigées (animaux vivants lorsque le premier adénocarcinome du rein a été observé) étaient de 0/54, 0/24, 3/21, 2/18, 0/13 et 0/1 pour les groupes de dose de 0, 10, 25, 50, 100 et 200 ppm et de 0/66 et 25/98 pour le deuxième groupe témoin et pour le groupe de dose de 25 ppm. Un adénocarcinome du rein a aussi été signalé chez une souris femelle du groupe plus important ayant reçu la dose de 25 ppm.

Plusieurs études de cancérogénicité au cours desquelles du dichloro-1,1 éthylène a été administré par voie orale ont donné des résultats négatifs. On a administré à des groupes de rats de 50 mâles et 50 femelles du dichloro-1,1 éthylène dans l'huile d'olive par gavage pendant 52 semaines à des doses de 0, 0,5, 5, 10 ou 20 mg/kg p.c. par jour, quatre à cinq jours par semaine, puis on les a laissés survivre jusqu'à leur mort naturelle. On n'a trouvé aucune indication d'effets liés au traitement ou à la dose à la suite de l'exposition à du dichloro-1,1 éthylène par gavage.²³ Les auteurs ont indiqué que l'absence de réponse néoplasique dans cette étude était difficile à évaluer et qu'elle pouvait s'expliquer par le système animal utilisé, la voie d'administration ou le niveau des doses quotidiennes utilisées pour l'expérience.

Au cours de l'étude la plus adéquate réalisée jusqu'à maintenant pour étudier la cancérogénicité par voie orale à l'aide de l'agent véhiculant le plus approprié, on a incorporé du dichloro-1,1 éthylène (pur à 99,5 %) dans l'eau potable de groupes de rats Sprague-Dawley mâles et femelles (48 par sexe par dose) pendant deux ans.⁴³ Les doses quotidiennes pondérées en fonction du temps étaient de 0, 7, 10 ou 20 mg/kg p.c. pour les mâles et de 0, 9, 14 ou 30 mg/kg p.c. pour les femelles. On n'a observé aucun effet lié au traitement sur la mortalité, le poids du corps ou des organes, ou encore les points finaux hématologiques, urinaires ou de chimie clinique. L'examen histopathologique n'a mis en évidence aucun changement néoplasique lié à l'exposition chez les rats quel que soit le groupe de traitement; toutefois, un gonflement hépatocellulaire minimal avec modification grasseuse à mi-zone a été observé chez les femelles à tous les niveaux de dose alors que ce changement était important seulement chez les mâles du groupe recevant la dose de 20 mg/kg p.c. On n'a pas noté de tendance liée à la dose dans le cas des femelles; chez les mâles, toutefois, une «tendance à des changements hépatiques accrus» a été notée chez le groupe recevant la dose de 10 mg/kg p.c. par jour.

Une enquête effectuée par le NTP n'a mis en évidence aucune indication de cancérogénicité due au dichloro-1,1 éthylène.⁴² Des doses de 0, 1 ou 5 mg/kg p.c. par jour dans l'huile de maïs ont été administrées par gavage, cinq jours par semaine pendant 104 semaines, à des groupes de rats F344/N de 50 mâles et 50 femelles. De même, des doses de 0, 2 ou 10 mg/kg p.c. par jour ont été administrées à des souris B6C3F₁/N. Il y avait une incidence accrue de nécrose du foie (focale, multifocale ou diffuse) chez les souris mâles ayant reçu la dose élevée et chez les souris femelles ayant reçu la dose faible, ainsi qu'une inflammation rénale chronique chez les rats des deux sexes ayant reçu la dose élevée. L'incidence accrue des tumeurs (lymphome seulement; lymphome ou leucémie) chez les souris femelles ayant reçu une faible dose n'était pas considérée comme étant liée au traitement puisque ces effets ne touchaient pas les souris femelles ayant reçu la dose élevée, les souris mâles ni les rats. Il faut noter que 12 témoins et 10 rats mâles ayant reçu une faible dose ont été accidentellement tués au cours de la 82^e semaine de l'étude, ce qui a pu compromettre la sensibilité de l'étude effectuée chez le rat. Dans les conditions de l'épreuve biologique, le dichloro-1,1 éthylène administré par gavage ne s'est pas révélé cancérogène pour les rats F344/N ni pour les souris B6C3F₁/N de l'un ou l'autre sexe. Toutefois, le NTP a noté que l'on n'avait pas clairement fait état de l'utilisation d'une dose maximale tolérée au cours de l'étude effectuée par voie orale comme l'indique l'absence d'effet lié au composé sur la survie ou les signes cliniques de toxicité et en raison du fait que la cancérogénicité a été reliée à l'exposition par inhalation à du dichloro-1,1 éthylène.²³

