



Santé  
Canada Health  
Canada

*Votre santé et votre  
sécurité... notre priorité.*

*Your health and  
safety... our priority.*

# Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada

Document technique

## Le tétrachloroéthylène



Canada

*Santé Canada est le ministère fédéral qui aide les Canadiennes et les Canadiens à maintenir et à améliorer leur état de santé. Nous évaluons l'innocuité des médicaments et de nombreux produits de consommation, aidons à améliorer la salubrité des aliments et offrons de l'information aux Canadiennes et aux Canadiens afin de les aider à prendre de saines décisions. Nous offrons des services de santé aux peuples des Premières nations et aux communautés inuites. Nous travaillons de pair avec les provinces pour nous assurer que notre système de santé répond aux besoins de la population canadienne.*

Publication autorisée par la ministre de la Santé.

*Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada : Document technique – Le tétrachloroéthylène*

est disponible sur Internet à l'adresse suivante :  
[www.santecanada.gc.ca](http://www.santecanada.gc.ca)

Also available in English under the title:  
*Guidelines for Canadian Drinking Water Quality: Guideline Technical Document – Tetrachloroethylene*

La présente publication est disponible sur demande sous d'autres formes.

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada,  
représentée par la ministre de la Santé, 2015

La présente publication peut être reproduite sans autorisation dans la mesure où la source est indiquée en entier.

N° de publication : 140432  
Cat. : H144-21/2015F-PDF  
ISBN : 978-0-660-23244-7

# **Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada**

Document technique

## **Le tétrachloroéthylène**

**Préparé par le  
Comité fédéral-provincial-territorial sur  
l'eau potable  
du  
Comité fédéral-provincial-territorial sur  
la santé et l'environnement**

**Santé Canada  
Ottawa (Ontario)**

**Janvier 2015**

Le présent document peut être cité de la façon suivante :

Santé Canada (2015). Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada : document technique — Le tétrachloroéthylène. Bureau de la qualité de l'eau et de l'air, Direction générale de la santé environnementale et de la sécurité des consommateurs, Santé Canada, Ottawa (Ontario). (Numéro de catalogue H144-21/2015F-PDF).

Le présent document a été rédigé par le Comité fédéral-provincial-territorial sur l'eau potable du Comité fédéral-provincial-territorial sur la santé et l'environnement.

---

Vous pouvez faire parvenir vos questions ou vos commentaires à l'adresse suivante :

Bureau de la qualité de l'eau et de l'air  
Direction générale de la santé environnementale et de la sécurité des consommateurs  
Santé Canada  
269, av. Laurier Ouest, indice de l'adresse 4903D  
Ottawa (Ontario)  
Canada K1A 0K9

Tél. : 613-948-2566

Télec. : 613-952-2574

Courriel : [water\\_eau@hc-sc.gc.ca](mailto:water_eau@hc-sc.gc.ca)

Vous trouverez d'autres documents techniques concernant les Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada sur la page Web suivante : [www.santecanada.gc.ca/eauqualite](http://www.santecanada.gc.ca/eauqualite)

---

## Table des matières

|  |   |    |
|--|---|----|
| <b>Partie I. Vue d'ensemble et application .....</b>         | <b>1</b>  |    |
| 1.0  | Recommandation .....  | 1  |
| 2.0  | Sommaire .....  | 1  |
| 2.1  | Effets sur la santé .....   | 1  |
| 2.2  | Exposition .....  | 2  |
| 2.3  | Analyse et traitement .....   | 2  |
| 3.0  | Application de la recommandation .....  | 2  |
| 3.1  | Surveillance.....   | 3  |
| <b>Partie II. Science et considérations techniques .....</b> | <b>4</b>  |    |
| 4.0  | Propriétés, utilisations et sources dans l'environnement .....                            | 4  |
| 5.0  | Exposition .....  | 5  |
| 5.1  | Eau .....   | 6  |
| 5.2  | Aliments .....  | 7  |
| 5.3  | Air .....   | 7  |
| 5.4  | Produits de consommation.....   | 9  |
| 5.5  | Sol .....   | 9  |
| 5.6  | Exposition par voies multiples associée à l'eau potable.....                              | 9  |
| 6.0  | Méthodes d'analyse .....  | 10 |
| 7.0  | Considérations relatives aux techniques de traitement et aux réseaux de distribution..... | 11 |
| 7.1  | Échelle municipale.....   | 11 |
| 7.1.1  | Adsorption sur charbon actif.....   | 11 |
| 7.1.2  | Stripping à l'air : aération par tour à garnissage.....                                   | 13 |
| 7.1.3  | Combinaison de l'aération par tour à garnissage et du charbon actif en grains.....        | 14 |
| 7.1.4  | Ozonation.....  | 15 |
| 7.1.5  | Procédés d'oxydation avancée.....   | 15 |
| 7.1.6  | Osiose inverse .....  | 16 |
| 7.1.7  | Nouvelles techniques et autres techniques de traitement.....                              | 16 |
| 7.1.8  | Réseau de distribution.....   | 18 |
| 7.2  | Échelle résidentielle .....   | 19 |
| 8.0  | Cinétique et métabolisme.....   | 20 |
| 8.1  | Absorption.....   | 20 |
| 8.2  | Distribution .....  | 21 |
| 8.3  | Métabolisme.....  | 21 |
| 8.4  | Excrétion .....   | 23 |
| 8.5  | Modèles pharmacocinétiques à base physiologique .....                                     | 24 |

|         |   |    |
|---------|---|----|
| 9.0     | Effets sur la santé.....  | 26 |
| 9.1     | Effets chez les humains.....  | 26 |
| 9.1.1   | Toxicité aiguë.....   | 26 |
| 9.1.2   | Toxicité subchronique et chronique et cancérogénicité.....                                  | 27 |
| 9.1.2.1 | Effets neurologiques.....   | 27 |
| 9.1.2.2 | Autres effets non cancérogènes.....   | 33 |
| 9.1.2.3 | Cancer.....   | 33 |
| 9.1.3   | Toxicité pour la reproduction et le développement .....                                     | 36 |
| 9.2     | Effets sur les animaux de laboratoire.....  | 37 |
| 9.2.1   | Toxicité aiguë.....   | 37 |
| 9.2.2   | Exposition à court terme .....  | 38 |
| 9.2.2.1 | Indicateurs cliniques et sérologiques de santé.....   | 38 |
| 9.2.2.2 | Effets neurologiques.....   | 38 |
| 9.2.2.3 | Effets hépatiques .....   | 40 |
| 9.2.2.4 | Effets rénaux .....   | 41 |
| 9.2.2.5 | Effets sur d'autres organes et systèmes.....  | 42 |
| 9.2.3   | Exposition à long terme et cancérogénicité .....  | 42 |
| 9.2.3.1 | Indicateurs cliniques et sérologiques de santé.....   | 43 |
| 9.2.3.2 | Effets neurologiques.....   | 44 |
| 9.2.3.3 | Effets hépatiques .....   | 44 |
| 9.2.3.4 | Effets rénaux .....   | 45 |
| 9.2.3.5 | Effets sur d'autres organes et systèmes.....  | 45 |
| 9.2.4   | Toxicité pour la reproduction et le développement .....                                     | 46 |
| 9.3     | Génotoxicité.....   | 47 |
| 9.3.1   | Études <i>in vitro</i> .....  | 47 |
| 9.3.2   | Études <i>in vivo</i> .....   | 49 |
| 9.4     | Mode d'action .....   | 51 |
| 9.4.1   | Adénomes et carcinomes hépatocellulaires .....  | 51 |
| 9.4.2   | Leucémie à cellules mononuclées.....  | 54 |
| 9.4.3   | Neurotoxicité.....  | 55 |
| 9.5     | Évaluation de la relation dose-réponse .....  | 57 |
| 9.5.1   | Évaluation de la relation dose-réponse pour les effets cancérogènes .....                   | 57 |
| 9.5.2   | Évaluation de la relation dose-réponse pour les effets non cancérogènes ..                  | 60 |
| 10.0    | Classification et évaluation.....   | 63 |
| 10.1    | Évaluation des risques de cancer .....  | 63 |
| 10.2    | Évaluation des risques autres que le cancer .....   | 65 |
| 10.3    | Comparaison des évaluations des risques de cancer et des risques autres que le cancer ..... | 67 |
| 10.4    | Considérations internationales .....  | 67 |
| 11.0    | Justification.....  | 68 |
| 12.0    | Références bibliographiques.....  | 68 |
|         | Annexe A : Liste des acronymes .....  | 95 |

## Tétrachloroéthylène

### **Partie I. Vue d'ensemble et application**

#### **1.0 Recommandation**

*La concentration maximale acceptable (CMA) pour le tétrachloroéthylène dans l'eau potable est de 0,010 mg/L (10 µg/L).*

#### **2.0 Sommaire**

Le tétrachloroéthylène est avant tout un produit chimique de synthèse. Au Canada, il est surtout utilisé comme solvant pour le nettoyage à sec et comme intermédiaire dans la synthèse de produits chimiques. Les renseignements dont on dispose sur les rejets de ce produit dans l'eau potable proviennent principalement des déversements signalés. On ne produit plus de tétrachloroéthylène au Canada depuis 1992, mais il continue d'être importé au pays, surtout à partir des États-Unis.

Dans le présent document technique, on recense et on évalue tous les risques que pose la présence de tétrachloroéthylène dans l'eau potable pour la santé, en tenant compte de toutes les voies d'exposition associées à l'eau potable, c'est-à-dire l'ingestion ainsi que l'inhalation et l'absorption cutanée pendant la douche ou le bain.

On y évalue les nouvelles études et méthodologies, et on prend en considération la disponibilité des techniques de traitement appropriées, cela dans le but d'établir une concentration maximale acceptable qui protège la santé humaine et qui peut être mesurée et atteinte grâce aux techniques de traitement employées aux échelles municipale et résidentielle. Sur la base de cet examen, la recommandation pour le tétrachloroéthylène dans l'eau potable est une concentration maximale acceptable de 0,010 mg/L (10 µg/L).

#### **2.1 Effets sur la santé**

On a observé à de multiples reprises que le tétrachloroéthylène causait divers types de cancers chez les animaux de laboratoire exposés à ce produit par inhalation ou par ingestion, notamment des tumeurs du foie chez la souris et la leucémie chez le rat. L'évaluation des risques de cancer a été fondée sur les tumeurs du foie chez la souris. Les études sur les effets cancérigènes du tétrachloroéthylène chez l'humain, y compris celles sur l'exposition professionnelle à long terme, sont contradictoires et il n'existe présentement pas de preuves suffisantes pour déterminer si le tétrachloroéthylène est une cause de cancer.

Divers effets non cancérigènes sur la santé ont été observés chez l'humain et les animaux à la suite de l'inhalation ou de l'ingestion de tétrachloroéthylène, notamment des effets sur le système nerveux, le foie, les reins, la reproduction et le développement. L'évaluation des risques autres que le cancer a été fondée sur les effets neurologiques (confusion des couleurs) chez l'humain, cela au niveau d'exposition le plus faible.

On a pris en compte tant l'évaluation des risques de cancer que l'évaluation des risques autres que le cancer pour établir la CMA. L'évaluation des risques autres que le cancer permet d'établir une CMA qui protège la santé humaine des effets cancérigènes et non cancérigènes.

## **2.2 Exposition**

Les Canadiens peuvent être exposés au tétrachloroéthylène dans le cadre de leur travail, ou par sa présence dans l'air, l'eau potable ou les aliments, ou encore à la suite de l'utilisation de certains produits de consommation. L'exposition se fait principalement par le biais de l'air, surtout l'air intérieur. Il est rare de détecter du tétrachloroéthylène dans les approvisionnements d'eau potable au Canada, et sa présence est alors habituellement attribuable à un déversement ou à une autre source de contamination ponctuelle. Comme le tétrachloroéthylène est hautement volatil, on le trouve plus souvent dans les eaux souterraines que dans les eaux de surface. Lorsqu'il est présent dans l'eau potable, le produit peut être absorbé par ingestion, par inhalation et par absorption cutanée. L'établissement de la CMA prend en considération ces voies additionnelles d'exposition par l'eau potable (c.-à-d. pendant le douche ou le bain) en utilisant une approche multi-voies.

## **2.3 Analyse et traitement**

Lorsque l'on établit une recommandation pour la qualité de l'eau potable, il faut prendre en compte tant la capacité de mesurer le contaminant que celle de l'éliminer des approvisionnements d'eau potable. On peut mesurer de manière fiable le tétrachloroéthylène présent dans l'eau potable en concentration équivalant à la CMA.

Les techniques de traitement classiques à l'échelle municipale ne permettent pas d'éliminer efficacement le tétrachloroéthylène. Les meilleures techniques dont on dispose pour l'éliminer de l'eau potable sont l'aération par tour à garnissage (ATG) et le charbon actif en grains (CAG). Compte tenu des techniques qui existent à l'heure actuelle, les usines de traitement municipales devraient être en mesure d'atteindre systématiquement des concentrations inférieures à la CMA.

À l'échelle résidentielle, il existe des dispositifs certifiés de traitement au point d'utilisation capables de réduire les concentrations de composés organiques volatils (COV), comme le tétrachloroéthylène, dans l'eau potable afin de respecter la CMA. Ces dispositifs font appel à des techniques d'adsorption (charbon actif), et on peut les installer sur le robinet (point d'utilisation) ou au point d'arrivée de l'eau dans la maison (point d'entrée). Du point de vue de la santé, on privilégie les dispositifs au point d'entrée pour diminuer les concentrations de COV parce qu'ils traitent l'eau utilisée tant pour l'hygiène corporelle et la lessive que pour la cuisine et la consommation. Ainsi, ils permettent de diminuer les risques d'exposition aux COV par inhalation.

## **3.0 Application de la recommandation**

*Remarque : Des instructions spécifiques concernant l'application des recommandations pour la qualité de l'eau potable doivent être obtenues auprès de l'autorité appropriée en matière d'eau potable dans la province ou le territoire concerné.*

En général, le tétrachloroéthylène n'est pas préoccupant pour la plupart des Canadiens qui utilisent de l'eau de surface comme source d'eau potable parce qu'il se volatilise facilement. Cependant, dans les eaux souterraines, les conditions anaérobies ralentissent la biodégradation du tétrachloroéthylène qui est habituellement détecté à proximité des sites qui ont connu un déversement ou toute autre contamination comportant ce composé.

La recommandation pour la qualité de l'eau potable est fondée sur l'exposition au tétrachloroéthylène dans l'eau potable pendant la vie entière (70 ans). En ce qui concerne les approvisionnements en eau potable où il y a parfois des dépassements de courte durée des

recommandations, on conseille l'élaboration et l'application d'un plan pour répondre à ces situations. Dans le cas des dépassements plus importants et plus persistants qui ne peuvent être résolus par traitement, on recommande d'envisager l'utilisation d'autres sources d'eau pour la consommation, les douches et les bains.

### **3.1 Surveillance**

Les sources d'eaux souterraines devraient être caractérisées pour déterminer si elles renferment du tétrachloroéthylène, surtout si on ne connaît pas l'utilisation antérieure des terres. Les sources d'eaux souterraines ayant été touchées ou susceptibles d'avoir été touchées par des déversements ou d'autres sources possibles de contamination comportant ce composé devraient faire l'objet d'une surveillance trimestrielle. Les autorités peuvent envisager de réduire cette fréquence s'il a été établi que le site contaminé a été assaini de manière satisfaisante.

Bien que les composantes et les revêtements utilisés dans les tuyaux des réseaux de distribution soient maintenant tenus d'être conformes aux normes qui limitent le relargage de contaminants, du tétrachloroéthylène peut être relargué par les tuyaux installés avant 1983 dans des réseaux de distribution si un revêtement de vinyle-toluène a été utilisé pour remettre en état l'intérieur des tuyaux en amiante-ciment. Puisque ce type de revêtement n'est plus en utilisation depuis 1983, il est généralement peu probable de trouver du tétrachloroéthylène dans le réseau de distribution. Une surveillance trimestrielle pour le tétrachloroéthylène devrait être effectuée dans les régions du réseau de distribution dans lesquelles se trouvent de vieux tuyaux d'amiante-ciment avec des revêtements de vinyle-toluène, et qui ont des temps de résidence les plus longs (p.ex., cul-de-sac).

Il est recommandé de surveiller la présence de tétrachloroéthylène dans le réseau de distribution lorsque le sol a été contaminé par des solvants organiques.

Les services publics qui ont des données de référence indiquant que l'absence de tétrachloroéthylène dans le réseau de distribution peuvent réduire la fréquence de surveillance. Les autorités législatives pourraient aussi considérer une diminution de la fréquence d'échantillonnage en présence d'un protocole de rinçage approprié.

Si les données de surveillance révèlent la présence de concentrations élevées de tétrachloroéthylène, on conseille l'élaboration et l'application d'un plan pour répondre à ces situations.

## **Partie II. Science et considérations techniques**

### **4.0 Propriétés, utilisations et sources dans l'environnement**

Le tétrachloroéthylène (C<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>; masse moléculaire : 165,85 g/mol; numéro de registre du Chemical Abstracts Service : 127-18-4), aussi appelé tétrachloroéthène, perchloroéthylène, PERC, PER, PCE et tétrachlorure d'éthylène, est un liquide transparent, incolore et non inflammable, dont l'odeur rappelle celle de l'éther (ECETOC, 1999; OMS, 2000). Le seuil olfactif du tétrachloroéthylène dans l'eau a été établi à 0,3 mg/L par d'autres organismes (ATSDR, 1997; OMS, 2003), mais on n'a trouvé aucune source de référence primaire. Le seuil olfactif du tétrachloroéthylène dans l'air est supérieur ou égal à 0,77 ppm<sup>1</sup> (Leonardos et coll., 1969; Nagata, 2003). À température ambiante, le tétrachloroéthylène est un liquide volatil dont la pression de vapeur est élevée (1,9 kPa à 20 °C). Son point de fusion est de -22 °C, son point d'ébullition de 121 °C et sa masse volumique de 1,623 g/cm<sup>3</sup> (Commission européenne, 2005). Le tétrachloroéthylène est relativement insoluble dans l'eau (c'est-à-dire 150 mg/L à 25 °C) (OMS, 2003), et son coefficient de partage octanol-eau est faible (2,53) (Commission européenne, 2005). Avec des facteurs de bioconcentration se situant entre 39 et 49, le tétrachloroéthylène ne devrait pas se bioconcentrer dans les organismes ou se bioamplifier dans les chaînes alimentaires (U.S. EPA, 2012a).

Au Canada, le tétrachloroéthylène est principalement utilisé comme solvant pour le nettoyage à sec et comme intermédiaire dans la synthèse de produits chimiques (p. ex., celle des fluorocarbones). Cette substance est également employée pour le traitement et la finition dans l'industrie textile, comme solvant d'extraction, comme anthelminthique, comme fluide caloporteur et pour la fumigation des grains. En outre, le tétrachloroéthylène est utilisé comme fluide isolant et gaz de refroidissement dans les transformateurs électriques, et il entre dans la composition de décapants, d'encre d'imprimerie, de préparations d'adhésifs, de revêtements de papier et de préparations en aérosol comme les hydrofuges (Gouvernement du Canada, 1993; CPI, 2004; HSDB, 2007). Un règlement concernant l'utilisation du tétrachloroéthylène dans les installations de nettoyage à sec au Canada et les rapports à fournir sur l'importation, le recyclage, la vente et l'utilisation de tétrachloroéthylène a été adopté en 2003 et modifié en 2011 (Environnement Canada, 2011).

On ne fabrique plus de tétrachloroéthylène au Canada depuis 1992 (CPI, 2004). En 2013, les importations se chiffraient à 10,4 kilotonnes américaines (9,5 kilotonnes métriques) et provenaient en majorité (97 %) des États-Unis. Les importations en 2009–2012 variaient de 7,7 à 12,3 kilotonnes américaines (7,0 à 11,2 kilotonnes métriques; Centre du commerce international, 2014).

L'introduction de tétrachloroéthylène dans l'environnement est principalement attribuable à des sources anthropiques (Gouvernement du Canada, 1993), mais on a signalé un cas d'algues marines produisant naturellement du tétrachloroéthylène (Abrahamsson et coll., 1995). La majorité (>97 %) des rejets anthropiques de tétrachloroéthylène au Canada se font dans l'air, alors que moins de 0,1 % d'entre eux se font dans l'eau. Les rejets dans l'eau ont diminué au fil du temps, avec les plus hauts niveaux observés (moyenne annuelle de 0,076 tonnes métriques) entre 1994 et 1996, diminuant à une moyenne de 0,032 tonnes métriques par année entre 1997 et 2005, et à une moyenne annuelle encore plus basse de 0,003 tonnes métriques entre 2006 et 2012. Les rejets dans l'air ont aussi diminué d'une moyenne annuelle de 204 tonnes métriques entre 1994 et 2001 à une moyenne annuelle de 40,8 tonnes métriques entre 2002 et 2011. Les rejets dans l'air

---

<sup>1</sup> 1 ppm de tétrachloroéthylène dans l'air équivaut à 6,78 mg/m<sup>3</sup> dans des conditions normales de température ambiante (25 °C) et de pression (100 kPa).

ont toutefois augmenté entre 2012 et 2014, atteignant une moyenne de 101 tonnes métriques par année (Environment Canada, 2015).

Le tétrachloroéthylène se distribue entre les compartiments de l'environnement par volatilisation, précipitation et adsorption. Divers processus, comme la photooxydation, la volatilisation et la biotransformation atmosphériques, influent sur le comportement du tétrachloroéthylène dans l'environnement. Après avoir été libéré dans le sol ou dans l'eau, le tétrachloroéthylène peut s'accumuler dans les eaux souterraines s'il n'en est pas éliminé par dégradation ou évaporation (Gouvernement du Canada, 1993).

Le tétrachloroéthylène peut se volatiliser à partir de l'eau et des sols humides, sa constante de la loi d'Henry étant de  $1,8 \times 10^{-2}$  atm-m<sup>3</sup>/mol à 25 °C (ou, si on l'exprime en valeur sans unité,  $7,23 \times 10^{-1}$ ) (Gossett, 1987). La volatilisation vers l'atmosphère est le principal processus régissant le devenir du tétrachloroéthylène dans les systèmes aquatiques, alors que 99,45 % du tétrachloroéthylène présent dans l'eau peut être libéré dans l'atmosphère (Callahan et coll., 1979; Schwarzenbach et coll., 1979; Wakeham et coll., 1983; Kaiser et Comba, 1986; ECETOC, 1999). Dans le cadre d'études en laboratoire, on a enregistré des demi-vies par évaporation inférieures à 1 heure. Toutefois, les mesures sur le terrain et les valeurs théoriques étaient supérieures, allant de 2 à 10 jours pour les rivières, et de 10 à 30 jours pour les lacs et les étangs. Les taux de volatilisation pour les eaux souterraines devraient être faibles puisque la volatilisation et la biodégradation y sont considérablement ralenties (PISSC, 1984; ECETOC, 1999; U.S. EPA, 2012a).

Le tétrachloroéthylène devrait s'évaporer rapidement à partir de la surface des sols puisque sa pression de vapeur est élevée et son adsorption au sol assez faible (Wilson et coll., 1981). L'adsorption au sol du tétrachloroéthylène dépend du coefficient de partage, de la teneur en carbone organique du sol, du type de rejet et de la concentration de tétrachloroéthylène dans la phase liquide (Seip et coll., 1986; Poulsen et Kueper, 1992). D'après les coefficients expérimentaux et estimatifs de sorption du sol, qui se situent entre 209 et 1 685, la mobilité du tétrachloroéthylène dans le sol est faible à modérée (U.S. EPA, 2012a). Seip et coll. (1986) ont déterminé que, dans les sols sableux, le tétrachloroéthylène se déplace presque à la même vitesse que dans l'eau, mais qu'il peut être retenu dans les sols dont la teneur en carbone organique et en argile est plus élevée. La migration du produit chimique dans le sol varie en fonction de la perméabilité et de la porosité du sol ainsi que de la quantité de tétrachloroéthylène rejetée. On suppose que le tétrachloroéthylène sera mobile dans la plupart des sols et qu'il pourra atteindre des profondeurs suffisantes pour entraîner une contamination des eaux souterraines (Schwille, 1988; Poulsen et Kueper, 1992).

Des études en microcosme et pilotes ont montré que le tétrachloroéthylène subit une dégradation microbienne en conditions anaérobies, mais pas en conditions aérobies (Bouwer et coll., 1981; Barrio-Lage et coll., 1986; Fogel et coll., 1986; Freedman et Gossett, 1989). La dégradation anaérobie du tétrachloroéthylène se fait par une déchloration réductive conduisant à du trichloroéthylène, du dichloroéthylène et du chlorure de vinyle, l'oxydation microbienne et la déshalogénéation formant respectivement du dioxyde de carbone et de l'éthylène comme produits finaux (Freedman et Gossett, 1989; Bradley, 2000).

## **5.0 Exposition**

Les Canadiens peuvent être exposés au tétrachloroéthylène présent dans l'air, l'eau potable et, possiblement, les aliments. De plus, certains segments de la population peuvent y être exposés lors de l'utilisation de certains produits de consommation ou dans un contexte professionnel. Le nettoyage à sec et le dégraissage des métaux constituent les deux principales

activités professionnelles pouvant occasionner une exposition au tétrachloroéthylène pour les humains; l'inhalation est la voie d'exposition la plus importante en milieu de travail (CIRC, 1995). On dispose de certaines données sur l'exposition, mais on les juge insuffisantes pour justifier la modification du facteur d'attribution par défaut relatif à l'eau potable de 20 %.

En se basant sur les données d'exposition utilisées pour l'évaluation du tétrachloroéthylène dans le cadre de la liste des substances d'intérêt prioritaire, l'apport quotidien total de tétrachloroéthylène est estimé se situer entre 1,22 et 2,67 µg/kg poids corporel (p.c.) pour chacun des groupes d'âge de la population générale au Canada. L'ingestion d'eau potable n'est à l'origine que d'une faible fraction de l'exposition globale, estimée comme étant entre 0,002 et 0,06 µg/kg p.c. par jour (<3 %). Les contributions estimées provenant des aliments sont entre 0,12 et 0,65 µg/kg p.c. par jour (entre 7 et 28 %). La contribution la plus élevée à l'exposition, soit >1,22 µg/kg p.c. par jour (>62 %) provient de l'air, en grande partie (1,21 à 1,88 µg/kg p.c. par jour) de l'air intérieur (Gouvernement du Canada, 1993).

## 5.1 Eau

Les concentrations de tétrachloroéthylène dans divers plans d'eau au Canada n'ont été mesurées que dans un nombre limité d'études. Comme on le mentionnait dans le rapport d'évaluation des substances d'intérêt prioritaire sur le tétrachloroéthylène, les concentrations de tétrachloroéthylène sont habituellement faibles dans les eaux de surface, sauf dans les cas où ce produit chimique est rejeté dans des plans d'eau à partir de sources industrielles ou d'autres sources ponctuelles (Gouvernement du Canada, 1993).

**Tableau 1.** Concentrations de tétrachloroéthylène dans les échantillons d'eau des provinces<sup>a</sup>

| Province (type d'eau), année  | LDM (µg/L) | Nombre d'éch. | Nombre d'éch. (%) > LDM | Conc. moyenne (µg/L) | Conc. max. (µg/L) |
|---|------------|---------------|-------------------------|----------------------|-------------------|
| Alberta <sup>b</sup> , 2002 à 2007  | NP         | 2 353         | NP                      | 0,41                 | 4,04              |
| Saskatchewan (eau distribuée), 2002 à 2005  | NP         | 4             | NP                      | 1                    | 1                 |
| Ontario (eau brute), 2002 à 2007  | 0,05       | 2 560         | 151 (5,9 %)             | 2,6 <sup>c</sup>     | 23,1              |
| Ontario (eau traitée), 2002 à 2007  | 0,05       | 2 100         | 51 (2,4 %)              | 0,33 <sup>c</sup>    | 1,95              |
| Ontario (eau distribuée), 2002 à 2007   | 0,05       | 2 104         | 77 (3,7 %)              | 0,28 <sup>c</sup>    | 1,9               |
| Québec (eau distribuée), 2001 à 2005  | 0,03 à 1   | 2 473         | 31 (1,3 %)              | 0,55 <sup>c</sup>    | 3,4               |
| Nouveau-Brunswick (sources municipales) <sup>b</sup> , 1994 à 2007                    | NP         | 2 532         | 9 (0,4 %)               | 1,2 <sup>c</sup>     | 7                 |
| Nouveau-Brunswick (réseaux de distribution municipaux) <sup>b</sup> , 1994 à 2007     | NP         | 3 294         | 12 (0,4 %)              | 6,1 <sup>c</sup>     | 54                |
| Nouveau-Brunswick (sources de la Couronne) <sup>b</sup> , 1994 à 2007                 | NP         | 4 304         | 4 (0,09 %)              | 1,02 <sup>c</sup>    | 2                 |
| Nouveau-Brunswick (réseaux de distribution de la Couronne) <sup>b</sup> , 1994 à 2007 | NP         | 359           | 0 (0 %)                 | ND                   | ND                |

LDM : limite de détection de la méthode; ND : non détecté; NP : non précisé.

<sup>a</sup> Données provenant d'Alberta Environment (2007), du ministère du Développement durable, de l'Environnement et des Parcs du Québec (2007), du ministère de la Santé du Nouveau-Brunswick (2007), du ministère de l'Environnement de l'Ontario (MEO, 2007) et du Saskatchewan Environment (2007).

<sup>b</sup> Les données ont été reçues sous forme de compilation liée à chaque type (c.-à-d. brute, traitée, distribuée)

<sup>c</sup> Moyenne dans les échantillons où on a détecté du tétrachloroéthylène exclusivement.

Les données récentes sur les concentrations de tétrachloroéthylène dans l'eau potable obtenues auprès de plusieurs provinces (voir le tableau 1) montrent que ces concentrations sont habituellement inférieures à la limite de détection dans les approvisionnements d'eau au Canada. Aucune province n'a détecté de tétrachloroéthylène dans plus de 4 % du total des échantillons d'eau traitée. Pour l'ensemble des provinces, seul un échantillon d'eau traitée renfermait une concentration de tétrachloroéthylène supérieure à 10 µg/L. Une faible proportion (10/2 560) des échantillons d'eau brute prélevés en Ontario contenaient des concentrations de tétrachloroéthylène supérieures à 10 µg/L, mais dans l'eau traitée et distribuée, toutes les concentrations de tétrachloroéthylène dans les échantillons recueillis dans la province étaient inférieures à 2 µg/L.

Dans les années 1960 et 1970, on employait du tétrachloroéthylène comme solvant lors de l'application de revêtements en vinyle sur les tuyaux en amiante-ciment pendant leur fabrication. L'utilisation de ce type de revêtement a été abandonnée dans les années 1980 après la découverte de relargage de tétrachloroéthylène dans l'eau potable (Larson et coll., 1983).

## **5.2 Aliments**

On dispose de données limitées sur la concentration de tétrachloroéthylène dans les produits alimentaires au Canada, mais on considère que les aliments ne sont pas une voie d'exposition importante (Gouvernement du Canada, 1993). Selon des enquêtes sur les aliments menées aux États-Unis, on estime que les concentrations moyennes de tétrachloroéthylène dans les groupes d'aliments composites constitués par les produits laitiers, la viande, les céréales, les fruits, les légumes, les matières grasses et les huiles ainsi que les sucres sont respectivement de 6,6, 12,3, 14,7, 0,8, 0,4, 12,9 et 2,9 ng/g (Heikes, 1987; Daft, 1988). D'après ces enquêtes, l'apport quotidien moyen de tétrachloroéthylène attribuée aux aliments est évaluée à 8,4 µg.

La proximité de supermarchés aux établissements de nettoyage à sec peut avoir une incidence sur la concentration de tétrachloroéthylène dans les aliments. Cela a été démontré pour le beurre et la margarine provenant de magasins situés près d'établissements de nettoyage à sec, lesquels renfermaient des concentrations de tétrachloroéthylène plus élevées que les échantillons provenant de magasins ne se trouvant pas à proximité de tels établissements (Entz et Diachenko, 1988; Miller et Uhler, 1988). Les concentrations de tétrachloroéthylène dans le beurre provenant d'épicerie proches d'établissements de nettoyage à sec dépassaient 1 ppm dans certains échantillons, tandis que les concentrations dans le beurre provenant d'épicerie témoins étaient pour la plupart inférieures ou égales à 0,05 ppm (Entz et Diachenko, 1988; Miller et Uhler, 1988).

## **5.3 Air**

Au Canada, la concentration de tétrachloroéthylène mesurée dans l'air ambiant (à l'extérieur) dans le cadre d'une enquête nationale portant sur 22 sites dans 11 villes canadiennes se situait entre 0,2 et 5 µg/m<sup>3</sup> (Dann et Wang, 1992). Dans l'air intérieur, la concentration moyenne de tétrachloroéthylène mesurée dans le cadre d'une étude pilote menée dans 757 foyers canadiens choisis au hasard s'établissait à 5,1 µg/m<sup>3</sup> (Otson et coll., 1992). Aux États-Unis, les concentrations de fond de tétrachloroéthylène sont de l'ordre de quelques parties par billion dans les régions rurales et éloignées et de l'ordre de quelques parties par milliard dans les zones urbaines et industrielles de même que dans les secteurs à proximité de sources ponctuelles de pollution (ATSDR, 1997). Selon la Commission européenne (2005), la majorité des concentrations de tétrachloroéthylène mesurées dans l'air en Europe sont inférieures à 10 µg/m<sup>3</sup>, et pour la plupart, inférieures à 1 µg/m<sup>3</sup>.

Des études menées récemment par Santé Canada ont permis de recueillir des échantillons d'air intérieur et extérieur sur une période de 24 heures à Halifax, en Nouvelle-Écosse (Santé Canada, 2012), et sur des périodes de 24 heures pendant 5 jours consécutifs (pour deux différentes

années) à Windsor, en Ontario (Santé Canada, 2010b), alors qu'à Regina, en Saskatchewan, on a procédé à des prélèvements selon ces deux plans d'échantillonnage (Santé Canada, 2010a). La moyenne géométrique des concentrations de tétrachloroéthylène dans l'air intérieur pendant l'été était de 0,853 et de 0,696  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  à Windsor, de 0,548  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  pour les échantillons recueillis sur 24 heures à Regina et de 0,257  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  à Halifax. L'hiver, cette même moyenne était respectivement de 0,431 et de 0,321  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ , de 0,0426  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  et de 0,269  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ . La moyenne géométrique des concentrations dans l'air extérieur pendant l'été était de 0,231 et de 0,137  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  à Windsor, de 0,051  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  pour les échantillons recueillis sur 24 heures à Regina et de 0,062  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  à Halifax. L'hiver, cette même moyenne était respectivement de 0,158 et de 0,119  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ , de 0,069  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  et de 0,053  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ . Un échantillonnage de l'air individuel effectué pendant l'été et l'hiver 2005 à Windsor a identifié un degré d'exposition légèrement plus élevé que les concentrations dans l'air intérieur (0,995  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  l'été et 0,584  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  l'hiver). L'étude menée à Regina a également examiné les différences possibles entre les fumeurs et les non-fumeurs, et obtenu des résultats similaires pour les deux groupes.

Certaines activités donnent lieu à une augmentation de l'exposition individuelle au tétrachloroéthylène bien au-dessus des concentrations dans l'air extérieur. Dans une étude sur l'exposition à divers composés organiques volatils (COV) pendant les activités quotidiennes habituelles, on a déterminé que l'exposition moyenne au tétrachloroéthylène dans l'air respiré par 7 volontaires (4 hommes et 3 femmes) de 4 foyers était de 8,5  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ , alors que l'exposition moyenne au tétrachloroéthylène dans l'air extérieur était de 1,2  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ . On a noté une augmentation de l'exposition au tétrachloroéthylène chez un sujet qui avait passé dix minutes dans un établissement de nettoyage à sec et rapporté des vêtements nettoyés chez lui. Une hausse d'exposition a également été observée chez sa femme (exposition moyenne pondérée sur 12 heures de 50  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  pour ces deux individus). On a également enregistré une exposition élevée chez un autre volontaire ayant utilisé un produit de nettoyage pour carburateur de moteur pendant deux heures (exposition moyenne pondérée sur 9 heures de 220  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) (Wallace et coll., 1989).

Les concentrations dans l'air intérieur peuvent devenir élevées dans les habitations situées dans le même édifice qu'un établissement de nettoyage à sec utilisant du tétrachloroéthylène, comme le montrent les mesures des concentrations dans l'air effectuées dans deux immeubles d'appartements de la ville de New York dont le rez-de-chaussée était occupé par un tel établissement. Les concentrations enregistrées dans l'air intérieur se situaient entre 50 et 6 100  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ , la moyenne se chiffrant entre 358 et 2 408  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ . Lorsque les activités de nettoyage à sec ont cessé, les concentrations dans les appartements ont considérablement diminué, mais variaient encore de 10 à 800  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  au bout d'un mois (Schreiber et coll., 2002).

L'intrusion de vapeurs est un phénomène par lequel le tétrachloroéthylène et d'autres COV provenant de sources souterraines (p. ex., les sols ou les eaux souterraines) s'introduisent à l'intérieur des bâtiments par les sols en terre battue ou les vides sanitaires, de même que par les fissures ou les ouvertures dans les dalles ou les fondations des bâtiments (U.S. EPA, 2012d). Il s'agit d'une autre source possible de tétrachloroéthylène dans l'air intérieur, surtout dans le cas des bâtiments construits sur des sites où le sol ou l'eau souterraine renferme de fortes concentrations de tétrachloroéthylène (McDonald et Wertz, 2007; U.S. EPA, 2012c).

On a examiné les données publiées de surveillance du tétrachloroéthylène dans l'air individuel afin d'étudier le degré d'exposition des travailleurs américains à ce produit chimique, cela dans différentes industries (nettoyage à sec, dégraissage de métaux et autres industries). L'exposition individuelle la plus élevée a été associée à l'industrie du nettoyage à sec avec une concentration moyenne de tétrachloroéthylène de 59 ppm (intervalle de valeurs : 0 à 4 636 ppm,  $n = 1\,395$ ) ainsi qu'à l'industrie du dégraissage des métaux et des plastiques avec une concentration moyenne de tétrachloroéthylène de 95 ppm (intervalle de valeurs : 0 à 1 800 ppm,

$n = 206$ ). Des concentrations plus faibles ont été enregistrées pour d'autres industries. Par exemple, la concentration moyenne mesurée dans l'air était de 15 ppm (intervalle de valeurs non précisé,  $n = 71$ ) pour la fabrication d'articles en cuir et de 6 ppm (intervalle de valeurs : 1,9 à 16 ppm,  $n = 22$ ) pour l'industrie de l'imprimerie (Gold et coll., 2008).

#### **5.4 Produits de consommation**

On dispose de renseignements limités sur les concentrations de tétrachloroéthylène dans les produits de consommation au Canada, et il n'existe aucune donnée quantitative sur l'exposition découlant de l'utilisation de ces produits. Cependant, en général, on peut trouver du tétrachloroéthylène dans certains produits de consommation, comme les détachants, les protecteurs pour le suède, les cirages pour le cuir et les chaussures, les adhésifs, les produits destinés aux automobiles, les encres d'imprimerie et les décapants (CAREX Canada, 2010).

#### **5.5 Sol**

On dispose de renseignements limités sur les concentrations de tétrachloroéthylène dans les sols au Canada.

En Ontario, on a déterminé que le 98<sup>e</sup> centile des concentrations de tétrachloroéthylène dans le sol des parcs non touchés par la pollution en milieu rural ( $n = 102$ ) et en milieu urbain ( $n = 59$ ) se chiffrait respectivement à 1,1 et 0,87 ng/g (MEEQ, 1994). Les concentrations moyennes étaient respectivement de 0,2 et 0,18 ng/g.

Dans les sols touchés par des sources ponctuelles de pollution, les concentrations de tétrachloroéthylène peuvent être plus élevées. Dans un site industriel se trouvant à Vancouver, en Colombie-Britannique, les concentrations de tétrachloroéthylène dans le sol allaient de 0,006 à plus de 10 mg/kg (Golder Associates, 1989).

On a également mesuré les concentrations de tétrachloroéthylène dans les sédiments de plans d'eau touchés par des sources ponctuelles de tétrachloroéthylène. Les échantillons de sédiments prélevés dans la rivière Sainte-Claire, qui a été choisie comme lieu d'échantillonnage à cause de sa proximité aux sources, renfermaient des concentrations de tétrachloroéthylène allant de 0,006 à 0,029 mg/kg (MEO, 1987). On a enregistré des concentrations de tétrachloroéthylène de 5,9 à 29 µg/kg dans 2 des 5 échantillons de sédiments prélevés en milieu urbain à Sarnia, en Ontario (Marsalek, 1986). On n'a répertorié aucune mesure de tétrachloroéthylène dans des sédiments provenant de plans d'eau non pollués au Canada.

#### **5.6 Exposition par voies multiples associée à l'eau potable**

Étant donné les propriétés physicochimiques du tétrachloroéthylène, l'inhalation et l'absorption cutanée lors d'un bain ou d'une douche peuvent constituer des voies d'exposition importantes.

Pour évaluer l'exposition globale au tétrachloroéthylène qui est associée à l'eau potable, on peut établir la contribution relative de chaque voie d'exposition à l'aide d'une méthode d'évaluation de l'exposition par voies multiples (Krishnan et Carrier, 2008). Selon cette méthode, on exprime les contributions respectives en litres équivalents (L-*eq*) par jour. Les voies d'exposition par absorption cutanée et par inhalation d'un composé organique volatil sont considérées comme significatives si elles contribuent à au moins 10 % de la quantité d'eau potable consommée (Krishnan, 2004; Krishnan et Carrier, 2008).

Un modèle pharmacocinétique à base physiologique (PBPK) chez l'humain – d'après Gearhart et coll. (1993), avec une composante de douche établie d'après Reitz et col. (1996) et Rao et Brown (1993) – a été utilisé pour estimer la contribution en L-*eq* de l'exposition par voie cutanée et par inhalation au tétrachloroéthylène pendant la douche ou le bain, cela d'une manière

cohérente avec la méthode de Krishnan et Carrier (2008). Le modèle de Rao et Brown (1993) est fondé sur les concentrations sanguines de tétrachloroéthylène mesurées chez des sujets exposés au produit pendant la douche, et il exprime donc l'exposition tant au tétrachloroéthylène dissous dans l'eau qu'à celui vaporisé dans l'air. À partir des doses externes générées par le modèle PBPK chez l'humain (voir les sections 8.5 et 10), on a estimé la contribution en L-eq de l'exposition par voie cutanée et par inhalation lors de la douche ou du bain en appliquant le modèle PBPK à un scénario correspondant à un bain de 30 minutes. En comparant les doses internes produites par l'exposition par voie cutanée et par inhalation avec les estimations des doses internes quotidiennes associées à l'ingestion, on a déterminé que les contributions des expositions par voie cutanée et par inhalation étaient respectivement de 1,21 et de 3,45 L-eq. Lorsque l'on additionne ces valeurs à la consommation d'eau potable normalisée au Canada de 1,5 L/jour, on trouve que l'exposition quotidienne totale au tétrachloroéthylène présent dans l'eau potable est de 6,2 L-eq (valeur arrondie).

## **6.0 Méthodes d'analyse**

La United States Environmental Protection Agency (U.S. EPA) dispose actuellement de quatre méthodes d'analyse approuvées pour l'analyse du tétrachloroéthylène dans l'eau potable (U.S. EPA, 2002).

La méthode 502.2, révision 2.1, qui fait appel à la chromatographie en phase gazeuse (CPG) capillaire par purge et piégeage avec détecteurs à photoionisation et détecteurs à conductivité électrolytique en série, a une limite de détection de la méthode (LDM) variant de 0,02 à 0,05 µg/L. La méthode 524.2, révision 4.1, qui fait appel à la CPG capillaire par purge et piégeage avec détection par spectrométrie de masse (SM), a une LDM variant de 0,05 à 0,14 µg/L. La version 1.0 de la méthode 524.3 permet de mesurer les COV dans l'eau potable. Cette méthode fait appel à une technique de CPG-SM dont la limite de détection pour le tétrachloroéthylène est de 0,036 µg/L. Elle a les avantages suivants : optimisation des paramètres de purge et de piégeage, possibilité d'utiliser la détection d'ions déterminés (SIM), et utilisation d'agents de préservation solides à base d'acide (U.S. EPA, 2009). La méthode 551.1, révision 1.0, qui fait appel à l'extraction liquide-liquide et à la CPG avec détecteurs à capture d'électrons, a une LDM de 0,002 µg/L ou de 0,008 µg/L, respectivement, selon que l'on utilise de l'éther de méthyle et de tert-butyle (MTBE) ou du pentane comme solvant d'extraction (U.S. EPA, 1995).