On a administré le dichloro-1,1 éthylène au moyen d'une sonde gastrique (150 mg/kg p.c. dans de l'huile d'olive) sous forme d'une dose unique à 24 rates BD IV, le 17^e jour de la gestation; des doses hebdomadaires de 50 mg/kg p.c. ont été administrées aux 89 mâles et 90 femelles de la progéniture pendant 120 semaines.³⁷ Les témoins, qui n'ont reçu que de l'huile d'olive, ont suivi le même calendrier de traitement. Le nombre d'animaux par portée, la mortalité avant le sevrage et les taux de survie étaient analogues chez les groupes exposés et chez les témoins. On n'a pas noté de différence importante entre les rats exposés et les rats témoins pour ce qui est du nombre total d'animaux touchés par des tumeurs, bien qu'il y ait eu une incidence accrue de certaines tumeurs à certains endroits. Parmi les augmentations non significatives du nombre de tumeurs observées chez les mâles et les femelles traités, mais pas chez les témoins ayant uniquement reçu l'agent véhiculant, on note les suivantes : un carcinome des cellules squameuses de l'estomac (mâle), des carcinomes des cellules du foie

(un mâle; deux femelles), un séminome (mâle), un polype adénomateux rectal (mâle), un adénome des cellules du foie (femelle) et un carcinome et un adénome de la glande salivaire (femelle). Les nodules hyperplasiques du foie étaient nettement plus nombreux ($p = 0,04$) chez les deux sexes de la progéniture traitée (2 mâles sur 81; 6 femelles sur 80) et chez 2 mères traitées sur 23, mais pas chez les témoins. Les auteurs ont conclu qu'il y avait des «indications limitées de cancérogénicité», mais qu'il était nécessaire de pousser davantage l'étude. On a également indiqué que la dose maximale tolérée n'avait pas été atteinte, comme l'indique l'absence d'effet toxique manifeste chez les animaux traités.

Le dichloro-1,1 éthylène s'est révélé mutagène au cours de plusieurs épreuves de mutation réverse des gènes avec *Salmonella typhimurium*, *Escherichia coli* K12 et *Saccharomyces cerevisiae* D7, uniquement en présence d'activation métabolique,⁴⁶⁻⁵⁰ et au cours d'une épreuve microbienne à médiation par l'hôte chez la souris avec *S. cerevisiae* D7 après l'administration par gavage de dichloro-1,1 éthylène dans de l'huile de maïs.⁵⁰ On a obtenu des résultats négatifs au cours d'études de létalité dominante effectuées chez le rat et chez la souris.^{51,52}

Plusieurs études cytogénétiques effectuées *in vivo* et *in vitro* chez des mammifères n'ont pas donné de résultats positifs significatifs. Drevon et Kuroki⁵³ n'ont signalé aucune augmentation chez des colonies de cellules V79 de hamster chinois résistantes à la 8-azaguanine et à la ouabaïne, exposées pendant cinq heures au dichloro-1,1 éthylène dans des dessiccateurs. Au cours d'une étude plus récente effectuée *in vitro*, Sawada et coll.⁵⁴ ont signalé une augmentation faible mais significative de l'incidence des échanges des chromatides sœurs ainsi qu'une induction liée à la dose des aberrations chromosomiques observées dans la lignée cellulaire des hamsters chinois (CHL), mais seulement en présence d'activation S9. Au cours d'études réalisées *in vivo* chez des mammifères, Quast et coll.⁵⁵ n'ont observé aucun effet néfaste (aberrations des chromatides ou des chromosomes) des cellules de moelle osseuse fémorale chez des rats Sprague-Dawley exposés à des doses de 25 ou 75 ppm de dichloro-1,1 éthylène par inhalation pendant six mois. Un essai portant sur les micronucléi dans le foie et le sang des fœtus de souris ddY traitées au dichloro-1,1 éthylène s'est également révélé négatif; il n'y avait pas non plus d'augmentation de la fréquence des érythrocytes micronucléés dans la moelle osseuse.⁵⁴ Des augmentations du nombre d'aberrations chromosomiques dans les cellules de moelle osseuse des hamsters chinois ont toutefois été signalées par Hofmann et Peh⁵⁶ et par Zeller et Peh.⁵⁷