À l'heure actuelle, le niveau pratique d'évaluation quantitative (NPEQ) établi par l'U.S. EPA en fonction de la capacité des laboratoires à mesurer la concentration de tétrachloroéthylène avec une précision et une exactitude raisonnables est de 5 µg/L (U.S. EPA, 1991b). Cependant, l'U.S. EPA a récemment procédé à une évaluation des données d'analyse du tétrachloroéthylène à partir d'études d'évaluation de la performance et d'essais interlaboratoires, cela dans le cadre de son deuxième cycle d'examen aux six ans, afin de réévaluer les NPEQ (U.S. EPA, 2009). L'U.S. EPA a indiqué que plus de 90 % des laboratoires d'analyse avaient obtenu la note de passage, ce qui laisse supposer que les NPEQ actuels pourraient être plus bas. Cette analyse comportait plusieurs études avec concentrations connues inférieures au NPEQ actuel. L'application d'un multiplicateur de 10 à la limite supérieure des LDM des trois méthodes d'analyse approuvées (502.2, 524.2 et 551.1) a produit un NPEQ variant de 0,08 à 1,4 µg/L (U.S. EPA, 2009, 2010). L'examen mené par la U.S. EPA indique que le NPEQ pourrait être abaissé à environ 0,5 µg/L (U.S. EPA, 2010).

Trois méthodes normalisées, soit SM 6200B, SM 6200C et SM 6232, peuvent également être employées pour l'analyse du tétrachloroéthylène dans l'eau potable. Les méthodes SM 6200B et SM 6200C font appel à la CPG capillaire par purge et piégeage avec détection par SM ou avec

détecteurs à photoionisation et détecteurs à conductivité électrolytique en série, respectivement. La méthode SM 6200B a une LDM de 0,047 µg/L, alors que celle de la méthode SM 6200C varie de 0,013 à 0,014 µg/L. Les limites de quantification minimales, définies comme étant les plus faibles concentrations pouvant être quantifiées de manière exacte à l'aide de ces méthodes, sont de 0,188 µg/L et de 0,056 µg/L pour les méthodes SM 6200B et SM 6200C, respectivement (APHA et coll., 2005). La méthode SM 6232 fait appel à une extraction liquide-liquide suivie d'une CPG avec détecteurs à capture d'électrons. La LDM n'est pas indiquée pour cette méthode puisqu'elle varie fortement en fonction des caractéristiques du système de CPG employé, du rapport solvant-eau et des interférences produites par le solvant (APHA et coll., 2005).

ASTM International indique que la méthode D5790 permet de doser le tétrachloroéthylène dans l'eau potable. Cette méthode fait appel à la CPG capillaire par purge et piégeage avec détection par SM (ASTM, 1999) et sa LDM est de 0,25 µg/L (NEMI, 1995).

## **7.0 Considérations relatives aux techniques de traitement et aux réseaux de distribution**

### **7.1 Échelle municipale**

Les usines de traitement d'eau potable municipales qui ont recours à des techniques de traitement conventionnelles (coagulation, sédimentation, filtration et chloration) ne parviennent pas, en général, à diminuer de manière efficace (de 0 à 29 %) les concentrations de COV dans l'eau potable (Love et coll., 1983; Robeck et Love, 1983). Une partie des COV peut être éliminée de manière accidentelle par volatilisation à partir de bassins à découvert (Santé et Bien-être social Canada, 1994). L'U.S. EPA (1991b) indique que l'adsorption sur charbon actif granulaire (CAG) et l'aération par tour à garnissage (ATG) sont les meilleures techniques existantes (MTE) pour réduire les concentrations de tétrachloroéthylène dans l'eau potable. Ces techniques de traitement se sont montrées capables de faire passer une concentration de tétrachloroéthylène de 30 à 500 µg/L dans l'eau d'arrivée à une concentration inférieure à 1 µg/L dans l'eau traitée (Love et Eilers, 1982; Chrobak et coll., 1985; Reijnen et coll., 1985; Hand et coll., 1988; AWWA, 1991; Lykins et Clark, 1994; Dyksen et coll., 1995).

Il a également été établi que divers procédés d'oxydation avancée (POA), comme l'ozonation combinée au peroxyde d'hydrogène, constituent des méthodes de traitement efficaces pour éliminer le tétrachloroéthylène (Aieta et coll., 1988; Zeff, 1991; Dyksen et coll., 1992; Topudurti, 1993; Hirvonen et coll., 1996b; Karimi et coll., 1997; Hirvonen et coll., 1998).

Le choix du procédé de traitement approprié pour un approvisionnement en eau particulier dépend de nombreux facteurs, comme les caractéristiques de l'eau brute et les conditions d'utilisation de la méthode de traitement.

#### *7.1.1 Adsorption sur charbon actif*

Le charbon actif est utilisé pour le traitement de l'eau soit sous forme de CAG, soit sous forme de charbon actif en poudre (CAP). La capacité du charbon actif à éliminer les COV par adsorption varie en fonction d'une série de facteurs, comme la compétition d'autres contaminants, le chargement préalable de matières organiques naturelles (MON), la température, les propriétés physicochimiques des COV et le milieu filtrant au charbon (Speth, 1990; AWWA, 1991). L'application de CAP, qui est la méthode convenant le mieux aux systèmes conventionnels de traitement de l'eau de surface, peut diminuer les faibles concentrations occasionnelles de COV, dont le tétrachloroéthylène, lorsqu'elle est effectuée à l'usine de traitement, en permettant un temps de contact suffisant et un mélange adéquat. Dans les usines de traitement conventionnelles, on applique habituellement le CAP à la prise d'eau de l'usine, lors du processus de mélange

rapide et en amont du filtre. Un temps de contact suffisant, qui repose sur les caractéristiques et la concentration du contaminant à adsorber, est requis (Najm et coll., 1991). En général, l'adsorption sur CAP est moins efficace que celle sur CAG pour éliminer les COV, et cela, principalement à cause de son utilisation dans des bassins de coagulation ou de sédimentation où les sites d'adsorption peuvent être bloqués par la floculation; du fait que l'on ne laisse pas s'écouler assez de temps pour que la capacité d'adsorption atteigne son maximum; et du fait que la concentration à l'équilibre dans la phase liquide (force motrice du gradient de concentration) décroît pendant le processus d'adsorption. Une étude à pleine échelle a montré que l'application d'une dose de CAP de 7,1 mg/L était capable de diminuer une concentration de tétrachloroéthylène de 0,7 µg/L dans l'eau brute à 0,3 µg/L (Singley et coll., 1979).

On trouve des concentrations plus importantes de COV dans les eaux souterraines. On utilise couramment l'adsorption sur CAG pour éliminer en continu les COV présents dans les eaux souterraines (Snoeyink, 1990). Le procédé fait appel à un contacteur garni de CAG. Quand l'eau traverse le contacteur, les contaminants se diffusent dans les granules adsorbantes et s'accumulent à leur surface (Crittenden et coll., 2005). L'utilisation de colonnes garnies de charbon permet un meilleur contact entre l'eau et le charbon, accroît l'efficacité d'adsorption et assure un meilleur contrôle du processus que le CAP (Snoeyink, 1990).

L'utilisation de CAG pour éliminer les COV présents dans l'approvisionnement en eau potable nécessite la prise en compte des caractéristiques suivantes dans la conception du processus : le taux de consommation du charbon, le temps de contact en fût vide (TCFV), le prétraitement de l'eau brute, la configuration du contacteur et la méthode de remplacement ou de régénération du CAG. Au fil de l'utilisation et en fonction des divers facteurs indiqués précédemment, les contaminants organiques s'échappent du fût de charbon. Le moment où la concentration de contaminants dans l'eau traitée dépasse l'objectif visé par le traitement définit ce qu'on appelle le passage initial. Dans les systèmes à fûts multiples, les différents fûts peuvent continuer d'être utilisés même après le passage initial, pourvu que la concentration de contaminants dans le mélange d'eau traitée respecte toujours les objectifs visés par le traitement. Une fois épuisé, le CAG est retiré du contacteur et remplacé par du CAG neuf ou régénéré. Pour des raisons pratiques, le CAP n'est pas récupéré et réactivé. Par conséquent, son taux de consommation peut être élevé par rapport à celui du CAG (Chowdhury et coll., 2013). La régénération et (ou) le remplacement des matériaux épuisés constitue une considération économique importante dans l'atteinte des objectifs fixés en matière d'élimination des contaminants.

Parmi les problèmes de fonctionnement courants associés aux contacteurs d'adsorption sur CAG figurent la prolifération biologique et l'augmentation de la numération des bactéries hétérotrophes dans l'eau traitée ainsi que le colmatage et l'encrassement du fût de charbon par des précipités chimiques et bactériens (AWWA, 1991). Les considérations de fonctionnement comprennent la nécessité d'un lavage à contre-courant adéquat, le maintien de l'épaisseur et de la densité du fût après ce lavage et le contrôle du débit. Pour empêcher le fût de se boucher, un prétraitement de l'eau avant son entrée dans le contacteur au CAG est souvent nécessaire (Snoeyink, 1990; Speth, 1990; Crittenden et coll., 2005).

On a pu faire passer une concentration de tétrachloroéthylène dans l'eau d'arrivée se situant entre 30 et 194 µg/L à moins de 1 µg/L dans l'eau potable, cela dans des conditions de fonctionnement raisonnables (Love et Eilers, 1982; Chrobak et coll., 1985; Hand et coll., 1988; U.S. EPA, 1990; AWWA, 1991; Dyksen et coll., 1995). Les données de fonctionnement provenant d'une installation de traitement au CAG à l'échelle municipale indiquent qu'une concentration de tétrachloroéthylène dans l'eau d'arrivée de 30 µg/L a pu être ramenée à une valeur inférieure à 1 µg/L à l'aide d'un seul contacteur, avec un taux de charge hydraulique de

2,56 gallons par minute/pi<sup>2</sup> (6,2 m/h) et un TCFV de 12,7 minutes, ce qui donne un taux de consommation du charbon de 0,0167 kg/m<sup>3</sup> (kilogrammes de CAG par mètre cube d'eau traitée; Hand et coll., 1988). D'autres résultats d'études à pleine échelle ont montré que deux contacteurs au CAG en parallèle, avec un taux de charge hydraulique de 7,1 gallons par minute/ft<sup>2</sup> (17,3 m/h) chacun et un TCFV de 10,5 minutes, pouvaient faire passer une concentration de tétrachloroéthylène de 194 µg/L à moins de 1 µg/L, pour un taux de consommation de charbon de 102 lb de CAG par million de gallons d'eau traitée (0,0122 kg/m<sup>3</sup>; Chrobak et coll., 1985). Une enquête sur les usines de traitement où l'on utilise du CAG pour éliminer le tétrachloroéthylène, menée aux États-Unis, a révélé qu'il était possible de ramener des concentrations dans l'eau d'arrivée se situant entre 5 et 150 µg/L à des valeurs inférieures à 1 µg/L dans diverses conditions de fonctionnement (AWWA, 1991; Dyksen et coll., 1995).

Le procédé de traitement au CAG est surtout utilisé pour les petits systèmes de traitement de l'eau en raison de sa simplicité et de sa facilité d'utilisation (Snoeyink, 1990).

### *7.1.2 Strippage à l'air : aération par tour à garnissage*

Le strippage à l'air est une technique de traitement couramment utilisée pour diminuer la concentration des COV dans l'eau potable (Dyksen et coll., 1984; Cummins et Westrick, 1990; U.S. EPA, 1991a; Dzombak et coll., 1993; Dyksen, 2005; OMS, 2011). Ce procédé consiste à faire entrer en contact l'eau et l'air, ce qui permet aux contaminants volatils de passer de l'eau à l'air sous l'effet du gradient de concentration du contaminant entre les deux phases.

Il existe une variété de configurations en ce qui a trait à l'équipement de strippage à l'air. Toutefois, l'U.S. EPA considère que l'ATG est la meilleure technique puisqu'elle permet d'éliminer 99 % des COV présents dans l'eau potable (U.S. EPA, 1991b). L'ATG est un système optimal d'élimination des COV de l'eau puisqu'elle permet d'atteindre des rapports air-eau plus élevés que les autres systèmes d'aération. Dans la colonne d'ATG, l'eau contaminée s'écoule vers le bas par gravité sur un fût muni d'un garnissage, tandis que l'air est introduit dans la tour sous ce fût, où il circule vers le haut en sens contraire de l'eau. Comme l'ATG provoque le transfert des COV de l'eau à l'air, il peut être nécessaire de traiter les effluents gazeux de la tour à garnissage avant leur rejet dans l'atmosphère afin de réduire la concentration de contaminants (Crittenden et coll., 1988; Adams et Clark, 1991).

Plusieurs facteurs de conception ont une incidence sur le degré d'élimination des COV, à savoir le rapport air-eau, la superficie disponible pour le transfert de masse, le taux de charge hydraulique, la température de l'eau et de l'air ainsi que les propriétés physiques et chimiques du contaminant (AWWA, 1991; Crittenden et coll., 2005; Dyksen et coll. 2005). L'aération par diffusion d'air, l'aération par barbotage multiphasés, et l'aération à plateaux et à plateaux peu profonds sont d'autres technologies d'enlèvement du tétrachloroéthylène de l'eau potable par strippage à l'air utilisées par les petits systèmes (U.S. EPA, 1998).

L'entartrage et l'encrassement de la colonne constituent un problème de fonctionnement courant. Les principales causes de l'encrassement sont les dépôts de carbonate de calcium ou de sulfate de calcium, l'oxydation du fer et la prolifération microbienne. Les principales méthodes de prévention de l'encrassement de la colonne sont la diminution du pH de l'eau d'arrivée, l'utilisation d'agents antitartre et l'élimination du fer avant l'ATG (U.S. EPA, 1984; Dyksen, 2005). La croissance d'algues peut aussi constituer un problème dans les zones de la colonne qui sont exposées à la lumière. Il pourrait également être nécessaire de recourir à un traitement ultérieur comme l'utilisation d'un inhibiteur de la corrosion pour réduire les propriétés corrosives de l'eau associées à l'augmentation de la quantité d'oxygène dissous causée par l'aération. Les conditions ambiantes, comme la température de l'eau, peuvent influencer sur le rendement des tours à garnissage. Bien que les températures sous le point de congélation puissent causer des problèmes

de fonctionnement, le contact entre l'eau et l'air dans le système d'ATG provoquera un changement de température de l'air jusqu'à ce que cette température approche celle de l'eau. La température influe sur la constante de la loi d'Henry et sur le coefficient de transfert de masse du contaminant. Ces paramètres déterminent la taille de l'équipement et l'efficacité d'élimination des COV (Crittenden et coll., 2005).

À l'aide de l'ATG, on a pu faire passer une concentration de tétrachloroéthylène dans l'eau d'arrivée se situant entre 60 et 500 µg/L à une valeur inférieure à 1 µg/L dans l'eau potable, cela dans des conditions de fonctionnement raisonnables (Reijnen et coll., 1985; Hand et coll., 1986, 1988; AWWA, 1991; Dyksen et coll., 1995). Des données sur l'ATG à l'échelle réelle indiquent qu'une concentration de tétrachloroéthylène de 60 µg/L dans une eau d'arrivée ayant un débit de 8,1 ML/jour a pu être ramenée à 0,4 µg/L avec un rapport air-eau de 61, un dispositif de strippage à l'air de 7,5 m de long, un taux de charge hydraulique de 15,5 kg/m<sup>2</sup>/s et une colonne à garnissage de 2,4 m de diamètre (Hand et coll., 1988). Des concentrations dans l'eau d'arrivée atteignant jusqu'à 500 µg/L ont pu être ramenées à moins de 1 µg/L avec un rapport air-eau de 35, un dispositif de strippage de 7,3 m de long, un taux de charge hydraulique de 27,2 gallons par minute/pi<sup>2</sup> et une colonne à garnissage de 2,3 m de diamètre (Dyksen et coll., 1995). Les résultats d'une enquête effectuée dans des usines de traitement d'eau potable ont révélé qu'il était possible de ramener des concentrations de tétrachloroéthylène dans l'eau d'arrivée allant jusqu'à 170 µg/L à des valeurs inférieures à 1 µg/L dans l'eau traitée, et ce, dans diverses conditions de fonctionnement (Reijnen et coll., 1985; AWWA, 1991).

Généralement, l'aération par diffusion d'air a une efficacité d'élimination plus faible et consomme plus d'électricité que les systèmes d'ATG (AWWA, 1991). Elle permet habituellement de réduire de 73 à 95 % les concentrations de tétrachloroéthylène (U.S. EPA, 1984, 1991a). Une étude à l'échelle pilote sur l'aération par diffusion d'air a montré qu'on pouvait faire passer les concentrations de tétrachloroéthylène dans l'eau d'arrivée de 636 µg/L à moins de 1 µg/L, avec un rapport air-eau de 16 et un temps de contact de 10 minutes (Love et Eilers, 1982).

Adams et Clark (1991) ont évalué les coûts associés à des systèmes ayant une capacité de traitement de 1 à 100 ML/jour. Ces évaluations indiquent que, dans la plupart des cas, il est plus économique d'utiliser l'ATG que le CAG pour réduire les concentrations de tétrachloroéthylène dans l'eau potable, même si les effluents gazeux des tours à garnissage doivent être traités sur CAG en phase vapeur.

### *7.1.3 Combinaison de l'aération par tour à garnissage et du charbon actif en grains*

La combinaison de l'ATG avec l'adsorption sur CAG en phase liquide est susceptible d'être efficace pour produire une eau à faible teneur en COV. Dans une usine de traitement à l'échelle municipale combinant ces procédés, on employait le strippage à l'air pour enlever le gros des COV présents dans l'eau, et l'adsorption sur charbon actif servait, dans une deuxième étape, à réduire davantage les concentrations résiduelles de COV (McKinnon et Dyksen, 1984; Stenzel et Sen Gupta, 1985). De plus, l'utilisation d'un procédé de strippage à l'air avant l'adsorption sur CAG en phase liquide peut prolonger la durée de vie des fûts de charbon. Il a été démontré que l'utilisation d'une tour à garnissage combinée avec un adsorbant au CAG permettait de ramener une concentration de tétrachloroéthylène dans l'eau d'arrivée de 100 µg/L à une valeur inférieure à 1 µg/L, avec un rapport air-eau de 90 et un garnissage d'une hauteur de 3,0 m (AWWA, 1991). Aucun renseignement n'a été fourni sur les conditions de fonctionnement de l'adsorbant au CAG dans cette étude.

#### *7.1.4 Ozonation*

On considère en général que la cinétique de la réaction d'ozonation n'est pas propice au traitement du tétrachloroéthylène dans l'eau potable à cause de la lenteur de la réaction et de la nécessité d'atteindre de faibles concentrations dans l'eau traitée (Dyksen et coll., 1992; Hirvonen et coll., 1996b). Cependant, des études à l'échelle pilote ont révélé que l'on pouvait réduire les concentrations de tétrachloroéthylène de 60 à 75 % en utilisant des doses d'ozone entre 6 et 9 mg/L (Fronk, 1987; Zeff, 1991).

#### *7.1.5 Procédés d'oxydation avancée*

Les POA font référence à l'utilisation de combinaisons adéquates de lumière ultraviolette (UV), d'oxydants chimiques et de catalyseurs (ozone-peroxyde d'hydrogène, ozone-UV, UV-peroxyde d'hydrogène, UV-dioxyde de titane, ozone-UV-dioxyde de titane, oxydation par ozone à pH élevé) pour générer des radicaux hautement réactifs, comme les radicaux hydroxyles, qui sont de puissants oxydants réagissant rapidement et de façon non sélective avec les contaminants organiques.

Les propriétés physicochimiques de la matrice d'eau ont une profonde incidence sur les POA. Les paramètres de la qualité de l'eau susceptibles d'avoir un effet sur l'efficacité des POA comprennent l'alcalinité de l'eau, le pH, les MON, les ions métalliques réduits (fer et manganèse) ainsi que la turbidité. Le principal avantage des POA est leur capacité à convertir entièrement les composés organiques en dioxyde de carbone et en acides minéraux (Crittenden et coll., 2005), alors que les procédés d'adsorption et les techniques de strippage à l'air transfèrent simplement les contaminants d'une phase à une autre et peuvent nécessiter un traitement subséquent (Glaze et Kang, 1988; Topudurti, 1993; Crittenden et coll., 2005). Des études à l'échelle pilote indiquent que l'ozonation couplée au peroxyde d'hydrogène est capable de ramener une concentration de tétrachloroéthylène dans l'eau d'arrivée de 18,6 µg/L à une concentration de 1 µg/L dans l'eau traitée, cela avec une dose d'ozone de 6,0 mg/L, un rapport peroxyde d'hydrogène-ozone de 0,5 et un temps de contact de 3 minutes (Dyksen et coll., 1992). D'autres données sur l'application à l'échelle réelle ont montré que l'ozonation couplée au peroxyde d'hydrogène permettait de faire passer une concentration de tétrachloroéthylène dans l'eau d'arrivée de 10 µg/L à une valeur inférieure à 1 µg/L, cela avec une dose d'ozone de 4,7 mg/L et un rapport peroxyde d'hydrogène-ozone de 0,57 (Karimi et coll., 1997). Les résultats des deux études laissent supposer que la dose d'ozone semble avoir une incidence plus importante sur l'élimination du tétrachloroéthylène que le temps de contact de la réaction. De manière similaire, les données provenant d'essais à l'échelle réelle ont révélé qu'un procédé d'oxydation combinant les UV, le peroxyde d'hydrogène et l'ozone permettait de ramener une concentration de tétrachloroéthylène dans l'eau d'arrivée de 7 µg/L à une valeur inférieure à 1 µg/L (Zeff, 1991).

On a évalué l'efficacité des POA à l'échelle réelle faisant appel au rayonnement UV et au peroxyde d'hydrogène pour réduire par oxydation les concentrations de tétrachloroéthylène. En se servant de lampes UV à pression moyenne et de doses de peroxyde d'hydrogène de 15 à 70 mg/L, on a fait passer une concentration de tétrachloroéthylène dans l'eau d'arrivée se situant entre 70 et 150 µg/L à une valeur inférieure à 1 µg/L dans l'eau traitée (Topudurti, 1993). Les résultats obtenus à l'échelle réelle publiés par Hirvonen et coll. (1998) montrent qu'avec des lampes au mercure à basse pression et des doses de peroxyde d'hydrogène se situant entre 83 et 138 mg/L, on pouvait ramener des concentrations de tétrachloroéthylène dans l'eau d'arrivée de l'ordre de 76 à 139 µg/L à une concentration dans l'eau traitée inférieure à 0,5 µg/L.

Certaines questions opérationnelles devraient être prises en compte lorsque l'on emploie chacun des POA décrits précédemment, dont les principales sont, dans le cas du rayonnement UV, le remplacement des lampes UV, l'élimination régulière des particules en

suspension qui recouvrent les tubes de quartz abritant les lampes UV ainsi que le maintien d'un faible degré de coloration et de turbidité de l'eau. Dans le cas d'un procédé UV-peroxyde d'hydrogène, il faut que la dose initiale de peroxyde d'hydrogène soit élevée pour permettre une utilisation efficace du rayonnement UV afin de produire des radicaux hydroxyles, ce qui génère une forte concentration de peroxyde d'hydrogène dans l'eau traitée. Parmi les autres paramètres à surveiller quand on a recours aux procédés ozone-peroxyde d'hydrogène et UV-ozone figure le strippage des COV sortant du contacteur d'ozone.

Il faudrait tenir compte de la formation de sous-produits de l'oxydation ou de l'oxydation avancée du tétrachloroéthylène ou d'autres composés inorganiques ou organiques présents dans l'approvisionnement d'eau lorsque l'on emploie ces procédés. Les POA génèrent des radicaux peroxydes organiques réactifs qui subissent des réactions en chaîne et produisent une série de sous-produits oxygénés. Parmi les sous-produits habituellement formés par les POA, on compte des aldéhydes, des cétones et des composés carboxyliques. La présence de sous-produits peut nécessiter un traitement après l'application des POA ou une optimisation des procédés afin de limiter le plus possible la formation de sous-produits.

On a observé la formation de faibles concentrations d'acide trichloroacétique (TCA) (0,1 µg/L) et d'acide dichloroacétique (DCA) (1 à 6 µg/L) dans l'eau traitée suite à l'oxydation du tétrachloroéthylène par UV-peroxyde d'hydrogène (Hirvonen et coll., 1996a, 1998). Cependant, les concentrations signalées de ces composés étaient inférieures aux directives de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) pour la qualité de l'eau de boisson, soit 200 µg/L pour le TCA et 50 µg/L pour le DCA (OMS, 2011). La recommandation de Santé Canada pour le total des acides haloacétiques dans l'eau potable est de 80 µg/L.

Dans d'autres études, on a constaté qu'à l'exception du carbone organique assimilable (COA) et du bromate, l'oxydation à l'ozone et au peroxyde d'hydrogène n'avait généré aucun sous-produit. La concentration moyenne d'un COA dans l'eau souterraine est passée de 53,5 µg/L à environ 239 µg/L dans l'eau traitée. Une concentration de bromure de 0,21 mg/L dans l'eau d'arrivée a produit une concentration de bromate de 0,029 à 0,11 mg/L dans l'eau traitée (Karimi et coll., 1997). On a déterminé que la formation de bromate dépendait de la dose d'ozone appliquée.

#### *7.1.6 Osmose inverse*

L'osmose inverse a donné certains résultats prometteurs pour ce qui est de l'élimination du tétrachloroéthylène de l'eau potable (U.S. EPA, 1991a). Des études en laboratoire ont montré que l'on pouvait réduire dans une proportion allant jusqu'à 92 % des concentrations de tétrachloroéthylène dans l'eau d'arrivée se situant entre 6 et 153 µg/L, cela à l'aide de membranes composites à film mince (Lykins et coll., 1988). On a constaté que la capacité de l'osmose inverse à éliminer les substances chimiques organiques de synthèse dépendait de diverses composantes du système, dont le type de membrane, le flux, la récupération, la solubilité, la charge et la masse moléculaire des substances chimiques organiques de synthèse (Taylor et coll., 2000).

#### *7.1.7 Nouvelles techniques et autres techniques de traitement*

De nouvelles techniques de traitement du tétrachloroéthylène dans l'eau potable sont en cours d'élaboration, mais, pour la plupart, elles demeurent encore au stade expérimental, ou leur efficacité à l'échelle réelle n'a pas encore fait l'objet de publications. Parmi ces nouvelles techniques figurent les suivantes :

#### Adsorption sur couches de charbon à flux ascendant

- On a connu un certain succès pour ce qui est de la diminution des concentrations de tétrachloroéthylène dans l'eau potable grâce à d'autres configurations du contacteur au CAG permettant de limiter la consommation de charbon. Des essais à l'échelle pilote menés avec un absorbeur sur couches de charbon à flux ascendant ont montré que celui-ci était capable de ramener une concentration de tétrachloroéthylène de 13 µg/L à une valeur inférieure à 5 µg/L dans l'eau traitée, cela avec un TCFV de 6 minutes et un taux de consommation de charbon de 0,010 kg/m<sup>3</sup> (Munz et coll., 1990).

#### Techniques à membranes

- *Stripping à l'air sur membrane* : Le stripping à l'air des COV au moyen de membranes microporeuses à fibres creuses en polypropylène est une technique de rechange à l'ATG (Semmens et coll., 1989; Castro et Zander, 1995). Des études à l'échelle pilote ont révélé des réductions des concentrations de tétrachloroéthylène allant jusqu'à 80 % ainsi que des coefficients de transfert de masse supérieurs à ceux enregistrés avec des tours de stripping à l'air classiques (Zander et coll., 1989).
- *Nanofiltration* : Des études en laboratoire sur l'efficacité de membranes de nanofiltration possédant différentes caractéristiques ont révélé qu'en moyenne 93 % du tétrachloroéthylène était éliminé lorsque la concentration dans une eau d'arrivée synthétique était de 400 µg/L (Ducom et Cabassud, 1999).
- *Pervaporation* : On a envisagé la pervaporation comme nouvelle technique faisant appel à une membrane polymérique pour éliminer les contaminants organiques de l'eau. La pervaporation requiert l'emploi de membranes denses et sélectives, et la séparation est fondée sur la solubilité et la diffusivité relatives de chaque composant de la membrane (Khayet et Matsuura, 2004). Un côté de la membrane est en contact avec l'eau contaminée, tandis que l'autre côté est soumis au vide. Le procédé comprend la sorption du contaminant sur la membrane, sa perméation à travers la membrane et son évaporation en phase vapeur. Cependant, on n'a trouvé aucune donnée se rapportant précisément à l'élimination du tétrachloroéthylène de l'eau (Lipski et Cote, 1990; Uragami et coll., 2001).
- *Distillation membranaire sous vide* : Le procédé de distillation membranaire sous vide fait appel à des membranes poreuses hydrophobes qui ne servent que de support à l'interface vapeur-liquide (Khayet et Matsuura, 2004). Le liquide qui s'écoule se vaporise avant d'atteindre la membrane; la vapeur diffuse à travers les pores de la membrane et se condense ensuite à l'extérieur de celle-ci. Le transfert de masse à travers la membrane est amélioré grâce à l'application d'un vide du côté du perméat (Couffin et coll., 1998). Couffin et coll. (1998) indiquent que le procédé de distillation membranaire sous vide semble être une technique de traitement prometteuse pour l'élimination de faibles concentrations de tétrachloroéthylène de l'eau.

#### Autres POA

- Un système d'oxydation photocatalytique à l'échelle pilote a permis de faire passer une concentration de tétrachloroéthylène dans l'eau d'arrivée de 125 µg/L à 5 µg/L dans l'eau traitée. Ce système utilise un rayonnement UV et un semi-conducteur de dioxyde de titane, combinés à un ajout de 70 mg/L de peroxyde d'hydrogène et de 0,4 mg/L d'ozone (Topudurti et coll., 1998).
- La réaction d'oxydation de Fenton, qui fait appel à de puissants radicaux oxydants (OH·) produits par la réaction du peroxyde d'hydrogène avec le sulfate de fer, est également un

procédé efficace pour dégrader le tétrachloroéthylène dans l'eau. Des expériences en laboratoire ont montré qu'il permettait de dégrader 95 % du tétrachloroéthylène présent en concentration initiale élevée de 162 mg/L. Il faut tenir compte de la formation de sous-produits comme le TCA lors de l'utilisation de POA comme l'oxydation de Fenton (Yoshida et coll., 2000).

- Il a été démontré que l'utilisation d'un faisceau d'électrons à haute énergie était un procédé efficace pour détruire le tétrachloroéthylène présent en solution aqueuse, et ce, à grande échelle. Une dose d'énergie de 299 à 776 krad a été nécessaire pour l'élimination de 99 % de la concentration de tétrachloroéthylène dans une solution aqueuse de pH 7 (concentration initiale entre 0,1 et 4,5 mg/L) (Cooper et coll., 1993).

#### *7.1.8 Réseau de distribution*

Un revêtement de vinyltoluène employé dans les années 1960 et 1970 pour limiter la corrosion des tuyaux en amiante-ciment (surtout en Nouvelle-Angleterre) était une source de tétrachloroéthylène dans l'eau potable. Cependant, l'utilisation de ce type de revêtement a été abandonnée lorsque l'on a découvert le relargage de tétrachloroéthylène dans l'eau potable (Larson et coll., 1983). On ajoutait du tétrachloroéthylène pour diluer la résine utilisée pour recouvrir l'intérieur des tuyaux avant de la pulvériser. Le relargage du tétrachloroéthylène a été observé lorsque l'on n'avait pas laissé la résine sécher (durcir) assez longtemps après son application. Les plus fortes concentrations de tétrachloroéthylène (jusqu'à 3 500 µg/L) ont été dans la plupart des cas mesurées dans des culs-de-sac ou dans des zones à faible débit du réseau de distribution. Les mesures correctives mises en œuvre pour diminuer les concentrations de tétrachloroéthylène comprenaient le retrait ou le remplacement des tuyaux possédant le revêtement de vinyltoluène, le rinçage des réseaux de distribution et l'installation de purges. De plus, on a constaté que les concentrations dans l'eau diminuaient à mesure que les tuyaux vieillissaient (Larson et coll., 1983).

On trouve dans la littérature scientifique des rapports d'incidents de contamination de l'eau potable liée à la perméation de substances chimiques organiques dans le sol à travers des tuyaux d'eau et de la tuyauterie (Glaza et Park, 1992; Bromhead, 1997; Goodfellow et coll., 2002; Ong et coll. 2008).

Les tuyaux et tuyauterie de plastique sont durables et résistent bien aux substances chimiques, comme le chlore, utilisées dans le traitement de l'eau potable. Cependant, ces tuyaux et tuyauterie de plastique peuvent entrer en contact avec des sols contaminés par des fuites de réservoirs souterrains, des déversements de produits chimiques, ou la disposition inappropriée de produits chimiques. Ces contaminants peuvent affecter la longévité et l'intégrité structurelle des tuyaux de plastique et des joints d'étanchéité en élastofibre, et affecter la qualité de l'eau dans le réseau de distribution.

Un sondage portant sur les incidents de perméation affectant des tuyaux de plastique et des joints d'étanchéité en élastofibre a été effectué en 2004 auprès des services publics pour obtenir leur perspective sur ces incidents. Des 151 services publics au Canada et aux États-Unis qui ont répondu à ce sondage, 70 % ont indiqué l'utilisation de tuyaux de plastiques. Des tuyaux chlorure de polyvinyle (PVC) et de polyéthylène (PE) composaient 18 % et 0.18 %, respectivement des conduites principales. Le sondage a également révélé que 16 % des conduites principales étaient faites de fonte ductile. De manière générale, les incidents de perméation associés à des tuyaux de distribution de l'eau potable sont rarement rapportés. Le sondage faisait état de 6 incidents de perméation liés à des conduites principales; trois de ceux-ci étaient associés à de l'essence, un à un solvant chloré et 2 à des produits chimiques inconnus. Les tuyaux impliqués étaient faits en PVC (4), en amiante-ciment (1) et en fonte (1). Un des cas impliquait un tuyau de fonte avec des

joint en plomb exposé à des solvants chlorés. Des concentrations de tétrachloroéthylène de ont été décelées dans le sol et l'eau souterraine (1560 mg/kg et 0,44 mg/L, respectivement), mais pas dans l'eau potable. Des tuyaux de branchement en plastique étaient utilisés par 49 % des services publics, ce qui comprenait 5 % de PVC et 6 % de polyéthylène. Le sondage rapportait également que des 44 incidents de perméation associés à des tuyaux de branchement, deux impliquaient des solvants chlorés et des tuyaux en fonte ductile avec des joints d'étanchéité en caoutchouc de styrène-butadiène. Dans le cas d'un incident de perméation impliquant du tétrachloroéthylène et des tuyaux en fonte ductile avec des joints d'étanchéité en caoutchouc de styrène-butadiène, les concentrations de tétrachloroéthylène étaient de 0,04 à 3,6 mg/kg dans le sol contaminé, de 0,9 à 15,4 mg/L dans l'eau souterraine et de non détectable à 6,6 µg/L dans l'eau potable (Ong et coll., 2008).

Bromhead (1997) a rapport des incidents de perméation de tétrachloroéthylène avec des tuyaux de branchement en polyéthylène à des endroits contaminés de Rotterdam, aux Pays-Bas. Des 143 échantillons d'eau, 98 % contenaient des concentrations de tétrachloroéthylène entre <0,05 et 10 µg/L, alors que 2 % des échantillons contenaient des concentrations au-delà de 10 µg/L, Jusqu'à un maximum of 14,4 µg/L après 8 heures de stagnation.

## **7.2 Échelle résidentielle**

En général, il n'est pas recommandé d'utiliser des dispositifs de traitement de l'eau potable déjà traitée par les municipalités. Lorsqu'un particulier tire son eau potable d'un puits privé, il peut être indiqué d'employer un dispositif résidentiel de traitement de l'eau potable pour y réduire les concentrations de tétrachloroéthylène.

Un certain nombre de dispositifs de traitement résidentiels offerts par divers fabricants peuvent abaisser la concentration de tétrachloroéthylène dans l'eau potable en deçà de 5 µg/L. Des systèmes de filtration peuvent s'installer au robinet (point d'utilisation) ou au point d'arrivée de l'eau dans la résidence (point d'entrée). Du point de vue santé, les systèmes installés au point d'entrée sont préférables pour les COV tels que le tétrachloroéthylène parce qu'ils traitent l'eau utilisée tant pour le bain et la lessive que pour la cuisine et la consommation. Il existe des dispositifs certifiés de traitement au point d'utilisation capables de réduire les concentrations de COV tels que le tétrachloroéthylène. Lorsqu'il est impossible de se procurer de tels dispositifs, des systèmes peuvent être conçus et construits au moyen de matériaux certifiés. Il faut faire analyser régulièrement par un laboratoire accrédité l'eau à son entrée et à sa sortie du dispositif de traitement pour vérifier l'efficacité du dispositif. Les dispositifs peuvent devenir moins efficaces avec l'usage et le temps et doivent donc être entretenus ou remplacés. Les consommateurs devraient suivre les instructions du fabricant en ce qui concerne la durée de vie prévue des composants de leur dispositif de traitement.

Santé Canada ne recommande pas de marques particulières de dispositifs de traitement de l'eau potable, mais conseille vivement aux consommateurs de n'utiliser que les dispositifs certifiés par un organisme de certification accrédité comme étant conformes aux normes appropriées de NSF International (NSF)/American National Standards Institute (ANSI). Ces normes visent à protéger la qualité de l'eau potable en aidant à garantir l'innocuité des matériaux et l'efficacité des produits qui entrent en contact avec l'eau potable. Les organismes de certification garantissent qu'un produit est conforme aux normes applicables et doivent être accrédités par le Conseil canadien des normes (CCN). Au Canada, le CCN a accrédité les organismes suivants, qu'il autorise ainsi à certifier les dispositifs de traitement et autres produits liés à l'eau potable qui respectent les normes NSF/ANSI (CCN, 2015) :

- CSA Group ([www.csagroup.org](http://www.csagroup.org) – disponible en anglais seulement);
- NSF International ([www.nsf.org](http://www.nsf.org) – disponible en anglais seulement);

- Water Quality Association ([www.wqa.org](http://www.wqa.org) – disponible en anglais seulement);
- UL LLC ([www.ul.com](http://www.ul.com) – disponible en anglais seulement);
- Bureau de normalisation du Québec ([www.bnq.qc.ca](http://www.bnq.qc.ca)); et
- International Association of Plumbing and Mechanical Officials ([www.iapmo.org](http://www.iapmo.org) – disponible en anglais seulement).

Une liste à jour des organismes de certification accrédités peut être obtenue auprès du CCN (2015).

Les dispositifs de traitement utilisés pour éliminer le tétrachloroéthylène de l'eau non traitée (comme celle des puits privés) peuvent être certifiés pour l'élimination du tétrachloroéthylène ou de divers COV, dont le tétrachloroéthylène.

Les dispositifs certifiés pour éliminer le tétrachloroéthylène ou des COV selon la norme NSF/ANSI 53 reposent en général sur des techniques d'adsorption sur charbon actif. Pour qu'un dispositif de traitement de l'eau potable soit certifié conforme à la norme NSF/ANSI 53 (*Drinking Water Treatment Units – Health Effects*) pour la réduction des concentrations de tétrachloroéthylène, il doit pouvoir réduire une concentration moyenne de 0,015 mg/L dans l'eau d'arrivée à une valeur inférieure ou égale à 0,005 mg/L dans l'eau traitée. Pour qu'un dispositif de traitement de l'eau potable soit certifié conforme à la norme NSF/ANSI 53 pour la réduction des concentrations de produits chimiques organiques, il doit être capable de réduire de plus de 99 % une concentration de tétrachloroéthylène de 0,081 mg/L (concentration de provocation) dans l'eau d'arrivée à une valeur finale inférieure à 0,001 mg/L dans l'eau traitée (NSF/ANSI, 2011).

Les systèmes d'osmose inverse certifiés conformes à la norme NSF/ANSI 58 (osmose inverse) peuvent aussi être certifiés pour réduire les concentrations de tétrachloroéthylène de manière à atteindre une concentration finale inférieure à 0,001 mg/L (NSF/ANSI, 2012). Ces systèmes devraient être installés au point d'utilisation seulement puisque l'eau qu'ils traitent peut être corrosive pour les composants de la plomberie interne.

## **8.0 Cinétique et métabolisme**

### **8.1 Absorption**

On n'a pas mesuré de manière expérimentale l'absorption du tétrachloroéthylène par ingestion chez l'humain; cependant, dans un cas d'empoisonnement chez un garçon de six ans ayant ingéré du tétrachloroéthylène (Koppel et coll., 1985), on a mesuré du tétrachloroéthylène dans le sang de la victime, ce qui indique que le tétrachloroéthylène est absorbé après exposition par voie orale.

L'absorption initiale du tétrachloroéthylène par inhalation est rapide chez l'humain, mais diminue à mesure que le sang et les tissus corporels deviennent saturés (Fernandez et coll., 1976; Monster, 1979). Chez 6 volontaires de sexe masculin exposés par inhalation à des concentrations de tétrachloroéthylène de 72 et 144 ppm, l'absorption était supérieure à 90 % au début de l'exposition avant de chuter à environ 50 % au bout de 8 heures (Monster, 1979). L'équilibre des concentrations de tétrachloroéthylène dans le sang a été atteint au bout de 50 à 100 minutes chez 5 sujets exposés par inhalation à une concentration de 100 ppm, et la rétention se situait entre 78 et 89 % (Benoit et coll., 1985). Dans une autre étude, on a constaté que les concentrations maximales de tétrachloroéthylène dans le sang veineux étaient atteintes à la fin d'une période d'exposition par inhalation de 6 heures à une concentration de 1 ppm, pour diminuer par la suite (Chiu et coll., 2007). L'absorption du tétrachloroéthylène par inhalation est également importante chez les animaux de laboratoire (Schumann et coll., 1980; Dallas et coll., 1994).

L'absorption du tétrachloroéthylène par voie cutanée est moins importante que par ingestion et par inhalation. L'absorption percutanée du tétrachloroéthylène peut se produire chez

l'humain lorsque la peau est exposée au produit sous forme liquide (Stewart et Dodd, 1964; Aitio et coll., 1984; Kezic et coll., 2001), mais l'absorption cutanée du tétrachloroéthylène sous forme de vapeur est négligeable par rapport à son absorption par inhalation (Riihimaki et Pfaffli, 1978). Selon Stewart et Dodd (1964), l'absorption cutanée du tétrachloroéthylène est peu susceptible de constituer un danger dans les conditions de travail normales. On a mesuré l'absorption cutanée du tétrachloroéthylène sous forme liquide chez la souris (Tsuruta, 1975), le rat (Tsuruta, 1977) et le cobaye (Bogen et coll., 1992), et sous forme de vapeur chez la souris (Tsuruta, 1989). Chez des rats exposés par voie cutanée à une concentration de tétrachloroéthylène sous forme de vapeur de 12 500 ppm, on a enregistré une absorption par voie cutanée de 3,5 % (McDougal et coll., 1990).

## **8.2 Distribution**

Bien que la distribution de tétrachloroéthylène chez l'humain après une exposition par voie orale n'ait été mesurée dans aucune étude, elle ne devrait pas varier en fonction de la voie d'exposition comme on l'a constaté chez le rat (Pegg et coll., 1979).

On a constaté que seule une faible fraction (~ 1 à 4 %) du tétrachloroéthylène inhalé ou ingéré subsistait dans la carcasse des rats (Pegg et coll., 1979; Frantz et Watanabe, 1983). La majeure partie du tétrachloroéthylène stocké se trouve dans les tissus adipeux, ce qui traduit le caractère lipophile du tétrachloroéthylène. C'est dans les tissus à forte teneur en lipides que l'on mesure les concentrations de tétrachloroéthylène les plus élevées chez les humains (Lukaszewski, 1979; Levine et coll., 1981; Garnier et coll., 1996) et les animaux de laboratoire (Savolainen et coll., 1977; Pegg et coll., 1979). Par exemple, l'analyse de tissus de sujets humains ayant subi une exposition mortelle au tétrachloroéthylène par inhalation a montré que les plus fortes concentrations de tétrachloroéthylène se trouvaient dans le foie, le cerveau et les reins, et les plus faibles dans les poumons (Lukaszewski, 1979; Levine et coll., 1981; Garnier et coll., 1996), ce qui concorde avec les propriétés lipophiles du tétrachloroéthylène. De même, les concentrations les plus élevées de tétrachloroéthylène chez des rats exposés ont été mesurées dans la graisse, les reins et le foie, et les plus faibles dans les poumons, le cœur et les surrénales (Savolainen et coll., 1977; Pegg et coll., 1979). On a observé certaines différences quant au stockage dans le cerveau : une étude ne l'y a pas détecté (Pegg et coll., 1979), alors qu'une autre l'y a détecté (Savolainen et coll., 1977), avec des concentrations plus fortes dans le cerveau que dans le cervelet.