Sawada et coll.⁵⁴ ont également examiné le rôle du cytochrome P-450 dans l'activation métabolique du

dichloro-1,1 éthylène. Les résultats ont indiqué que l'induction des aberrations chromosomiques était inhibée par l'addition de métyrapone et de glutathion; des tests portant sur deux métabolites du dichloro-1,1 éthylène, le chlorure de chloroacétyle et l'acide chloroacétique, se sont également révélés négatifs. Les auteurs ont conclu que les résultats étaient compatibles avec l'hypothèse selon laquelle l'oxyde de dichloro-1,1 éthylène peut être le métabolite génotoxique actif, même si on ne signale pas d'essais de mutagénicité réalisés avec ce composé parce qu'il est difficile d'obtenir de l'oxyde de dichloro-1,1 éthylène stabilisé.

On n'a pas montré que le dichloro-1,1 éthylène avait des effets sur le développement. Murray et coll.⁵⁸ ont exposé des rates gravides au dichloro-1,1 éthylène par l'intermédiaire de leur eau de boisson à raison de 0 ou 200 ppm (ce qui équivaut à 40 mg/kg p.c. par jour) du 6^e au 15^e jour de la gestation. On a ainsi noté une augmentation importante de la distance moyenne vertex-coccyx chez les petits des rates exposées, mais aucune indication de toxicité à l'égard des mères ou de leur progéniture. Les auteurs ont conclu que, dans les conditions de l'expérience, le dichloro-1,1 éthylène n'était pas tératogène pour les rats.

Nitschke et coll.⁵⁹ ont étudié la fécondité des rats Sprague-Dawley mâles et femelles (F₀ : 10 mâles et 20 femelles) ainsi que la toxicité néonatale au cours d'une étude portant sur trois générations et six portées au cours de laquelle des animaux ont été exposés à 0, 50, 100 ou 200 ppm de dichloro-1,1 éthylène continuellement, dans leur eau de boisson. Les doses calculées étaient approximativement égales à 0, 7, 14 ou 29 mg/kg p.c. par jour chez les adultes F₀.⁶⁰ On pratiqua un examen histo-pathologique sur des tissus de rats qui avaient été exposés *in utero*, au cours de la lactation et après le sevrage. On a observé de légères modifications graisseuses hépatocellulaires liées à la dose, ainsi que, chez les rats adultes, une accentuation des lobes hépatiques qui était réversible. Rien n'indiquait que la fécondité était touchée par l'exposition au dichloro-1,1 éthylène, bien que de faibles taux de fécondité aient été mesurés chez les groupes traités et chez les groupes témoins. Comme six portées ont été obtenues avec les trois générations, il ne semble pas que la capacité reproductive ait été touchée.

Classification et évaluation

Le dichloro-1,1 éthylène est mutagène avec activation métabolique, d'après des épreuves *in vitro*, et faiblement génotoxique, d'après certaines études *in vivo*. La mutagénicité du dichloro-1,1 éthylène *in vitro* nécessite l'utilisation de S9 provenant de foie de souris ou de rat soumis à une induction métabolique. Le S9 provenant de foie non soumis à une induction ne semble pas efficace. Ces résultats constituent un indice des

conditions plutôt spécifiques qui sont nécessaires pour donner un résultat positif *in vivo*. Les effets ne s'observent que chez les hamsters, qui ont un métabolisme de P-450 unique, alors qu'un certain nombre d'autres études *in vivo* chez les souris sont négatives. Le résultat positif à médiation par l'hôte chez les souris peut être dû à la détection d'un faible effet au moyen de cette épreuve plutôt spécialisée résultant de faibles concentrations de métabolites chez la souris. Les conditions de métabolisme limité dans lesquelles les effets mutagènes sont observés confirment la cancérogénicité limitée spécifique des tissus qui a été mise en évidence.