Le tétrachloroéthylène est également distribué dans les tissus revêtant une importance pour les humains et les animaux en développement. On a exposé des rates gravides à du tétrachloroéthylène, et on a ensuite détecté le composé dans le sang fœtal et le liquide amniotique (Ghantous et coll., 1986; Szakmáry et coll., 1997). On a également mesuré du tétrachloroéthylène dans le lait maternel chez les humains (Bagnell et Ellenberger, 1977; Schreiber et coll., 2002) et les animaux de laboratoire (Byczkowski et Fisher, 1994), avec une proportion vraisemblablement plus importante dans le lait maternel chez les animaux que chez les humains en raison des différences qui existent quant à la teneur en lipides du lait (Byczkowski et Fisher, 1994).

## **8.3 Métabolisme**

Anders et coll. (1988), Lash et Parker (2001) et l'U.S. EPA (2012c) ont effectué un examen approfondi du métabolisme du tétrachloroéthylène chez les animaux de laboratoire et les humains.

La majeure partie du tétrachloroéthylène inhalé n'est pas métabolisée chez l'humain et est excrétée intacte (Monster, 1979; Benoit et coll., 1985; Chiu et coll., 2007). En ce qui concerne la faible fraction du composé qui est métabolisée, il existe principalement deux voies métaboliques. Chez les humains comme chez les animaux de laboratoire, le tétrachloroéthylène est surtout

métabolisé par oxydation, et le métabolisme par réduction ne prend le relais que lorsque les enzymes associées au métabolisme oxydatif deviennent saturées (Lash et Parker, 2001).

Le métabolisme oxydatif est régi par les enzymes du cytochrome P450 (CYP), l'enzyme CYP2E1 constituant le principal isoforme en jeu dans le métabolisme du tétrachloroéthylène (Lash et Parker, 2001). Le métabolisme oxydatif a principalement lieu dans le foie, les autres organes métabolisant de plus faibles quantités du produit. Bien qu'il soit important chez le rat (Cummins et coll., 1999), le rôle du métabolisme rénal n'est pas aussi clair chez l'humain, puisque les reins humains expriment des isoformes CYP, mais pas CYP2E1 (Cummins et coll., 2000). Les principaux produits finaux du métabolisme oxydatif sont le TCA, le monoxyde de carbone, le dioxyde de carbone et – surtout chez le rat – l'acide oxalique. La réaction du tétrachloroéthylène avec l'enzyme CYP2E1 génère d'abord un intermédiaire tétrachloroéthylène-oxyde de fer, puis de l'oxyde de 1,1,2,2-tétrachloroéthylène (époxyde dont on suppose l'existence), de l'acide oxalique et du chlorure de trichloroacétyle. On pense que l'époxyde produit du chlorure de trichloroacétyle, du chlorure d'oxalyle (qui peut être subséquent métabolisé en monoxyde de carbone et en dioxyde de carbone) et de l'hydrate de chloral, et la réaction de l'époxyde avec l'époxyde hydratase forme de l'acide oxalique. Le principal métabolite, le TCA, est produit à partir du chlorure de trichloroacétyle. Des résultats contradictoires montrent que le DCA, principal métabolite issu de la voie métabolique faisant intervenir la glutathion *S*-transférase (GST), pourrait être généré à partir du TCA par conversion dans la microflore intestinale; cependant, on pense que la principale source du DCA est la voie métabolique faisant intervenir la GST (U.S. EPA, 2012c).

La seconde voie métabolique, celle de la GST, devient prédominante lorsque les concentrations de tétrachloroéthylène sont suffisamment élevées pour saturer le CYP2E1; cependant, il peut être actif avant saturation de la voie oxydative (Chiu et Ginsberg, 2011). Chez l'humain, la saturation du métabolisme oxydatif est atteinte après une exposition par inhalation à des concentrations supérieures ou égales à 100 ppm puisque l'on a constaté que l'excrétion de métabolites devenait constante à des concentrations supérieures chez des travailleurs en milieu industriel et dans des établissements de nettoyage à sec (Ikeda, 1977; Ohtsuki et coll., 1983; Seiji et coll., 1989). Cependant, des incertitudes demeurent quant à l'importance du métabolisme par la GST chez l'humain (Chiu et Ginsberg, 2011). Même si la voie faisant appel à la GST transforme moins de tétrachloroéthylène lorsque les niveaux d'exposition sont faibles, on la considère tout de même importante puisqu'elle génère plusieurs métabolites réactifs.

La biotransformation et la transformation peuvent se poursuivre après la conjugaison avec le glutathion; la GST permet la production de composés hydrosolubles qui peuvent être excrétés (U.S. EPA, 2012c). La conjugaison commence surtout dans le foie, où la GST convertit le tétrachloroéthylène en *S*-(1,2,2-trichlorovinyl)glutathion (TCVG), et les premiers produits du métabolisme – dont le TCVG et le produit qu'il génère par l'intermédiaire des catalyseurs que constituent la gamma-glutamyltransférase et les dipeptidases, c'est-à-dire la *S*-(1,2,2-trichlorovinyl)cystéine (TCVC) – sont acheminés vers les reins; cependant, le métabolisme a également lieu dans les reins, quoiqu'à un degré moindre (Lash et coll., 1998; U.S. EPA, 2012c). La *N*-acétyltransférase peut catalyser la conversion de la TCVC en un produit d'excrétion, la *N*-acétyl-*S*-(1,2,2-trichlorovinyl)-*L*-cystéine (NACTCVC), mais d'autres enzymes peuvent générer les métabolites réactifs que constituent le sulfoxyde de TCVC (par l'intermédiaire de la flavine monooxygénase-3 et des CYP) et le 1,2,2-trichlorovinylthiol, ce dernier étant instable (par l'intermédiaire des  $\beta$ -lyases). Le DCA, qui est le principal produit final de la voie métabolique faisant intervenir la GST, peut être généré à partir du 1,2,2-trichlorovinylthiol (U.S. EPA, 2012c).

La variabilité du métabolisme du tétrachloroéthylène a été étudiée au sein des populations humaines. Une certaine variabilité peut être associée à l'ethnicité, comme le montrent des études ayant révélé des concentrations urinaires plus faibles de TCA et une exhalation plus importante du tétrachloroéthylène chez les travailleurs chinois que chez les travailleurs japonais (Seiji et coll., 1989); la comparaison des Asiatiques et des Blancs donne le même résultat (Jang et Droz, 1997). Certains avancent que des variations dans les voies métaboliques oxydative et réductive, attribuables à des polymorphismes génétiques dans les populations, pourraient être à l'origine des différences enregistrées dans le métabolisme du tétrachloroéthylène selon les personnes et les groupes ethniques (Lash et coll., 2007; U.S. EPA, 2012c).

Même si la conversion du tétrachloroéthylène en TCA est la principale voie métabolique chez l'humain, le rat et la souris, on a relevé des différences dans le métabolisme du tétrachloroéthylène selon les espèces. La souris métabolise le tétrachloroéthylène de manière plus efficace que le rat, et le rat de manière plus efficace que l'humain (Schumann et coll., 1980; Völkel et coll., 1998; Lash et Parker, 2001). En outre, bien que la saturation du métabolisme oxydatif soit atteinte à des concentrations similaires chez le rat et l'humain, ce phénomène ne se produit pas chez la souris, comme le montre l'augmentation continue des concentrations de TCA dans le sang pour des expositions par inhalation allant jusqu'à 400 ppm (Odum et coll., 1988).

#### **8.4 Excrétion**

Chez les humains et les animaux de laboratoire, de nombreuses études quantitatives ont montré que la majeure partie du tétrachloroéthylène est éliminé sans être métabolisé dans l'air expiré, quelle que soit la voie d'exposition (Yllner, 1961; Daniel, 1963; Fernandez et coll., 1976; Monster, 1979; Pegg et coll., 1979).

La courbe illustrant l'élimination du tétrachloroéthylène chez l'humain révèle l'existence de plusieurs phases, une phase d'élimination rapide étant suivie de phases d'élimination plus lentes (Fernandez et coll., 1976; Monster, 1979). La phase d'élimination rapide correspond probablement à l'élimination du tétrachloroéthylène dans le sang tout de suite après une exposition, tandis que la phase lente traduit l'élimination à partir des tissus adipeux (Monster, 1979). L'estimation par modélisation de l'excrétion pulmonaire a montré un déroulement en trois phases : une élimination rapide à partir des tissus fortement vascularisés (le cerveau, le cœur, le système porte hépatique, les reins et les glandes endocrines); une élimination plus lente à partir des muscles, de la peau et des tissus peu vascularisés (les tissus conjonctifs, les tissus pulmonaires); et une élimination très lente à partir des tissus adipeux (Guberan et Fernandez, 1974). Les estimations quantitatives de la rapidité d'élimination chez l'humain varient, des études empiriques indiquant des demi-vies de 12 à 16 heures, de 30 à 40 heures et de 55 heures selon l'endroit de la courbe des concentrations utilisé pour les calculs (20, 50 et 100 heures, respectivement) (Monster, 1979), et de 79 minutes (Benoit et coll., 1985), alors qu'un modèle a fourni une estimation de 71,5 heures (Guberan et Fernandez, 1974). Ce phénomène est, selon toute vraisemblance, représentatif des différentes phases d'élimination à partir des différents tissus. Les demi-vies calculées chez le rat se situaient entre 6,94 et 7,43 heures (Pegg et coll., 1979). L'élimination s'effectue plus rapidement par expiration que par excrétion urinaire, comme le montrent les demi-vies de 65 heures et 144 heures, respectivement (Ikeda, 1977, selon des calculs faits à partir des données de Stewart et coll., 1970). Les hommes semblent éliminer le tétrachloroéthylène plus rapidement que les femmes, la demi-vie des métabolites urinaires étant de 123 heures chez les hommes et de 190 heures chez les femmes selon des estimations réalisées à partir d'expositions professionnelles (Ikeda et Imanura, 1973). Par contre, chez le rat, on n'a pas constaté de différences entre les sexes pour ce qui est de la demi-vie (Ikeda et Imanura, 1973). De

plus, l'élimination sur une courte période de temps est plus prononcée chez les personnes dont le poids corporel est moins élevé (Monster et coll., 1983).

Le tétrachloroéthylène peut également être excrété par le lait maternel, comme l'a montré une étude de cas. Chez une femme exposée au tétrachloroéthylène lors d'une visite à son mari travaillant dans un établissement de nettoyage à sec, on a mesuré des concentrations de 1 mg/dL dans le lait maternel une heure après sa visite et de 0,3 mg/dL 24 heures après sa visite; on a mesuré une concentration de tétrachloroéthylène de 0,3 mg/dL dans son sang deux heures après l'exposition (Bagnell et Ellenberger, 1977).

La majeure partie du tétrachloroéthylène (80 à 100 %) est excrétée sous forme inchangée par expiration chez l'humain (Monster, 1979; Benoit et coll., 1985; Chiu et coll., 2007). Cependant, chez les animaux (surtout la souris), le métabolisme est plus élevé (Yllner, 1961; Daniel, 1963; Pegg et coll., 1979; Schumann et coll., 1980), conduisant à des concentrations de tétrachloroéthylène inchangées dans l'air expiré aussi faibles que 12 % chez la souris (Schumann et coll., 1980). Seules de faibles quantités de métabolites ont été excrétées chez les humains exposés par inhalation à des concentrations de 72 à 200 ppm (Fernandez et coll., 1976; Monster, 1979). Des quantités légèrement plus élevées ont été excrétées chez les rats exposés par gavage à des concentrations de 1 à 9 000 mg/kg p.c. par jour (jusqu'à 12 administrations) ou par inhalation à des concentrations de 10 à 600 ppm pendant 6 heures (Daniel, 1963; Pegg et coll., 1979; Schumann et coll., 1980). Des quantités beaucoup plus importantes ont été excrétées par les souris exposées par gavage à des concentrations de 100 à 1 000 mg/kg p.c. par jour (jusqu'à 12 administrations) ou par inhalation à des concentrations de 10 à 600 ppm pendant 6 heures (Schumann et coll., 1980).

Chez l'humain, le principal métabolite est le TCA (Völkel et coll., 1998) qui est excrété dans l'urine (Monster, 1979; Birner et coll., 1996; Völkel et coll., 1998; Schreiber et coll., 2002; Chiu et coll., 2007). Cependant, des études montrent que moins de 1 à 3 % du tétrachloroéthylène administré est excrété sous forme de TCA (Monster, 1979; Chiu et coll., 2007). On a mesuré une demi-vie de 45,6 à 65 heures pour le TCA dans l'urine (Monster et coll., 1983; Völkel et coll., 1998) et de 75 à 90 heures dans le sang (Monster, 1979; Monster et coll., 1983). L'excrétion maximale a été enregistrée 24 à 48 heures après l'exposition (Fernandez et coll., 1976). L'excrétion du TCA est plus rapide chez les animaux de laboratoire que chez les humains (Völkel et coll., 1998). D'autres métabolites ont été mesurés dans l'urine humaine après une exposition au tétrachloroéthylène, dont la NAcTCVC (Birner et coll., 1996; Völkel et coll., 1998; Schreiber et coll., 2002) et le trichloroéthanol (Monster, 1979; Birner et coll., 1996; Schreiber et coll., 2002). Cependant, ce dernier composé ne devrait pas être un métabolite du tétrachloroéthylène et pourrait provenir d'une exposition simultanée au trichloroéthylène ou d'un artefact analytique (U.S. EPA, 2012c). On a détecté du DCA dans l'urine des rats, mais pas dans celle des humains (Völkel et coll., 1998).

### **8.5 Modèles pharmacocinétiques à base physiologique**

Pour l'évaluation des risques que pose le tétrachloroéthylène pour la santé humaine, il est utile d'employer un modèle PBPK, parce qu'on ne dispose d'aucune donnée toxicologique appropriée sur l'ingestion de tétrachloroéthylène présent dans l'eau potable par les humains, les études sur l'ingestion chez les animaux de laboratoire étant limitées et la production de métabolites n'étant pas linéaire en fonction de l'exposition au composé d'origine. Plusieurs modèles PBPK ont été élaborés pour le tétrachloroéthylène, et Clewell et coll. (2005) ont publié une analyse critique détaillée des modèles existants.

La structure de base de ces modèles est principalement fondée sur le modèle initial développé par Ramsey et Andersen (1984) pour le styrène, qui divise les organes en

compartiments, soit le foie, les tissus adipeux, les tissus à perfusion rapide; et les tissus à perfusion lente. Bien des modèles comportent un compartiment distinct supplémentaire, soit les reins (Gearhart et coll., 1993; Covington et coll., 2007; Qiu et coll., 2010; Chiu et Ginsberg, 2011), et certains modèles (Rao et Brown, 1993; Dallas et coll., 1994; Qiu et coll., 2010) incluent un compartiment constitué du cerveau pour prédire les concentrations de tétrachloroéthylène dans les tissus cibles dans le cadre d'études neurologiques. Même si plusieurs modèles antérieurs ne simulaient pas le métabolisme (Rao et Brown, 1993) ou ne prédisaient que le métabolisme global du tétrachloroéthylène (Bois et coll., 1996; Reitz et coll., 1996), la production de TCA par la voie oxydative a été intégrée à des modèles développés pour le rat (Chiu et Ginsberg, 2011), la souris (Gearhart et coll., 1993; Fisher et coll., 2004; Sweeney et coll., 2009; Chiu et Ginsberg, 2011) et l'humain (Gearhart et coll., 1993; Covington et coll., 2007; Chiu et Ginsberg, 2011). Seuls deux modèles ont pris en compte le métabolisme par la GST (Sweeney et coll., 2009; Chiu et Ginsberg, 2011) pour prédire les concentrations urinaires de NAcTCVC et de DCA chez le rat, la souris et l'humain. Les modèles ont été conçus pour des expositions par injection, par inhalation et par ingestion, et un modèle a inclus l'exposition au tétrachloroéthylène par voie cutanée et par inhalation pendant le bain et la douche (Rao et Brown, 1993). On a également intégré des composantes de simulation Monte Carlo à certains modèles (Gearhart et coll., 1993; Bois et coll., 1996; Covington et coll., 2007) afin de prendre en compte la distribution des valeurs de certains de leurs paramètres (p. ex., le rapport entre la ventilation et la perfusion, le débit sanguin, les volumes, les coefficients de partage et les valeurs liées au métabolisme).

Le modèle de Gearhart et coll. (1993) a été utilisé comme fondement du modèle PBPK élaboré afin de faciliter les extrapolations du rongeur à l'humain et de l'exposition par inhalation à l'exposition par ingestion aux fins de l'évaluation (Nong, 2013). Le modèle prend en compte de manière quantitative les différences de métabolisme entre les animaux et les humains. On y a fait des ajustements mineurs à partir des paramètres physiologiques et métaboliques de Reitz et coll. (1996) ainsi que de Clewell et coll. (2005). Le modèle de Santé Canada (Nong, 2013) permet d'estimer : la concentration ainsi que l'aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps (ASC) pour le tétrachloroéthylène dans le sang, le foie et les reins; le taux de métabolisme dans le foie et les reins; et la concentration et l'ASC pour le TCA dans le sang. Cependant, le modèle ne permet pas d'estimer les concentrations de TCA dans les tissus. De plus, le modèle ne comprend pas de compartiment pour le cerveau puisque le coefficient de partage sang-cerveau est similaire à ceux sang-foie et sang-reins, et qu'il a été établi que les concentrations de tétrachloroéthylène dans le foie et les reins ainsi que les ASC permettent de faire une approximation adéquate des concentrations dans le cerveau (Dallas et coll., 1994). Le modèle a également été extrapolé afin de décrire la cinétique pendant la grossesse à l'aide d'hypothèses similaires à celles utilisées pour le modèle de Fisher et coll. (1989) concernant le trichloroéthylène. Le modèle intègre aussi des éléments tirés de Rao et Brown (1993) afin d'estimer l'exposition au tétrachloroéthylène par voie cutanée (sous forme estimée est conservateur, parce que le tétrachloroéthylène est beaucoup plus absorbé lorsqu'il est sous forme liquide qu'il ne l'est sous forme gazeuse, laquelle représente une partie de l'exposition pendant un bain) et par inhalation (sous forme de vapeur) pendant le bain et la douche; ces données ont été utilisées pour calculer les valeurs en litres équivalents (voir la section 5.6). Le modèle de Santé Canada (Nong, 2013) a été validé à l'aide de données relatives à la souris (Odum et coll., 1988), au rat (Dallas et coll., 1994; Reitz et coll., 1996) et à l'humain (Fernandez et coll., 1976; Monster, 1979; Rao et Brown, 1993; Völkel et coll., 1998) pour des expositions par ingestion (Gearhart et coll., 1993; Dallas et coll., 1994), par inhalation (Fernandez et coll., 1976; Monster, 1979; Odum et coll., 1988; Dallas et coll., 1994; Reitz et coll., 1996; Völkel et coll., 1998) et par voie cutanée (Rao et Brown, 1993).

## **9.0 Effets sur la santé**

### **9.1 Effets chez les humains**

Un grand nombre d'études ont été menées pour examiner les effets du tétrachloroéthylène sur la santé humaine. Dans la présente section, on ne présente que les renseignements les plus pertinents tirés de ces études. L'analyse approfondie des effets du tétrachloroéthylène sur la santé humaine effectuée récemment par l'U.S. EPA (2012b), qui fait autorité en la matière, peut être facilement consultée pour obtenir de plus amples renseignements sur des études en particulier (en anglais seulement).

#### *9.1.1 Toxicité aiguë*

La présente section porte principalement sur plusieurs études en doses contrôlées relatives à la toxicité aiguë du tétrachloroéthylène, plutôt que sur des études de cas de surexposition accidentelle ou volontaire, dans lesquelles les estimations de l'exposition sont en général insuffisantes.

Le tétrachloroéthylène, qui se comporte comme une substance irritante et neurotoxique, peut exercer sa toxicité après une exposition aiguë par inhalation. Les sujets exposés à court terme à des concentrations de tétrachloroéthylène de 100 et de 200 ppm par inhalation dans le cadre d'études cliniques ont signalé des symptômes transitoires comme une légère irritation oculaire et nasale, des étourdissements, une sensation de tête légère, des difficultés d'élocution et des nausées (Stewart et coll., 1961, 1970). Cependant, ces études ne comprenaient pas de témoins; dans les études comparant des groupes exposés à des groupes témoins (Stewart et coll., 1977), ou dans lesquelles les sujets n'étaient pas exposés certains jours, ce qui servait de valeurs témoins (Stewart et coll., 1981), on n'a pas constaté de différences de symptômes entre les groupes exposés et les groupes témoins. On a également observé divers effets neurophysiologiques et neurocomportementaux. Les effets neurophysiologiques comprenaient : des changements au niveau de l'amplitude et de la fréquence des ondes de l'électroencéphalogramme à 100 ppm, qui concordaient avec la somnolence et l'anesthésie (Stewart et coll., 1981); des changements dans la latence des pics de potentiels évoqués visuels (Altmann et coll., 1990, 1992) et dans la sensibilité aux contrastes visuels (Altmann et coll., 1990) à 50 ppm; et des difficultés à obtenir des scores normaux dans les tests d'équilibre à 100 ppm (Stewart et coll., 1970) et à plus de 200 ppm (Stewart et coll., 1961). Dans certaines études de toxicité aiguë, on a enregistré une baisse des résultats dans les essais de coordination et de vigilance à plus de 50 ppm (Stewart et coll., 1977, 1981; Altmann et coll., 1992), mais ce phénomène n'a pas été observé dans toutes les études (Stewart et coll., 1970).