Les données épidémiologiques dont on dispose ne permettent pas d'évaluer la cancérogénicité du dichloro-1,1 éthylène pour les humains. Selon certaines indications trouvées dans une étude, il y aurait une augmentation des tumeurs du rein (adénocarcinomes) chez les souris mâles exposées au dichloro-1,1 éthylène par inhalation.²³ Ce composé n'était toutefois pas cancérogène d'après plusieurs épreuves biologiques (dont une était adéquate) par ingestion. Parmi les facteurs limitants de l'étude de Maltoni,²³ on compte le fait que l'exposition n'a pas duré toute une vie, l'absence de relation dose-effet claire et d'indication de la signification statistique des tumeurs observées. Des études portant sur l'administration de dichloro-1,1 éthylène par voie orale ont donné des résultats négatifs, bien que de faibles augmentations de l'incidence des tumeurs du foie aient aussi été observées chez des rats et chez la progéniture de mères exposées, au cours d'une épreuve biologique limitée réalisée par Ponomarkov et Tomatis.³⁷ On considère donc que les indications de cancérogénicité du dichloro-1,1 éthylène sont limitées et ce composé a été classé dans le Groupe IIIB (peut-être cancérogène pour les humains).

Dans le cas des composés classés dans le Groupe IIIB, on calcule habituellement l'apport quotidien acceptable (AQA) en divisant une dose sans effet nocif observé (NOAEL) ou une plus faible dose ayant un effet nocif observé (LOAEL) par un facteur d'incertitude qui prend en compte les indications limitées de cancérogénicité. Cependant, dans le cas du dichloro-1,1 éthylène, on n'a trouvé aucune étude adéquate de l'administration par voie orale ayant entraîné des effets nocifs. Ainsi, on a utilisé un LOEL (plus faible dose ayant un effet observé) de 9 mg/kg p.c. par jour, basé sur des modifications graisseuses à mi-zone dans le foie observées chez les rates et un facteur supplémentaire d'incertitude de 10 au lieu du NOAEL pour calculer l'AQA de la façon suivante :

$$\text{AQA} = \frac{9 \text{ mg/kg p.c. par jour}}{3\,000} = 0,003 \text{ mg/kg p.c. par jour}$$

où

- 9 mg/kg p.c. par jour représente le LOEL dans le cas des modifications graisseuses à mi-zone du foie de rates observées au cours de l'étude de deux ans portant sur la voie d'administration et l'agent véhiculant les plus appropriés (l'eau potable)⁴³
- 3 000 représente le facteur d'incertitude ($\times 10$ pour la variation interspécifique; $\times 10$ pour la variation intraspécifique; $\times 10$ pour l'utilisation d'un LOEL; et $\times 3$ pour les indications limitées de cancérogénicité, basées sur une étude de l'exposition par inhalation d'une espèce différente [souris] avec un organe cible différent [rein], parce que les études effectuées par voie orale étaient négatives).

Il faut noter que la dose ayant un effet sur laquelle est basé l'AQA est analogue à celle qui correspond aux mêmes effets observés dans l'étude de la reproduction réalisée par Nitschke et coll.⁵⁹

Justification

Le dichloro-1,1 éthylène est un produit connu de la dégradation du tétrachloroéthylène et du trichloro-1,1,1 éthane, qui contaminent couramment les eaux souterraines. Comme le dichloro-1,1 éthylène est classé dans le Groupe IIIB, sa concentration maximale acceptable (CMA) s'obtient à partir de l'AQA, de la façon suivante :

$$\text{CMA} = \frac{0,003 \text{ mg/kg p.c. par jour} \times 70 \text{ kg p.c.} \times 0,10}{1,5 \text{ L/jour}} \approx 0,014 \text{ mg/L}$$

où

- 0,003 mg/kg p.c. par jour représente l'AQA, calculé ci-haut
- 70 kg p.c. est le poids corporel moyen d'un adulte
- 0,10 est la proportion de l'apport total de dichloro-1,1 éthylène considérée comme ayant été ingérée dans l'eau potable (voir la section «exposition»)
- 1,5 L/jour est la consommation quotidienne moyenne d'eau potable dans le cas d'un adulte.