De manière générale, les études de toxicité aiguë ne semblent pas indiquer l'existence d'effets hépatiques ou rénaux après une exposition de courte durée, sauf dans des cas extrêmes de surexposition accidentelle à de fortes doses. Ces effets se limitaient aux biomarqueurs sériques de dommages hépatiques (Saland, 1967) et à une hépatite chimique peu sévère (Stewart, 1969) après des expositions professionnelles extrêmement fortes ainsi qu'à une insuffisance rénale et à une nécrose tubulaire passagères après ingestion (Choi et coll., 2003). On n'a relevé aucun effet sur les biomarqueurs de dommages hépatiques ou rénaux après exposition à de faibles doses (20 à 200 ppm) (Stewart et coll., 1961, 1970, 1977, 1981).

On a signalé des cas de mortalité consécutive à une exposition de courte durée au tétrachloroéthylène découlant d'une surexposition accidentelle extrême par inhalation. Les concentrations inhalées n'étaient pas indiquées dans les rapports relatifs à ces cas, mais les concentrations de tétrachloroéthylène dans divers tissus étaient énumérées. On citait notamment la présence de concentrations de 66 mg/L dans le sang et de 31 à 79 mg/kg dans le cœur, les poumons et le cerveau d'un petit garçon de 2 ans (Garnier et coll., 1996). Chez 2 travailleurs

adultes, on a mesuré des concentrations de 44 mg/L dans le sang, de 3 mg/kg dans les poumons et de 360 mg/kg dans le cerveau (Lukaszewski, 1979) ainsi que de 4,5 mg/L dans le sang et de 69 à 240 mg/L dans le cerveau, les reins et le foie (Levine et coll., 1981).

### *9.1.2 Toxicité subchronique et chronique et cancérogénicité*

Les effets subchroniques et chroniques sur la santé associés à l'exposition au tétrachloroéthylène chez l'humain ont été étudiés surtout en milieu de travail; on compte aussi un nombre limité d'études sur l'exposition autre que professionnelle attribuable à la contamination de l'eau potable ou de l'air intérieur. Dans ces études, les effets autres que le cancer examinés étaient principalement ceux sur le système nerveux; quelques études portaient aussi sur les effets touchant les fonctions hépatiques, rénales et immunologiques. On a également étudié les associations entre l'exposition au tétrachloroéthylène et une série de types de cancer.

#### *9.1.2.1 Effets neurologiques*

Diverses études ont été menées sur les symptômes neurologiques subjectifs et les mesures objectives des effets neurophysiologiques, neurocomportementaux et neuroendocriniens du tétrachloroéthylène chez les travailleurs et dans la population générale. Les études sur l'exposition de la population générale portaient sur plusieurs cohortes. La première cohorte était formée d'adultes exposés antérieurement au tétrachloroéthylène dans l'eau potable – tant avant la naissance que jusqu'à l'âge de cinq ans – à la suite de son relargage à partir du revêtement en vinyle de tuyaux en amiante-ciment (Getz et coll., 2012). Les sujets exposés, dans les études de Schreiber et coll. (2002) ainsi que de Storm et Mazor (2004), étaient des adultes et des enfants vivant dans des appartements situés dans des bâtiments abritant des établissements de nettoyage à sec. La plus vaste cohorte du New York State Department of Health (Getz et coll., 2012) et de Storm et coll. (2011) a été constituée de manière similaire, mais se composait de sujets différents. Une autre cohorte exposée en milieu résidentiel regroupait des adultes vivant à proximité d'établissements de nettoyage à sec. La plupart des cohortes de sujets exposés en contexte professionnel étaient composées de nettoyeurs à sec (Lauwerys et coll., 1983; Seeber, 1989; Cai et coll., 1991; Ferroni et coll., 1992; Nakatsuka et coll., 1992; Cavalleri et coll., 1994; Echeverria et coll., 1995; Gobba et coll., 1998), et seules deux d'entre elles comptaient les mêmes participants (Cavalleri et coll., 1994; Gobba et coll., 1998). Une autre cohorte exposée en milieu de travail était un groupe de personnes travaillant dans une garderie située dans un bâtiment abritant un établissement de nettoyage à sec (Schreiber et coll., 2002). Une autre étude portait sur les enfants de nettoyeurs à sec (Perrin et coll., 2007).

Les effets neurophysiologiques observés dans les études touchaient la fonction visuelle, le déclin de la vision des couleurs et celui de la sensibilité aux contrastes étant les deux principaux effets notés. Les effets de l'exposition au tétrachloroéthylène sur la vision des couleurs ont été étudiés au sein d'une cohorte d'adultes exposés par l'eau potable avant la naissance et jusqu'à l'âge de cinq ans (Getz et coll., 2012), et dans le cadre d'études sur des personnes qui y sont actuellement exposés par inhalation (Nakatsuka et coll., 1992; Cavalleri et coll., 1994; Gobba et coll., 1998; Schreiber et coll., 2002; New York State Department of Health, 2010; Storm et coll., 2011), la plupart faisant appel au test 15 Hue désaturé de Lanthony (test dans lequel on demande aux sujets de classer des pions colorés selon la ressemblance de leur couleur). L'ensemble des résultats semble indiquer un lien entre l'exposition au tétrachloroéthylène et la diminution de la capacité de discrimination des couleurs. On a observé des indices de confusion des couleurs (ICC) significativement plus élevés (donc, pires) chez les adultes exposés au tétrachloroéthylène dans l'eau potable au début de leur vie (pour tous les niveaux d'exposition selon le test 15 Hue de Farnsworth, mais seulement pour les concentrations d'exposition estimées égales ou supérieures à 40 µg/L selon le test de Lanthony) (Getz et coll., 2012). Les ICC étaient également

significativement élevés chez les adultes exposés par inhalation en milieu de travail à des concentrations moyennes de tétrachloroéthylène entre 4,35 et 7,27 ppm (Cavalleri et coll., 1994; Gobba et coll., 1998). On a relevé une tendance non statistiquement significative d'ICC élevés chez les personnes vivant dans des immeubles d'appartements abritant des établissements de nettoyage à sec où les concentrations moyennes et médianes d'exposition au tétrachloroéthylène pendant le jour étaient respectivement de 1 198 et de 620  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  (Schreiber et coll., 2002). La plupart des baisses de la vision des couleurs touchaient la section jaune-bleu du spectre, c'est-à-dire celle susceptible d'être atteinte à la suite d'une exposition à des solvants (Iregren et coll., 2002). On a observé une relation dose-réponse (Cavalleri et coll., 1994; Gobba et coll., 1998; Getz et coll., 2012); de plus, les effets semblent se perpétuer dans le temps, comme l'indiquent les hausses d'ICC notées dans un groupe de travailleurs exposés à des concentrations plus fortes (moyenne géométrique des concentrations de 4,35 ppm) dans le cadre d'une étude de suivi sur deux ans (Gobba et coll., 1998). Malgré ces corrélations positives, on n'a pas relevé de différence de vision des couleurs entre les travailleurs exposés et les travailleurs non exposés dans une étude sur les nettoyeurs à sec exposés à des concentrations moyennes pondérées dans le temps de 15,3 ppm (pour les hommes) et de 10,7 ppm (pour les femmes) (Nakatsuka et coll., 1992), ou chez les personnes travaillant dans une garderie située dans un bâtiment qui abrite un établissement de nettoyage à sec exposées à une concentration moyenne de 2 150  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  (Schreiber et coll., 2002). Cependant, il se peut que la capacité de détection des variations de la vision des couleurs ait été moins grande dans ces études parce que la version du test de tonalité chromatique utilisée dans l'étude de Nakatsuka (1992) (test 15 Hue désaturé de Lanthony) possède une capacité moindre à détecter les baisses subtiles de la vision des couleurs, et parce que les niveaux d'exposition dans l'étude de Schreiber et coll. (2002) étaient très faibles pour des expositions professionnelles. Malgré ces légères divergences, les résultats épidémiologiques dans leur ensemble semblent indiquer que la vision des couleurs pourrait être compromise chez les humains exposés aux concentrations de tétrachloroéthylène susceptibles d'être rencontrées en milieu de travail et dans l'environnement. Ces effets peuvent perdurer, comme on l'a constaté chez les adultes exposés avant la naissance et pendant la petite enfance (Getz et coll., 2012). En outre, on n'a enregistré aucune amélioration de l'ICC au bout de deux ans chez les travailleurs exposés à des concentrations dont la moyenne géométrique était passée de 2,95 à 0,66 ppm (Gobba et coll., 1998).

Le deuxième effet neurophysiologique étudié dans le cas du tétrachloroéthylène était la sensibilité aux contrastes. Chez les adultes exposés très jeunes au tétrachloroéthylène dans l'eau potable, on a enregistré une diminution de la sensibilité aux contrastes pour les fréquences spatiales intermédiaires et élevées, mais cet effet ne devenait significatif qu'à la plus forte fréquence et se limitait au groupe ayant subi la plus forte exposition (estimation des concentrations  $\geq 40 \mu\text{g}/\text{L}$ ) (Getz et coll., 2012). Les changements de la sensibilité aux contrastes étaient significatifs pour toutes les fréquences spatiales chez les personnes habitant des immeubles qui abritent des établissements de nettoyage à sec et chez les personnes travaillant dans des garderies situées dans de tels immeubles (la moyenne géométrique des concentrations de tétrachloroéthylène était respectivement de 1 198 et de 2 150  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) (Schreiber et coll., 2002). Toutefois, l'analyse des expositions résidentielles comprenait des résultats tant pour les adultes que pour les enfants. Une nouvelle analyse ne portant que sur les adultes n'a révélé aucun effet sur la sensibilité aux contrastes, et les effets sur la sensibilité aux contrastes visuels chez les enfants auraient peut-être été modifiés par un retard du développement et un trouble déficitaire de l'attention diagnostiqués (Storm et Mazor, 2004). Une étude plus récente sur les personnes vivant en appartement a révélé dans l'ensemble une diminution du nombre d'adultes et, dans une plus large mesure encore, d'enfants atteignant le score maximum de sensibilité aux contrastes visuels à

diverses fréquences spatiales avec l'augmentation de l'exposition au tétrachloroéthylène dans l'air intérieur (moyenne géométrique des concentrations de 11,6 µg/m<sup>3</sup> chez les adultes faiblement exposés, de 477,9 µg/m<sup>3</sup> chez les adultes fortement exposés, de 12,4 µg/m<sup>3</sup> chez les enfants faiblement exposés et de 335,8 µg/m<sup>3</sup> chez les enfants fortement exposés) (Storm et coll., 2011). Cependant, la validité de ces résultats est limitée par les caractéristiques distinctives des sujets formant le groupe fortement exposé qui pourraient avoir une incidence sur les scores de sensibilité aux contrastes visuels, comme l'appartenance à une minorité, un faible niveau de scolarité et un faible revenu.

On a étudié divers effets neurocomportementaux et neuropsychologiques au sein d'une cohorte d'adultes ayant été exposés au tétrachloroéthylène dans l'eau potable pendant leur enfance. On a soumis un petit sous-groupe de cette population à une batterie de tests neurocomportementaux qui a révélé une diminution significative, mais irrégulière de la mémoire ainsi que de l'attention et de la fonction exécutive (Janulewicz et coll., 2012). On a enregistré une baisse des scores des sujets exposés dans l'un des tests de mémoire (rappel différé dans le test de mémoire de Wechsler, mais pas dans d'autres tests). En outre, on a noté des effets sur l'attention dans une partie seulement du trail making test, mais le caractère significatif de ces effets a disparu lorsque les résultats ont été ajustés en fonction du sexe et du niveau de scolarité des sujets (Janulewicz et coll., 2012). Vu le nombre limité de sujets soumis à la batterie de tests neurocomportementaux, on n'a effectué des comparaisons qu'entre les sujets exposés et non exposés (et aucune estimation de l'exposition moyenne n'a été fournie). Cependant, comme la taille de l'échantillon était plus grande dans d'autres études sur cette cohorte, on a pu regrouper les sujets en fonction du degré d'exposition afin d'établir une tendance quant aux effets. On a enregistré une légère hausse de la tendance à adopter un comportement dangereux (probabilité de fumer sur une base régulière, de consommer de l'alcool ou de consommer diverses drogues pendant l'adolescence ou récemment), en particulier dans le tertile supérieur d'exposition (estimation de l'exposition cumulative prénatale et postnatale  $\geq 77,6$  g) (Aschengrau et coll., 2011). L'augmentation de cas de troubles du comportement ou de l'apprentissage signalés par l'individu affecté n'a pas révélé de relation dose-réponse, et le caractère tout juste significatif noté dans le groupe faiblement exposé (exposition cumulative estimée à moins de 10 g avant la naissance, et à moins de 66,7 g après la naissance, correspondant à 40 µg/L) a disparu lorsque l'on a ajusté les résultats en fonction de l'âge de la mère, de la race, du niveau de scolarité, du sexe, de la prématurité et du faible poids à la naissance (Janulewicz et coll., 2008). On a noté de faibles liens entre l'exposition et les cas de maladie mentale déclarés par les personnes affectées : un risque significativement accru de trouble bipolaire dans le tertile supérieur (absence de relation dose-réponse puisque le risque observé dans le tertile inférieur était supérieur à celui du tertile intermédiaire); un accroissement du trouble de stress post-traumatique dans le tertile supérieur, dont le caractère tout juste significatif a disparu après ajustement des résultats; et un accroissement non significatif de schizophrénie n'ayant pu être analysé par tertile en raison de la faible incidence de la maladie (Aschengrau et coll., 2012). On n'a fourni d'estimation de l'exposition pour aucun des tertiles. Par conséquent, les résultats de Aschengrau et coll. (2012) ne sont pas suffisants pour confirmer ceux d'une étude préliminaire sur la schizophrénie, effectuée en Israël sur un grand nombre de sujets, et qui a révélé un risque significativement accru de recevoir un diagnostic de schizophrénie chez les sujets dont les parents exerçaient la profession de nettoyeur à sec (selon les renseignements figurant sur le certificat de naissance des sujets; par conséquent, le degré d'exposition n'était pas indiqué) (Perrin et coll., 2007).

**Tableau 2.** Résultats des tests neurocomportementaux chez les populations exposées par inhalation

| Fonction neurocomportementale              | Test   | Résultats   |
|--|--|---|
| Attention, vigilance et fonction exécutive | Test de performance continue                       | - Réponse significativement prolongée (Altmann et coll., 1995)  |
|  | Temps de réaction simple                           | - Réponse significativement prolongée (Altmann et coll., 1995)<br>- Réponse significativement prolongée (Ferroni et coll., 1992)<br>- Pas d'effet (Lauwerys et coll., 1983)   |
|  | Trail making test                                  | - Pas d'effet (Echeverria et coll., 1995)   |
|  | Comparaison de formes                              | - Réponse significativement prolongée (Ferroni et coll., 1992)  |
|  | Réaction de choix                                  | - Score significativement plus faible (Seeber, 1989)<br>- Pas d'effet (Lauwerys et coll., 1983)   |
|  | Fonctions perceptives (reconnaissance de chiffres) | - Réponse significativement prolongée (Seeber, 1989)  |
| Attention et mémoire à court terme         | Test de rétention visuelle                         | - Nombre significativement plus bas de réponses correctes (Altmann et coll., 1995)  |
|  | Test de reproduction visuelle                      | - Score significativement plus faible dans le cas de l'exposition pendant toute la vie, mais pas dans celui de l'exposition sur 3 ans ou de l'exposition actuelle (Echeverria et coll., 1995)   |
|  | Test de mémoire des dessins                        | - Score significativement plus faible dans le cas de l'exposition pendant toute la vie et de l'exposition sur 3 ans, mais pas dans celui de l'exposition actuelle; temps de réponse prolongé dans le cas de l'exposition pendant toute la vie et de l'exposition actuelle (Echeverria et coll., 1995) |
|  | Test de reconnaissance des motifs                  | - Score significativement plus faible dans le cas de l'exposition pendant toute la vie, mais pas dans celui de l'exposition sur 3 ans ou de l'exposition actuelle (Echeverria et coll., 1995)   |
|  | Test de mémoire immédiate des chiffres             | - Pas d'effet (Echeverria et coll., 1995)<br>- Score significativement plus faible (avec ou sans tâche de suppression) (Seeber, 1989)   |
| Visuospatiale et visuomotrice              | Finger tapping test                                | - Pas d'effet droite-gauche; différence dans le cas de l'alternance, mais pas significative ( $p < 0,1$ , mais $p < 0,05$ ) (Altmann et coll., 1995)  |
|  | Suivi visuomoteur                                  | - Pas d'effet (Altmann et coll., 1995)  |
|  | Test des codes                                     | - Pas d'effet (Echeverria et coll., 1995)<br>- Pas d'effet (Ferroni et coll., 1992)<br>- Score significativement plus faible (Seeber, 1989)   |

On a également étudié les effets neurocomportementaux au sein de populations exposées par inhalation en milieu résidentiel (Altmann et coll., 1995) ou en contexte professionnel (Lauwerys et coll., 1983; Seeber, 1989; Ferroni et coll., 1992; Echeverria et coll., 1995). Le tableau 2 présente les résultats des différents tests de manière détaillée. On a constaté des différences entre les groupes exposés et non exposés à une concentration médiane de 1,36 mg/m<sup>3</sup> (Altmann et coll., 1995) en milieu résidentiel.

Dans les études sur l'exposition en contexte professionnel, les effets apparaissaient à partir de concentrations plus élevées. On a observé des réponses à des concentrations médianes de 15 ppm (Ferroni et coll., 1992) et à des concentrations moyennes de 83,4 et de 363,8 mg/m<sup>3</sup> (Seeber, 1989), mais on n'a relevé de relation dose-réponse dans aucune des études. Dans l'étude menée par Echeverria et coll. (1995), on a noté des effets – généralement en ce qui concerne une relation dose-réponse – dans les groupes de sujets exposés pendant toute la durée de leur vie ou sur une période cumulative de trois ans (l'exposition n'était pas quantifiée pour ces groupes), mais pas aux niveaux actuels d'exposition allant jusqu'à 41,8 ppm. Aucun effet n'a été observé à une concentration moyenne de 20,8 ppm dans une autre étude (Lauwerys et coll., 1983). Le poids de la preuve provenant de ces études épidémiologiques laissent supposer que l'exposition à des concentrations élevées de tétrachloroéthylène pourrait avoir des effets néfastes sur l'attention, la vigilance et la fonction exécutive, de même que sur l'attention et la mémoire à court terme, mais pas sur la fonction visuomotrice ou visuospatiale.

Trois études portaient sur les effets de l'exposition chronique au tétrachloroéthylène sur des symptômes neurologiques subjectifs; ces études consistaient à demander aux sujets de répondre à des questionnaires axés sur les symptômes pouvant être liés à des troubles du système nerveux (p. ex., étourdissements et évanouissements, sensation d'ivresse, pertes de mémoire, pertes de concentration, irritabilité accrue). Dans deux de ces études, on a noté une prévalence significativement plus élevée des symptômes neurologiques déclarés par les travailleurs exposés par inhalation à une concentration dont la moyenne géométrique était de 19,9 ppm (Cai et coll., 1991) et à des concentrations moyennes de 83,4 et de 363,8 mg/m<sup>3</sup> (Seeber, 1989), mais on n'a observé aucune relation dose-réponse. Même si, dans une autre étude, la prévalence des symptômes neurologiques augmentait chez les travailleurs exposés à une concentration moyenne de 20,8 ppm (Lauwerys et coll., 1983), ces hausses n'étaient pas significatives. En outre, dans la seule étude comportant un examen clinique par un médecin, on n'a relevé aucune différence entre les travailleurs exposés (moyenne géométrique des concentrations de 19,9 ppm) et les travailleurs non exposés (Cai et coll., 1991).

Pour tenter de déceler les effets neuroendocriniens du tétrachloroéthylène, Ferroni et coll. (1992) ont mesuré les concentrations de prolactine chez des femmes travaillant dans l'industrie du nettoyage à sec. Les concentrations sériques de prolactine basale étaient significativement élevées pendant la phase proliférative du cycle menstruel chez les femmes exposées au tétrachloroéthylène (concentration médiane de 15 ppm), mais on n'a observé aucune relation dose-réponse. Les autres phases du cycle menstruel n'étaient pas abordées. Les auteurs ont émis l'hypothèse voulant que cet effet puisse indiquer l'existence d'un effet du tétrachloroéthylène sur la fonction hypophysaire.

Parmi les résultats analysés dans la présente section, deux études (Cavalleri et coll., 1994; Echeverria et coll., 1995) sont considérées comme étant les plus pertinentes aux fins de l'évaluation des risques. La raison de ce choix est expliquée à la section 9.5.2. Les deux études en question sont décrites de manière plus approfondie ci-dessous.

La première étude (Cavalleri et coll., 1994) portait sur l'effet de l'exposition professionnelle sur la vision des couleurs. On a réparti 35 personnes travaillant dans 12 établissements de nettoyage à sec de la région de Modène, en Italie, en deux groupes : celles fortement exposées (nettoyeurs à sec; exposition moyenne pondérée dans le temps de 7,27 ppm sur une période moyenne de 8 heures) et celles modérément exposées (repasseurs; exposition moyenne pondérée dans le temps de 4,8 ppm sur une période moyenne de 8 heures). Bien qu'on ait prélevé des échantillons d'air de la zone de respiration de tous les sujets, l'exposition n'a été mesurée que pendant un seul quart de travail (considéré comme représentatif des autres jours). Les travailleurs étaient exposés au tétrachloroéthylène en moyenne depuis 8,8 ans au moment de

l'étude. On a formé des groupes équivalents de témoins (appariés aux sujets exposés selon le sexe, l'âge ainsi que la consommation d'alcool et de cigarettes) choisis parmi les travailleurs non exposés, en milieu de travail ou autre, à des solvants ou d'autres substances toxiques pour les yeux. Les sujets exposés et les témoins étaient exclus de l'étude s'ils consommaient en moyenne plus de 50 g d'alcool par jour, s'ils fumaient plus de 30 cigarettes par jour ou si leur acuité visuelle avec des lentilles était inférieure à 6/10. Les tests ont été menés dans des conditions standard par un technicien ne connaissant ni le degré d'exposition ni les tâches des travailleurs à l'aide du test 15 Hue désaturé de Lanthony. Seuls trois travailleurs ont obtenu un score parfait à ce test, soit beaucoup moins que dans le groupe témoin où 13 sujets ont parfaitement réussi le test. Comme l'ICC était significativement plus élevé (pire) chez les nettoyeurs à sec que chez les témoins, mais pas chez les repasseurs, la dose sans effet nocif observé (NOAEL) a donc été fixée à 4,8 ppm pour les travailleurs. Une analyse multivariable a confirmé que l'effet était selon toute probabilité attribuable au tétrachloroéthylène, et non aux autres facteurs pouvant avoir une incidence sur l'ICC (p. ex., l'âge, la consommation d'alcool et le tabagisme). L'une des faiblesses de l'étude consistait en un certain chevauchement de l'exposition entre deux groupes d'exposition (gammes d'exposition : repasseurs de 0,52 à 11,28 ppm; nettoyeurs à sec de 0,38 à 31,19 ppm). Cependant, les auteurs ont également relevé une corrélation significative entre l'exposition moyenne pondérée dans le temps des travailleurs et leur ICC, corroborant ainsi l'existence d'une relation dose-réponse. Une autre faiblesse associée à l'utilisation de l'étude dans une évaluation de la relation dose-réponse était que l'association entre le tétrachloroéthylène et l'ICC perdait son caractère significatif après l'exclusion des trois travailleurs ayant subi les plus fortes expositions (> 12,5 ppm) (Cavalleri et coll., 1994; Benignus et coll., 2009).

La seconde étude utilisée dans l'évaluation des risques portait sur 65 nettoyeurs à sec sans troubles du système nerveux central préexistants, qui avaient travaillé dans l'un des 23 établissements de nettoyage à sec de Detroit, dans le Michigan, pendant au moins un an (Echeverria et coll., 1995). Les travailleurs ont été regroupés selon qu'ils avaient subi une faible exposition ( $n = 24$ ), une exposition modérée ( $n = 18$ ) ou une forte exposition ( $n = 23$ ), d'après une inspection d'hygiène industrielle. On a obtenu des échantillons d'haleine des participants ainsi que prélevé des échantillons sur une période de 15 minutes dans la zone de respiration d'un sujet de chacun des trois groupes dans 19 des établissements. Les résultats de l'échantillonnage de l'air ont indiqué des expositions moyennes de 0,6, 12,1 et 41,8 ppm, respectivement, dans les établissements de nettoyage par voie humide, et de 0, 4,3 et 11,4 ppm, respectivement, dans les établissements de nettoyage à sec. Outre les expositions actuelles, on a estimé les indices d'exposition chronique et d'exposition sur trois ans en additionnant le produit de la durée d'emploi par l'appellation d'emploi sur trois ans ou sur toute la durée de la vie. On a considéré que les témoins faisaient partie du groupe ayant subi une faible exposition et on les a appariés avec les participants ayant subi une forte exposition selon le niveau de scolarité et l'âge. Les sujets ont été soumis à une batterie de tests neurocomportementaux le premier et le deuxième jour de la semaine de travail (Profile of Mood States, mémoire immédiate des chiffres, reproduction visuelle, échelle clinique de mémoire de Wechsler, échelle d'évaluation neurologique de la mémoire des dessins, échelle d'évaluation neurologique de la reconnaissance des dessins, trail making test, échelle d'évaluation neurologique des codes et vocabulaire). On a utilisé des modèles de régression pour analyser l'effet possible d'autres variables sur les résultats des tests, dont l'âge, le nombre d'années de scolarité, les aptitudes verbales, la fréquence de consommation d'alcool, le nombre d'heures de sommeil, la fatigue, l'humeur, les symptômes, la prise de médicaments et l'exposition actuelle ou antérieure, professionnelle ou non, à des substances neurotoxiques. On a relevé des liens entre l'exposition au tétrachloroéthylène et les résultats des tests de reproduction visuelle (sur toute la durée de vie), de mémoire des dessins (sur trois ans et toute la durée de vie)

et l'échelle d'évaluation neurologique de la reconnaissance des dessins (sur toute la durée de vie). On n'a trouvé aucun lien entre l'exposition au tétrachloroéthylène et les résultats aux autres tests ainsi qu'entre tous les tests et les expositions actuelles.

#### *9.1.2.2 Autres effets non cancérogènes*

Des études sur les nettoyeurs à sec semblent indiquer que l'exposition chronique au tétrachloroéthylène par inhalation pourrait être associée à des dommages hépatiques, comme l'ont montré l'activité élevée de la gamma-glutamyltransférase sérique (Gennari et coll., 1992; Brodtkin et coll., 1995) et les altérations du parenchyme hépatique révélées par ultrasonographie (Brodtkin et coll., 1995). Cependant, dans d'autres études sur des populations similaires, on n'a pas relevé de variation des taux d'enzymes pouvant indiquer l'existence de dommages hépatiques (Lauwerys et coll., 1983; Cai et coll., 1991).

Des études épidémiologiques sur l'exposition en contexte professionnel semblent aussi indiquer que le tétrachloroéthylène aurait des effets néfastes sur les tubules rénaux. Dans deux études, on a noté des niveaux élevés de la protéine se liant au rétinol (RBP) dans l'urine (Mutti et coll., 1992; Verplanke et coll., 1999) : dans l'étude de Verplanke et coll. (1999), les niveaux étaient dans la normale, alors que Mutti et coll. (1992) ont signalé une augmentation significative de l'incidence de niveaux anormaux de RBP. Aucun effet sur les niveaux de RBP n'a été observé dans une étude portant sur un échantillon de plus petite taille (Lauwerys et coll., 1983). Les données indiquant de possibles effets sur les tubules proviennent d'observations de protéinurie chez des populations professionnellement exposées. La hausse des antigènes des bordures en brosse ainsi que de la phosphatase alcaline (PA) non spécifique des tissus semble indiquer une altération de l'intégrité de la bordure en brosse des tubules proximaux (Mutti et coll., 1992). Les concentrations urinaires élevées de  $\beta_2\mu$ -globuline (Mutti et coll., 1992) et de lysozymes (Franchini et coll., 1983; Vyskocil et coll., 1990) chez les nettoyeurs à sec laissent supposer une diminution de la réabsorption dans les tubules rénaux. Il est cependant à noter que deux autres études (qui portaient néanmoins sur des échantillons de plus petite taille) n'ont pas révélé d'augmentation significative de la  $\beta_2\mu$ -globuline dans l'urine (Lauwerys et coll., 1983; Vyskocil et coll., 1990). Les concentrations de  $\beta_2$ -glucuronidase étaient également significativement plus élevées chez les femmes travaillant dans des établissements de nettoyage à sec (Franchini et coll., 1983). On n'a noté aucun effet sur les concentrations urinaires de *N*-acétyl- $\beta$ -D-glucosaminidase (Solet et Robins, 1991; Mutti et coll., 1992; Verplanke et coll., 1999; Trevisan et coll., 2000) ou d'alanine aminopeptidase (Verplanke et coll., 1999).

Les données limitées dont on dispose semblent indiquer de possibles effets immunologiques et hématologiques après une exposition au tétrachloroéthylène, d'après les changements ayant touché l'immunoglobuline E sérique et les leucocytes circulants ainsi que bien d'autres marqueurs (Andrys et coll., 1997; Lehmann et coll., 2001, 2002; Emara et coll., 2010). Comme les études sur les effets touchant le système respiratoire (Delfino et coll., 2003a, 2003b; Tanios et coll., 2004) ainsi que les tissus conjonctifs (p. ex., la sclérodémie) (Hinnen et coll., 1995; Goldman, 1996; Lacey et coll., 1999; Garabrant et coll., 2003; Maître et coll., 2004) sont limitées et contradictoires, il est impossible d'en tirer des conclusions valables.

#### *9.1.2.3 Cancer*

La possibilité que le tétrachloroéthylène cause le cancer a été étudiée principalement dans des études en milieu de travail, liées à l'industrie du nettoyage à sec, mais également dans des études sur l'exposition liée à l'eau potable. Des études sur l'exposition au tétrachloroéthylène à la suite de son relargage à partir du revêtement en vinyle de tuyaux ont révélé des hausses significatives des cas de leucémie chez les personnes fortement exposés (c.-à-d. celles dont l'exposition était égale ou supérieure au 90<sup>e</sup> centile) (Aschengrau et coll., 1993). Plusieurs

analyses de cette population ont également laissé supposer que l'exposition au tétrachloroéthylène pourrait être associée au cancer du sein chez les femmes fortement exposées (Aschengrau et coll., 1998, 2003; Vieira et coll., 2005; Gallagher et coll., 2011), mais les hausses enregistrées n'étaient pas significatives dans la plupart des études et étaient tout juste significatives dans l'une d'entre elles (Gallagher et coll., 2011). D'autres types de cancer parmi ceux étudiés étaient sans lien avec l'exposition au tétrachloroéthylène, dont les cancers de la vessie, du rein et colorectal (Aschengrau et coll., 1993; Paulu et coll., 1999). Une étude sur une population différente a révélé une augmentation des lymphomes non hodgkiniens de haut grade associée au tétrachloroéthylène, accompagnés ou non de lymphomes de Burkitt, chez les femmes exposées à des concentrations supérieures à 5 ppb (5 µg/L) dans l'eau potable (Cohn et coll., 1994). Cependant, la contribution relative du trichloroéthylène à ces résultats n'est pas claire, étant donné le haut degré de corrélation entre ces deux produits chimiques dans la population à l'étude.

D'autres études sur des collectivités touchées par des problèmes d'eau contaminée (par de nombreux produits chimiques, dont le tétrachloroéthylène) ont révélé des augmentations des cas de cancer de la vessie (Mallin, 1990) et de mortalité causée par le cancer du foie (Lee et coll., 2003), tandis qu'une autre n'a révélé aucun effet en matière de cancer du foie, de lymphome non hodgkinien, de maladie de Hodgkin, de myélome multiple ou de leucémie (Vartianinen et coll., 1993). Dans d'autres études, on a établi une corrélation positive entre la leucémie infantile et l'accès à de l'eau possiblement contaminée par des composés chlorés, dont le tétrachloroéthylène (Cutler et coll., 1986; Lagakos et coll., 1986); cependant, lorsque l'on tenait compte du potentiel d'exposition, on n'observait aucune augmentation du risque (Costas et coll., 2002). Comme les études citées précédemment portaient sur des sujets exposés simultanément à divers autres produits chimiques, dont le trichloroéthylène, il n'est pas possible de déterminer si ces effets étaient causés directement par l'exposition au tétrachloroéthylène ou par celle à d'autres produits chimiques.

Comme les personnes qui travaillent dans l'industrie du nettoyage à sec sont principalement exposées au tétrachloroéthylène, les études sur les nettoyeurs à sec peuvent fournir des renseignements utiles sur la cancérogénicité de cette substance. Ces études ont révélé une augmentation de l'incidence du cancer du poumon (Brownson et coll., 1993; Calvert et coll., 2011), du cancer de la vessie (Brown et coll., 1987), du cancer de la langue (Calvert et coll., 2011), du cancer de l'œsophage (Calvert et coll., 2011) et des carcinomes des cellules rénales (McCredie et Stewart, 1993; Mandel et coll., 1995) ou encore de la mortalité qui leur est attribuable chez les nettoyeurs à sec ou chez les personnes exposées aux solvants de nettoyage à sec. Des effets non significatifs ont également été signalés en ce qui concerne les cancers du larynx et de l'œsophage (Vaughan et coll., 1997). D'autres études – fondées principalement sur des données de recensement, des registres de cancers et d'autres bases de données similaires – regroupant les nettoyeurs à sec dans des catégories professionnelles plus vastes ont signalé une augmentation de l'incidence du cancer du poumon (Andersen et coll., 1999; Pohlman et coll., 2000; Travier et coll., 2002; Ji et Hemminki, 2005; Pukkala et coll., 2009; Seldén et Ahlborg, 2011), du cancer du foie (Lyngé et Thygesen, 1990; Pukkala et coll., 2009), du cancer du sein (Band et coll., 2000), du cancer du rein (Ji et coll., 2005), du cancer des voies aérodigestives supérieures et du pharynx (Ji et Hemminki, 2005), du cancer de l'estomac (Pukkala et coll., 2009), du cancer du col de l'utérus (Pukkala et coll., 2009), du cancer de la bouche (Pukkala et coll., 2009), de la leucémie (Morton et Marjanovic, 1984; Travier et coll., 2002), des lymphomes non hodgkiniens (Seldén et Ahlborg, 2011) et de la maladie de Hodgkin (Andersen et coll., 1999). Cependant, des études similaires ont également indiqué l'absence de risque excédentaire en ce qui concerne le cancer du foie et le cancer du rein (Lyngé et coll., 1995) ainsi que les lymphomes non hodgkiniens (Cano et Pollán, 2001).

Même si on n'a noté aucun risque excédentaire significatif de cancer de la vessie dans des études cas-témoins incluant des travailleurs de l'industrie du nettoyage à sec (Smith et coll., 1985; Lynge et coll., 1995; Zheng et coll., 2002), on a relevé une association jugée cohérente entre l'exposition au tétrachloroéthylène et le cancer de la vessie, cela d'après des observations faites dans trois grandes cohortes de travailleurs de l'industrie du nettoyage à sec au cours de plusieurs périodes de suivi (Guha et coll., 2012). On a noté une hausse significative de l'incidence des tumeurs de la vessie chez les nettoyeurs à sec nordiques (hausse de 44 %), cette augmentation étant plus marquée (69 %) chez les travailleurs du Danemark et de la Norvège, soit les pays pour lesquels les données sur la classification des emplois étaient les meilleures de l'étude (Lynge et coll., 2006). Les entrevues avec les participants ou les membres de leur famille ont révélé que les risques excédentaires atteignaient leurs valeurs les plus élevées chez le personnel de soutien des petits établissements de nettoyage à sec (120 %) et les propriétaires d'établissements offrant des services combinés de buanderie et de nettoyage à sec (92 %). Une hausse significative (de 159 %) de la mortalité causée par le cancer de la vessie et d'autres cancers des voies urinaires a été enregistrée chez des travailleurs de quatre villes américaines (San Francisco/Oakland, en Californie; Chicago, dans l'Illinois; Detroit, dans le Michigan; New York, dans l'État de New York), mais seulement parmi ceux ayant travaillé dans plusieurs établissements, dont certains utilisaient surtout des solvants autres que le tétrachloroéthylène (Calvert et coll., 2011). Dans la troisième cohorte, composée de nettoyeurs à sec de Saint-Louis, dans le Missouri, on n'a relevé que de légères hausses (de 30 %) de la mortalité causée par des tumeurs de la vessie pendant toute la période de suivi, et ces hausses n'étaient pas significatives (Blair et coll., 2003). Aucun cas de cancer de la vessie n'a été enregistré dans la plus petite cohorte, exposée principalement au tétrachloroéthylène. Le risque de développer une tumeur de la vessie n'augmentait pas avec l'allongement de la période d'exposition dans l'une des études (Lynge et coll., 2006) et semblait en fait diminuer avec l'accroissement de la durée d'exposition dans une autre (Blair et coll., 2003); mais la plupart des cas ont été observés chez les travailleurs exposés pendant plus de cinq ans dans la troisième cohorte (Calvert et coll., 2011). D'autres études sur l'exposition en contexte professionnel concernant l'exposition à diverses substances, mais étudiant particulièrement les effets de l'exposition au tétrachloroéthylène, n'ont révélé aucun effet relatif aux carcinomes des cellules rénales (Dosemeci et coll., 1999), aux lymphomes (Mester et coll., 2006; Miligi et coll., 2006; Seidler et coll., 2007) ou au cancer de manière générale (Anttila et coll., 1995); elles n'indiquaient pas non plus de hausse des cas de leucémie infantile attribuable à l'exposition maternelle (Shu et coll., 1999; Infante-Rivard et coll., 2005). Cependant, on a noté des effets sur les myélomes multiples (Spirtas et coll., 1991) et les carcinomes des cellules rénales (Schlehofer et coll., 1995).

Ainsi, les données épidémiologiques actuelles suggèrent que le tétrachloroéthylène pourrait avoir des effets cancérigènes. Cependant, vu le nombre d'études qui démontrent au contraire l'absence de lien entre l'exposition au tétrachloroéthylène et le cancer, tout en tenant compte de certaines limites telles que l'exposition à d'autres solvants potentiellement cancérigènes et l'absence d'une analyse de l'exposition au tétrachloroéthylène, il est difficile de tirer des conclusions définitives. Comme les cancers ont été observés de manière inégale à divers sites, il n'est pas aisé de tirer des conclusions quant à la cancérogénicité du tétrachloroéthylène chez l'humain sur la base de ces études. L'effet cancérigène jugé le plus constant d'une étude à l'autre est le cancer de la vessie (Guha et coll., 2012). Cependant, comme l'exposition n'a pas été évaluée de manière approfondie dans ces études, et comme on n'a pas relevé de tumeurs de la vessie dans les études sur des animaux de laboratoire, on ne peut pas inclure ce type de tumeur dans l'évaluation de la relation dose-réponse.

### 9.1.3 Toxicité pour la reproduction et le développement

Les effets toxiques possibles de l'exposition au tétrachloroéthylène en contexte professionnel sur la reproduction et le développement ont été examinés dans le cadre de plusieurs études cas-témoins et de cohorte. De manière globale, un risque accru d'avortement spontané a été signalé dans certaines de ces études (Hemminki et coll., 1980; Kyyronen et coll., 1989; Olsen et coll., 1990; Windham et coll., 1991; Doyle et coll., 1997), bien que d'autres (Ahlborg, 1990; Lindbohm et coll., 1990; Eskenazi et coll., 1991; Aschengrau et coll., 2009a), notamment celle sur l'exposition paternelle (Eskenazi et coll., 1991), n'aient relevé aucun signe indiquant que le tétrachloroéthylène induirait de tels avortements. L'exposition au tétrachloroéthylène présent dans les vapeurs du sol n'a pas été liée à une diminution du poids à la naissance ou à un retard de croissance du fœtus, mais une association non significative a été établie avec les anomalies cardiaques (Forand et coll., 2012).

On a évalué la possible toxicité du tétrachloroéthylène pour la reproduction et le développement dans un nombre limité d'études portant sur des collectivités exposées au produit par l'eau potable. Dans une région du Massachusetts où du tétrachloroéthylène a été relargué à partir de tuyaux à revêtement en vinyle, on a évalué les effets du produit sur la grossesse au sein d'une cohorte de femmes enceintes exposées à des concentrations de 1,5 à 80 µg/L (les zones les plus contaminées ont été rincées jusqu'à ce que les concentrations atteignent des valeurs inférieures à 40 µg/L) en prenant comme point de comparaison un groupe témoin non exposé. Ces enquêtes ont indiqué des associations non significatives entre l'exposition au tétrachloroéthylène et les anomalies congénitales comme des anomalies du tube neural et des fissures orales (Aschengrau et coll., 2009b). En outre, on n'a noté aucune association entre l'exposition au tétrachloroéthylène et le poids à la naissance (Aschengrau et coll., 2008), la durée de la grossesse (Aschengrau et coll., 2008) ou les avortements (Aschengrau et coll., 2009a). Plusieurs facteurs limitaient les résultats tirés de ces études, dont le fait que les concentrations de tétrachloroéthylène dans l'eau avaient été estimées à l'aide d'un modèle de transport par relargage et qu'on n'a pas pu inclure de données précises sur la consommation d'eau et les habitudes d'hygiène corporelle en raison de la remémoration imprécise des sujets; de plus, il est possible que certains avortements n'aient pas été déclarés. Une étude sur une population du nord du New Jersey exposée à divers produits chimiques dans l'eau potable a révélé une augmentation des cas de fissures orales lorsque les concentrations de tétrachloroéthylène dépassaient 10 ppb (10 µg/L) (Bove et coll., 1995). Cependant, on ignore la pertinence de cette observation puisqu'il est impossible de déterminer lequel des produits chimiques pourrait être à l'origine de cet effet. Bien d'autres produits chimiques étaient visés par cette étude, dont le trichloroéthylène, le 1,1,1-trichloroéthane, le *trans*-1,2-dichloroéthylène, le 1,1-dichloroéthylène, le tétrachlorométhane, le 1,2-dichloroéthane, le benzène, le dichlorométhane, le chlorure de vinyle, le chlorobenzène, les dichlorobenzènes, les trichlorobenzènes, le chlordane et les polychlorobiphényles.

À la section 9.1.2.1, on présente un survol d'autres études épidémiologiques concernant les effets neurodéveloppementaux, dont celles sur les effets du tétrachloroéthylène dans des populations exposées *in utero* par l'eau potable et jusqu'à l'âge de cinq ans (Janulewicz et coll., 2008, 2012; Aschengrau et coll., 2011, 2012; Getz et coll., 2012) et chez les enfants exposés par l'air intérieur d'immeubles d'appartements abritant un établissement de nettoyage à sec (Schreiber et coll., 2002; Storm et Mazor, 2004; New York State Department of Health, 2010; Storm et coll., 2011). Il y est aussi question d'une étude au sujet des effets du tétrachloroéthylène sur les niveaux de prolactine chez des femmes exposées au tétrachloroéthylène en contexte professionnel (Ferroni et coll., 1992); ces effets pourraient avoir des répercussions sur la reproduction.

## **9.2 Effets sur les animaux de laboratoire**

Les effets du tétrachloroéthylène sur la santé de modèles animaux ont fait l'objet d'un grand nombre d'études. Seuls les renseignements les plus pertinents tirés de ces études sont présentés dans les sections qui suivent.

### *9.2.1 Toxicité aiguë*

Le tétrachloroéthylène a une faible toxicité aiguë par voie orale. Les doses létales médianes (DL<sub>50</sub>) par voie orale se situent entre 2,4 et 13,0 g/kg p.c. chez le rat (Pozzani et coll., 1959; Smyth et coll., 1969; Withey et Hall, 1975; Hayes et coll., 1986) et sont de l'ordre de 6,4 à 9,6 g/kg p.c. chez la souris (Dybing et Dybing, 1946; Wenzel et Gibson, 1951; Bandman, 1990). On a enregistré des décès attribuables au tétrachloroéthylène à la plupart des doses d'exposition chez les rats et les souris exposés par inhalation pendant 4 heures à des doses de 2 445 à 5 163 ppm et de 2 328 à 3 786 ppm, respectivement; le taux de mortalité a atteint 100 % dans le groupe de rats traités à 5 163 ppm et dans les groupes de souris traitées à 2 971 et 3 786 ppm (NTP, 1986). Après une forte exposition, les symptômes ayant précédé la mort comprenaient des tremblements, l'ataxie et une dépression du système nerveux central chez les rats (Hayes et coll., 1986), et une hypoactivité et une anesthésie chez les souris (NTP, 1986).