Références bibliographiques

1. Organisation mondiale de la santé. Chlorure de vinylidène, Critère d'hygiène de l'environnement 100. Genève, Suisse (1990).
2. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Draft update of the toxicological profile for 1,1-dichloroethene. U.S. Public Health Service, Atlanta, GA (1992).
3. Camford Information Services Inc. CPI product profiles. Polyvinylidene chloride (PVDC). Don Mills, Ontario (1992).
4. Otson, R., Williams, D.T. et Bothwell, P.D. Volatile organic compounds in water at thirty Canadian potable water treatment facilities. *J. Assoc. Off. Anal. Chem.*, 65 : 370 (1982).
5. Otson, R. Purgeable organics in Great Lakes raw and treated water. *Int. J. Environ. Anal. Chem.*, 31 : 41 (1987).
6. Alberta Ministry of Environmental Protection. Drinking water survey, 1978–1985, rapport inédit. Municipal Engineering Branch, Pollution Control Division, Edmonton (1985).
7. Milos, J.P., communication personnelle. Municipal Water and Wastewater Branch, Air and Water Approvals Division, Alberta Ministry of Environmental Protection, Edmonton (1994).

8. Environnement Canada. Data summary report, federal–provincial drinking water sources toxic chemical study, 1985–1986. Direction de la qualité des eaux, Direction générale des eaux intérieures, Moncton (1987).
9. Ministère de l'Environnement, Gouvernement du Québec. Micropolluants organiques — Campagnes d'échantillonnage 1986. Direction des eaux souterraines et de consommation, Sainte-Foy, Québec (1987).
10. Ontario Ministry of the Environment. Ottawa (Lemieux Island) water treatment plant — annual report, Drinking Water Surveillance Program (1987).
11. Environnement Canada. Atlantic region federal–provincial toxic chemical survey of municipal drinking water sources. Data summary report, Province of Nova Scotia, 1985–1988. IWD-AR-WQB-89-154, Direction de la qualité des eaux, Direction générale des eaux intérieures (1989).
12. Environnement Canada. Atlantic region federal–provincial toxic chemical survey of municipal drinking water sources. Data summary report, Province of New Brunswick, 1985–1988. IWD-AR-WQB-89-155. Direction de la qualité des eaux, Direction générale des eaux intérieures (1989).
13. Environnement Canada. Atlantic region federal–provincial toxic chemical survey of municipal drinking water sources. Data summary report, Province of Prince Edward Island, 1985–1988. IWD-AR-WQB-89-156. Direction de la qualité des eaux, Direction générale des eaux intérieures (1989).
14. Environnement Canada. Atlantic region federal–provincial toxic chemical survey of municipal drinking water sources. Data summary report, Province of Newfoundland, 1985–1988. IWD-AR-WQB-89-157. Direction de la qualité des eaux, Direction générale des eaux intérieures (1989).
15. Kaiser, K.L.E., Comba, M.E. et Huneault, H. Volatile halocarbon contaminants in the Niagara River and in Lake Ontario. *J. Great Lakes Res.*, 9(2) : 212 (1983).
16. Lesage, S., Jackson, R.E., Priddle, M.W. et Riemann, P.G. Occurrence and fate of organic solvent residues in anoxic groundwater at the Gloucester landfill. *Canada. Environ. Sci. Technol.*, 24(4) : 559 (1990).
17. Dann, T., communication personnelle. Division de mesure de la pollution, Centre de technologie environnementale de River Road, Environnement Canada, Ottawa (1993).
18. Environnement Canada. Detroit Incinerator Monitoring Program. Data Report No. 6. A) Summary of measurement data, July 1987 to October 1990, Windsor and Walpole Island monitoring sites, Appendices B à G. PMD-92-1, Centre de technologie environnementale de River Road, Ottawa (1992).
19. Chan, C.C., Valner, L., Martin, J.W. et Williams, D.T. Determination of organic contaminants in residential indoor air using an adsorption–thermal desorption technique. *J. Air Waste Manage. Assoc.*, 40(1) : 62 (1990).
20. Bell, R.W., Chapman, R.E., Kruschel, B.D., Spencer, M.J., Smith, K.V. et Lusic, M.A. The 1990 Toronto Personal Exposure Pilot (PEP) Study (draft report). ARB-207-90, Atmospheric Research and Special Programs Section, Air Resources Branch, ministère de l'Environnement de l'Ontario (1991).
21. Birkel, T.J., Roach, J.A.G. et Sphon, J.A. Determination of vinylidene chloride in Saran films by electron capture gas–solid chromatography and confirmation by mass spectrometry. *J. Assoc. Off. Anal. Chem.*, 60(5) : 1210 (1977).

22. Gilbert, J., Shephard, M.J., Startin, J.R. et McWeeny, D.J. Gas chromatographic determination of vinylidene chloride monomer in packaging films and in foods. *J. Chromatogr.*, 197 : 71 (1980).
23. Maltoni, C., Lefemine, G., Cotti, G., Chieco, P. et Patella, V. Archives of research on industrial carcinogenesis, Vol. III, Experimental research on vinylidene chloride carcinogenesis. C. Maltoni et M.A. Mehlman (dir. de la série). Princeton Scientific Publishers, Princeton, NJ (1985).
24. Ferrario, J.B., Lawler, G.C., DeLeon, I.R. et Laseter, J.L. Volatile organic pollutants in biota and sediments of Lake Pontchartrain. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 34 : 246 (1985).
25. ICI, Food Science Division. Vinylidene chloride-containing food contact materials in the UK, rapport du Royaume-Uni, avec circulation limitée (1978). Cité dans la référence 23.
26. Ministry of Agriculture, Fisheries and Food. Survey of vinylidene chloride levels in food contact materials and in foods, Third report of the Steering Group on Food Surveillance, Working Party on Vinylidene Chloride, Londres, R.-U., Food Surveillance Paper No. 3 (1980). Cité dans la référence 1.
27. U.S. Environmental Protection Agency. National primary drinking water regulations. *Fed. Regist.*, 50 : 46907 (1985).
28. Jones, B.K. et Hathway, D.E. The biological fate of vinylidene chloride in rats. *Chem.-Biol. Interact.*, 20 : 27 (1978).
29. Dallas, C.E., Weir, F.W., Feldman, S., Putcha, L. et Bruckner, J.V. The uptake and disposition of 1,1-dichloroethylene in rats during inhalation exposure. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 68 : 140 (1983).
30. McKenna, M.J., Zempel, J.A., Madrid, E.O. et Gehring, P.J. The pharmacokinetics of [¹⁴C]vinylidene chloride in rats following inhalation exposure. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 45 : 599 (1978).
31. Chieco, P., Molsen, M.T. et Reynolds, E.S. Effect of administrative vehicle on oral 1,1-dichloroethylene toxicity. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 57 : 146 (1981).
32. Andersen, M.E. et Jenkins, L.J., Jr. Oral toxicity of 1,1-dichloroethylene in the rat: effects of sex, age, and fasting. *Environ. Health Perspect.*, 21 : 157 (1977).
33. Andersen, M.E., Gargas, M.L., Jones, R.A. et Jenkins, L.J., Jr. The use of inhalation techniques to assess the kinetic constants of 1,1-dichloro-ethylene metabolism. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 47 : 395 (1979).
34. Filser, J.G. et Bolt, H.M. Pharmacokinetics of halogenated ethylenes in rats. *Arch. Toxicol.*, 42 : 123 (1979).
35. Daniel, J.W. The metabolism of ³⁶Cl-labelled trichloroethylene and tetrachloroethylene in the rat. *Biochem. Pharmacol.*, 12 : 795 (1963).
36. Kanz, M.F., Whitehead, R.F., Ferguson, A.E. et Moslen, M.T. Potentiation of 1,1-dichloroethylene hepatotoxicity: comparative effects of hyperthyroidism and fasting. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 95 : 93 (1988).
37. Ponomarev, V. et Tomatis, L. Long-term testing of vinylidene chloride and chloroprene for carcinogenicity in rats. *Oncology*, 37 : 136 (1980).
38. Jenkins, L.J., Jr., Trabulus, M.J. et Murphy, S.D. Biochemical effects of 1,1-dichloroethylene in rats: comparison with carbon tetrachloride and 1,2-dichloroethylene. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 23 : 501 (1972).
39. Jones, B.K. et Hathway, D.E. Differences in metabolism of vinylidene chloride between mice and rats. *Br. J. Cancer*, 37 : 411 (1978).
40. Forkert, P.G., Geddes, B.A., Birch, D.W. et Massey, T.E. Morphologic changes and covalent binding of 1,1-dichloroethylene in clara and alveolar type II cells isolated from lungs of mice following *in vivo* administration. *Drug Metab. Dispos.*, 18(4) : 534 (1990).
41. Quast, J.F., Humiston, C.G., Schwetz, B.A., Balmer, M.F., Rampy, L.W., Norris, J.M. et Gehring, P.J. Results of 90-day toxicity studies in rats given vinylidene chloride in their drinking water or exposed to VDC vapors by inhalation [abstract]. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 41 : 187 (1977).
42. National Toxicology Program. NTP technical report on the carcinogenesis bioassay of vinylidene chloride (CAS No. 75-35-4) in F344/N rats and B6C3F₁/N mice (gavage study), NTP TR 228, NIH Publication No. 82-1784, U.S. Department of Health and Human Services, Research Triangle Park, NC (1982).
43. Quast, J.F., Humiston, C.G., Wade, C.E., Ballard, J., Beyer, J.E., Schwetz, R.W. et Norris, J.M. A chronic toxicity and oncogenicity study in rats and subchronic toxicity study in dogs on ingested vinylidene chloride. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 3 : 55 (1983).
44. Ott, M., Fishbeck, W., Townsend, J. et Schneider, E. A health study of employees exposed to vinylidene chloride. *J. Occup. Med.*, 18(11) : 735 (1976).
45. Centre international de recherche sur le cancer. Vinylidene chloride and vinylidene chloride-vinyl chloride copolymers. *IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risk Chem. Hum.*, 19 : 439 (1979).
46. Bartsch, H., Malaveille, C., Montesano, R. et Tomatis, L. Tissue-mediated mutagenicity of vinylidene chloride and 2-chlorobutadiene in *Salmonella typhimurium*. *Nature*, 255 : 641 (1975).
47. Bartsch, H., Malaveille, C., Barbin, A. et Planche, G. 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 : 249 (1979).
48. Jones, B.K. et Hathway, D.E. Tissue-mediated mutagenicity of vinylidene chloride in *Salmonella typhimurium* TA1535. *Cancer Lett.*, 5 : 1 (1978).
49. Greim, H., Bonse, G., Radwan, Z., Reichert, D. et Henschler, D. Mutagenicity *in vitro* and potential carcinogenicity of chlorinated ethylenes as a function of metabolic oxirane formation. *Biochem. Pharmacol.*, 24 : 2013 (1975).
50. Bronzetti, G., Bauer, C., Corsi, C., Leporini, C., Nieri, R. et del Carratore, R. Genetic activity of vinylidene chloride in yeast. *Mutat. Res.*, 89 : 179 (1981).
51. Short, R.D., Minor, J.L., Winston, J.M. et Lee, C.-C. A dominant lethal study in male rats after repeated exposures to vinyl chloride or vinylidene chloride. *J. Toxicol. Environ. Health*, 3 : 965 (1977).
52. Anderson, D., Hodge, M.C.E. et Purchase, I.F.H. Dominant lethal studies with the halogenated olefins vinyl chloride and vinylidene dichloride in male CD-1 mice. *Environ. Health Perspect.*, 21 : 71 (1977).
53. Drevon, C. et Kuroki, T. Mutagenicity of vinyl chloride, vinylidene chloride and chloroprene in V79 Chinese hamster cells. *Mutat. Res.*, 76 : 173 (1979).
54. Sawada, M., Sofuni, T. et Ishidate, M., Jr. Cytogenetic studies on 1,1-dichloroethylene and its two isomers in mammalian cells *in vitro* and *in vivo*. *Mutat. Res.*, 187 : 157 (1987).
55. Quast, J.F., McKenna, M.J., Rampy, L.W. et Norris, J.M. Chronic toxicity and oncogenicity on inhaled vinylidene chloride in rats. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 6 : 105 (1986).

56. Hofmann, H.T. et Peh, J. Rapport sur le test de mutagénicité du chlorure de vinylidène chez des hamsters chinois après inhalation subaiguë [en allemand]. Ludwigshafen, BASF Aktiengesellschaft, 22 p. (1976). Cité dans la référence 1.

57. Zeller, H. et Peh, J. Rapport sur le test de mutagénicité du chlorure de vinylidène chez des hamsters chinois après une seule administration par voie orale (étude chromosomique) [en allemand]. Ludwigshafen, BASF Aktiengesellschaft, 12 p. (1975). Cité dans la référence 1.

58. Murray, F.J., Nitschke, K.D., Rampy, L.W. et Schwetz, B.A. Embryotoxicity and fetotoxicity of inhaled or ingested vinylidene chloride in rats and rabbits. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 49 : 189 (1979).

59. Nitschke, K.D., Smith, F.A., Quast, J.F., Norris, J.M. et Schwetz, B.A. A three-generation rat reproductive toxicity study of vinylidene chloride in the drinking water. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 3 : 75 (1983).

60. Santé Canada. L'évaluation du risque à la santé humaine des substances d'intérêt prioritaire. Ottawa (1994).