Le système nerveux est le système le plus observé dans les études de toxicité aiguë du tétrachloroéthylène. Les effets neurologiques notés aux concentrations les plus faibles dans les études par voie orale et par inhalation étaient des effets neurocomportementaux, l'effet le plus faible (effet anticonvulsif) survenant après une exposition par gavage supérieure ou égale à 50 mg/kg p.c. (Chen et coll., 2002). On a constaté des changements de l'activité motrice après une exposition par ingestion supérieure ou égale à 150 mg/kg p.c. et après une exposition par inhalation supérieure ou égale à 90 ppm (Kjellstrand et coll., 1985; Moser et coll., 1995), avec une excitabilité accrue à des doses plus faibles et un ralentissement de l'activité à des doses plus élevées dans une étude (Moser et coll., 1995). On a également noté un accroissement du rythme circadien de l'activité motrice chez les rats ayant reçu de fortes doses par voie intrapéritonéale (Motohashi et coll., 1993). Parmi les autres effets neurocomportementaux observés à de fortes doses figuraient : une diminution de la capacité de redressement (Moser et coll., 1995); une démarche anormale, un accroissement de l'étalement de la patte de réception et une incapacité à saisir des dispositifs faisant appel à la force de préhension (Moser et coll., 1995); une diminution de l'équilibre et de la coordination (Umezu et coll., 1997); et une disparition du comportement appris (Warren et coll., 1996). Pour ce qui est des effets autres que neurocomportementaux, ce sont des effets sur les fonctions autonomes (dont une perturbation de la réponse de la pupille, du larmolement et de la salivation) que l'on a observés à des doses égales ou supérieures à 150 mg/kg p.c. administrées par gavage (Moser et coll., 1995). Au plus faible niveau d'exposition par inhalation de 200 ppm (6 heures par jour pendant 4 jours), on a noté des indicateurs neurochimiques de toxicité, dont une baisse de la teneur en acide ribonucléique (ARN) et en glutathion dans le cerveau, de même qu'une augmentation de l'activité de la cholinestérase (Savolainen et coll., 1977). On a noté d'autres effets neurologiques à des doses plus élevées, dont des changements de la forme et de l'amplitude des ondes de potentiels évoqués visuels, de potentiels évoqués au flash dans le cervelet et de potentiels évoqués somesthésiques (Mattsson et coll., 1998), une anesthésie confirmée par électroencéphalogramme (Mattsson et coll., 1998) et une diminution de la perception sensorielle (Chen et coll., 2002).

Les effets aigus découlant de l'exposition au tétrachloroéthylène sur d'autres organes n'ont fait l'objet que de quelques études. Les effets rénaux observés après injection intrapéritonéale comprenaient une dégénérescence hydropique et une nécrose des tubules chez la

souris (Klaassen et Plaa, 1966) ainsi qu'une calcification des tubules chez le chien (Klaassen et Plaa, 1967), la plus faible dose efficace moyenne (DE<sub>50</sub>) de 14 mmol/kg p.c. (2 322 mg/kg p.c.) entraînant la rétention de phénolsulfonephtaléine chez le chien. Les mêmes études ont révélé des effets hépatiques, soit une vacuolisation des hépatocytes chez la souris et le chien, de même qu'une hypertrophie du foie et des hépatocytes, des infiltrations cellulaires et une légère nécrose chez la souris; ici encore, les chiens se sont montrés plus sensibles, la DE<sub>50</sub> étant de 7,2 mmol/kg p.c. (1 194 mg/kg p.c.), mesurée par les taux sériques d'alanine-transaminase (ALT). On a également noté des effets immunotoxiques s'étant traduits par une diminution de l'activité bactéricide et une hausse de la mortalité attribuable à la pneumonie à streptocoques chez les souris exposées par inhalation à 50 ppm pendant 3 heures (Aranyi et coll., 1986) et par une stimulation des réactions allergiques (mesurée d'après l'augmentation de l'anaphylaxie cutanée passive après provocation antigénique) chez les souris exposées à 0,01 mg/kg p.c. et plus par injection intrapéritonéale (Seo et coll., 2012). On a observé des effets cardiotoxiques chez les lapins, les chats et les chiens ayant reçu du tétrachloroéthylène par injection, soit des arythmies ventriculaires, une vulnérabilité accrue du myocarde aux contractions ventriculaires prématurées, une bigéminie et une tachycardie; le seuil d'effet le plus bas, soit 10 mg/kg p.c., a été établi chez le lapin (Kobayashi et coll., 1982).

### *9.2.2 Exposition à court terme*

On a examiné les effets de l'exposition subaiguë et subchronique au tétrachloroéthylène sur divers organes dans de nombreuses études portant principalement sur l'exposition par gavage oral et par inhalation, avec quelques études portant sur l'exposition par injection intraveineuse ou intrapéritonéale. Aucune étude ne portait sur l'exposition des animaux de laboratoire par l'eau potable.

#### *9.2.2.1 Indicateurs cliniques et sérologiques de santé*

Des effets cliniques néfastes ont été notés après des expositions subaiguës et subchroniques au tétrachloroéthylène. On a enregistré une hausse de la mortalité chez les rats et les souris ayant reçu des doses de 1 000 mg/kg p.c. par gavage (Philip et coll., 2007) et égales ou supérieures à 1 600 ppm par inhalation (NTP, 1986). On a invariablement constaté une diminution de la prise de poids corporel chez les mâles et les femelles de diverses espèces de souris et de rats à des doses supérieures ou égales à 5 mg/kg p.c. administrées par gavage (Hayes et coll., 1986; Chen et coll., 2002) et à des doses supérieures ou égales à 75 ppm administrées par inhalation (Kjellstrand et coll., 1984; NTP, 1986; JISA, 1993; Wang et coll., 1993). Dans la plupart des études d'exposition subaiguë ou subchronique, on n'a pas examiné les paramètres hématologiques et de chimie clinique, mais, chez les souris exposées par gavage à 3 000 mg/kg p.c. pendant 15 jours, on a constaté une baisse du taux d'hémoglobine, du nombre de globules rouges, de l'hématocrite (Ebrahim et coll., 2001), de la glycémie et du nombre d'enzymes gluconéogéniques dans le sang ainsi qu'une augmentation de l'hexokinase, de l'aldolase et de la phosphoglucoisomérase (Ebrahim et coll., 1996); ces paramètres sont revenus à la normale après l'administration d'un antioxydant. Des changements des paramètres hématologiques et de chimie clinique ont également été signalés chez les souris et les rats après inhalation de concentrations supérieures ou égales à 609 ppm, mais les auteurs n'ont pas fourni de précisions sur ces effets (JISA, 1993).

#### *9.2.2.2 Effets neurologiques*

Les effets neurologiques ont été examinés dans le cadre de plusieurs études d'exposition subaiguë et subchronique au tétrachloroéthylène. Les animaux ont été exposés par gavage dans de l'huile, par inhalation ou par injection intrapéritonéale.

Le poids du cerveau entier (absolu ou relatif, ou les deux) a connu une diminution chez les rats femelles (mais pas chez les mâles) ayant reçu des doses de 1 400 mg/kg p.c. par jour par gavage (Hayes et coll., 1986) ainsi que chez les rats et les gerbilles exposés à des concentrations de 320 ppm par inhalation (Kyrklund et coll., 1988), aucun effet n'ayant été observé à des doses plus faibles (Hayes et coll., 1986). Après une exposition par inhalation à des concentrations supérieures ou égales à 320 ppm, le poids de certaines parties du cerveau (le cortex cérébral frontal et le tronc cérébral) a également diminué chez les gerbilles et les rats (Rosengren et coll., 1986).

Certaines études portaient également sur l'effet du tétrachloroéthylène sur la biochimie du cerveau – notamment les taux de protéines, d'acides aminés, d'acide désoxyribonucléique (ADN), de phospholipides, de cholestérol, d'acides gras, de neurotransmetteurs et de protéines de marquage – chez les rongeurs exposés par inhalation seulement. Parmi ces effets, c'est une modification de la teneur du cerveau en acides aminés qui a été observée à la plus faible concentration; des effets sur les taux de glutamine et de taurine ont été enregistrés à des concentrations supérieures ou égales à 120 ppm chez les gerbilles et les rats (Briving et coll., 1986). D'autres effets se sont manifestés à des expositions plus fortes. On a noté une diminution des concentrations d'ADN et de protéines dans certaines parties du cerveau (le cortex cérébral, le cervelet et le tronc cérébral) chez les rats et les souris (Rosengren et coll., 1986; Karlsson et coll., 1987). On a noté une tendance à la baisse des taux de cholestérol et de phospholipides et ainsi que de leur proportion chez les rats mâles et les gerbilles (Kyrklund et coll., 1987, 1990), mais pas à des concentrations de tétrachloroéthylène aussi faibles que 120 ppm (Kyrklund et coll., 1984). On a aussi constaté un changement des profils d'acides aminés dans le cortex cérébral et l'hippocampe des gerbilles et des rats, avec une tendance à l'élongation et à la désaturation des acides gras, donnant lieu à une hausse des concentrations d'acides gras polyinsaturés à très longue chaîne (Kyrklund et coll., 1987). En ce qui concerne les protéines de marquage, les résultats étaient variables, ayant enregistré : une hausse des protéines S-100 dans plusieurs lobes du cerveau (l'hippocampe, les lobes antérieur et postérieur du cervelet ainsi que le cortex occipital) et une baisse dans le cortex frontal chez les gerbilles (Rosengren et coll., 1986); mais une baisse des protéines S-100 et des protéines acides fibrillaires gliales dans le cortex cérébral, l'hippocampe et le tronc cérébral chez les rats (Wang et coll., 1993). Enfin, on a noté une diminution significative du taux d'acétylcholine et une baisse du taux de dopamine variant en fonction de la dose, mais non significative à quelque dose de tétrachloroéthylène que ce soit, chez les rats mâles exposés par inhalation (Honma et coll., 1980).

La seule étude sur l'exposition subaiguë ou subchronique dans laquelle on a examiné les effets neurophysiologiques a révélé des changements des potentiels évoqués visuels au flash de milatence chez les rats exposés par inhalation à des concentrations de 800 ppm (Mattsson et coll., 1998).

Les effets neurocomportementaux observés à la plus faible dose dans les études par gavage étaient des effets antinociceptifs et anticonvulsifs (pour les spasmes myocloniques et le clonus de l'avant-bras) chez les rats mâles exposés à des doses supérieures ou égales à 5 mg/kg p.c. par jour par gavage pendant 8 semaines (Chen et coll., 2002). Même si l'on ne sait pas exactement si ces effets sont néfastes, à plus forte dose administrée dans cette étude (50 mg/kg p.c. par jour), on a observé des effets plus clairement indésirables, comme une diminution de l'activité motrice et un cabrement. Dans les études sur l'exposition par inhalation, l'effet traduisant la plus grande sensibilité était également lié à l'activité motrice, mais on a constaté un accroissement de l'activité motrice, par rapport aux témoins, chez les souris exposées à 225 ppm 16 heures par jour (et à des concentrations plus élevées, mais pendant des périodes

plus courtes, pour une concentration moyenne pondérée dans le temps sur 24 heures identique<sup>2</sup>) pendant 30 jours (Kjellstrand et coll., 1984). Comme on a enregistré une baisse de l'activité aux faibles doses et une augmentation de l'activité aux doses élevées<sup>3</sup>, l'effet sur l'activité était l'inverse de celui observé dans les études de toxicité aiguë. On a également vu un accroissement du rythme circadien de l'activité motrice aux fortes doses dans l'étude de Kjellstrand et coll. (1984). Certains éléments indiquant de faibles effets neuromusculaires ont été relevés chez les rats puisque des hausses significatives n'ont été enregistrées qu'en ce qui a trait aux résultats globaux et non individuels des tests neuromusculaires (la démarche, le réflexe de redressement, la force de préhension des membres antérieurs et postérieurs ainsi que l'étalement de la patte de réception) (Moser et coll., 1995) et puisque la force de préhension est demeurée inchangée dans une autre étude (Mattsson et coll., 1998).

Des effets neurologiques se sont aussi produits chez des rongeurs exposés à court terme avant la naissance ou en tant que petits. Chez les souris exposées par gavage oral à des doses de tétrachloroéthylène aussi faibles que 5 mg/kg p.c. par jour pendant 7 jours à partir du 10<sup>e</sup> jour après la naissance, on a noté un comportement hyperactif plus tard au cours du développement (c.-à-d. à 60 jours, mais pas à 17 jours) (Fredriksson et coll., 1993). Une perturbation du comportement a également été signalée dans le cas de rats exposés *in utero* (Nelson et coll., 1980; Szakmáry et coll., 1997). De plus, dans une étude portant sur des souris exposées à du tétrachloroéthylène, du chloroforme et du bromoforme par l'eau potable pendant toute la durée de la gestation, du sevrage et du développement, on a noté des changements du comportement associés à l'autisme chez la progéniture mâle (mais pas femelle) (Guariglia et coll., 2011). On n'a enregistré aucune modification au niveau des acides gras du cerveau consécutivement à l'exposition *in utero* (Kyrklund et Haglid, 1991); toutefois, on a relevé une diminution des taux d'acétylcholine et de dopamine (Nelson et coll., 1980). Ces études semblent indiquer que le tétrachloroéthylène pourrait toucher le système nerveux et entraîner des perturbations du comportement à des stades ultérieurs du développement.

### 9.2.2.3 Effets hépatiques

On a noté une hausse des poids absolu et relatif du foie dans de nombreuses études, ces effets étant plus systématiquement observés chez la souris, surtout aux faibles doses d'exposition. Chez cette espèce, l'exposition par gavage oral à des doses aussi faibles que 100 mg/kg p.c. par jour (Schumann et coll., 1980; Ebrahim et coll., 1996) et par inhalation à 9 ppm (Kjellstrand et coll., 1985; Odum et coll., 1988; Kyrklund et coll., 1990) a invariablement entraîné une telle hausse. Chez le rat, on a enregistré des hausses du poids du foie à des doses supérieures ou égales à 1 000 mg/kg p.c. par jour dans deux études sur l'exposition par gavage (Hayes et coll., 1986; Goldsworthy et Popp, 1987), alors qu'on n'a observé aucun effet à 1 000 mg/kg p.c. par jour dans une autre étude (Schumann et coll., 1980); de même, dans des études sur l'exposition par inhalation, on a noté des effets à 320 ppm (Kyrklund et coll., 1988), mais pas à 200 ou à 400 ppm (Odum et coll., 1988). Les effets sur le poids du foie étaient réversibles dans une certaine mesure (mais pas complètement) lorsque l'exposition cessait (Kjellstrand et coll., 1984; Kyrklund et coll., 1990).

On a également relevé des indicateurs biochimiques signalant des effets hépatiques dans plusieurs études. Les effets traduisant la plus grande sensibilité étaient des augmentations du taux

---

<sup>2</sup> 450 ppm pendant 8 heures par jour, 900 ppm pendant 4 heures par jour, 1 800 ppm pendant 2 heures par jour et 3 600 ppm pendant 1 heure par jour.

<sup>3</sup> Dans l'étude de Kjellstrand et coll. (1984), les expositions ont été ajustées de manière linéaire en fonction d'une concentration moyenne pondérée dans le temps sur 24 heures de 150 ppm. Comme 1 ppm de tétrachloroéthylène dans l'air équivaut à 6,78 mg/m<sup>3</sup>, et en supposant, par défaut, que 1 mg/m<sup>3</sup> dans l'air fournit une dose de 1,33 mg/kg p.c. par jour aux souris (Santé Canada, 1994), la dose quotidienne est estimée à 1 353 mg/kg p.c. par jour.

de triglycérides dans le foie à des doses supérieures ou égales à 100 mg/kg p.c. par jour administrées par gavage (Buben et O'Flaherty, 1985) ainsi qu'une hausse réversible de l'activité de la butyrylcholinestérase plasmatique chez les souris exposées par inhalation à des concentrations supérieures ou égales à 37 ppm (Kjellstrand et coll., 1984). Parmi les autres effets notés à des doses plus fortes figuraient une hausse des enzymes associées à la glycolyse et une baisse de celles associées à la gluconéogenèse (Ebrahim et coll., 1996) ainsi qu'une hausse de l'activité de l'ALT (appelée glutamate-pyruvate transaminase sérique dans des études plus anciennes) (Philip et coll., 2007) et de la glucose-6-phosphatase (Buben et O'Flaherty, 1985).

Divers changements morphologiques et histologiques ont été observés chez les animaux exposés au tétrachloroéthylène par gavage ou par inhalation pendant une période allant jusqu'à 90 jours. Chez les animaux exposés par gavage à des doses supérieures ou égales à 100 mg/kg p.c. par jour, l'effet s'étant manifesté à la plus faible dose était l'hypertrophie des hépatocytes (Buben et O'Flaherty, 1985); cet effet a aussi été constaté dans une étude sur l'exposition par inhalation (Odum et coll., 1988). Dans une étude sur l'exposition continue par inhalation à des doses supérieures ou égales à 9 ppm, on a noté une décoloration du foie, une hypertrophie des hépatocytes, une vacuolisation et une accumulation de cellules inflammatoires<sup>4</sup> à la plus faible dose (Kjellstrand et coll., 1984). Ces effets ont aussi été relevés dans d'autres études, quoiqu'à des doses d'exposition plus élevées (décoloration du foie [Buben et O'Flaherty, 1985; JISA, 1993; Philip et coll., 2007]; vacuolisation et infiltration de cellules inflammatoires et immunitaires [NTP, 1986; Odum et coll., 1988]). Les effets répertoriés à des doses plus élevées comprenaient : une dégénérescence (Buben et O'Flaherty, 1985; Ebrahim et coll., 1996; Philip et coll., 2007) et une nécrose des hépatocytes (Ebrahim et coll., 1996); une hypertrophie de la zone centrale (JISA, 1993); une prolifération des peroxysomes, une accumulation de lipides et des changements dans les taux de mitochondries (Odum et coll., 1988); des amas cytoplasmiques et une caryorexie (la désintégration du noyau) (Buben et O'Flaherty, 1985); et une stase biliaire (NTP, 1986). Parmi les effets mentionnés précédemment, on n'a observé que l'hypertrophie des hépatocytes chez le rat, qui s'est manifesté à des doses plus élevées que chez la souris. Chez le rat, on a aussi noté une congestion du foie (NTP, 1986), des foyers hépatiques (Story et coll., 1986) ainsi qu'une perturbation de l'affinité des hépatocytes pour les colorants (Schumann et coll., 1980).

#### *9.2.2.4 Effets rénaux*

Le tétrachloroéthylène a entraîné une augmentation des poids absolu et relatif des reins dans certaines études sur l'exposition par gavage à des doses supérieures ou égales à 400 mg/kg p.c. par jour, les rats mâles semblant plus sensibles que les femelles et les effets se produisant à des doses plus faibles chez le rat que chez la souris (Hayes et coll., 1986; Green et coll., 1990; Ebrahim et coll., 1996; Jonker et coll., 1996). À l'inverse, dans une autre étude sur l'exposition par gavage (Goldsworthy et Popp, 1987) et dans les études sur l'exposition par inhalation (Odum et coll., 1988; Green et coll., 1990), on n'a enregistré aucune augmentation des poids relatif ou absolu des reins.

Les changements biochimiques entraînés par les effets rénaux n'ont été étudiés que dans des études sur l'exposition par gavage, et surtout chez le rat, l'effet traduisant la plus grande sensibilité étant lié à la protéinurie (augmentation de l'excrétion urinaire d'albumine, de RBP et de  $\alpha$ 2-microglobuline, et augmentation transitoire du *N*-acétylglutamate [NAG]) à des doses supérieures ou égales à 500 mg/kg p.c. par jour (Bergamaschi et coll., 1992; Jonker et coll.,

---

<sup>4</sup> On mentionnait que ces effets s'étaient produits chez les souris exposées, mais comme les données s'y rapportant n'étaient pas présentées comme telles dans l'étude, il est difficile de déterminer si leur incidence et leur gravité étaient en fait significativement plus élevées que chez les témoins à des doses d'exposition aussi faibles que 9 ppm.

1996). À des doses plus fortes, on a noté un accroissement du volume urinaire ainsi que des changements des concentrations de PA, de NAG, de glucose, de gamma-glutamyl transpeptidase, de lactate déshydrogénase (LDH), d'aspartate transaminase (AST) et d'ALT dans l'urine (Green et coll., 1990; Jonker et coll., 1996). Chez la souris, on a enregistré une hausse des enzymes glycolytiques et une baisse des enzymes gluconogéniques dans les reins (Ebrahim et coll., 1996), mais le tétrachloroéthylène n'a semblé avoir aucun effet sur les taux d'azote uréique sanguin (BUN) (Philip et coll., 2007) ou de catalase dans les reins (Odum et coll., 1988).

Les changements morphologiques et histologiques rénaux survenant après une exposition subaiguë ou subchronique au tétrachloroéthylène touchaient surtout le tube contourné proximal, et c'est chez le rat qu'on a enregistré la majorité des effets. L'effet observé à des doses supérieures ou égales à 500 mg/kg p.c. par jour administrées par gavage était une accumulation de gouttelettes de protéines (hyalines) (Green et coll., 1990; Bergamaschi et coll., 1992), mais on n'a pas relevé cet effet dans une étude sur l'exposition par inhalation (Green et coll., 1990); on constatait parfois des effets chez les femelles, mais ils se produisaient plus tôt et ils étaient plus graves chez les mâles (Bergamaschi et coll., 1992). On a constaté une prolifération des peroxyosomes dans les reins chez les souris mâles et les rats à des concentrations supérieures ou égales à 200 ppm (Odum et coll., 1988) et chez les souris exposées à des doses de 1 000 mg/kg p.c. par jour par gavage (Goldsworthy et Popp, 1987). D'autres effets tubulaires rénaux ont été enregistrés à des doses d'exposition plus élevées, principalement chez les rats mâles, notamment : la nécrose (Goldsworthy et coll., 1988), la régénération (Goldsworthy et coll., 1988), la prolifération cellulaire (Goldsworthy et coll., 1988), la formation de cylindres urinaires (Green et coll., 1990) ainsi que la vacuolisation et la caryomégalie (grossissement du noyau) chez les rats femelles (Jonker et coll., 1996). Chez la souris, les changements signalés comprenaient une caryomégalie dans l'épithélium des tubules rénaux (NTP, 1986), des changements non précisés dans le tube contourné proximal (JISA, 1993) ainsi qu'une hypercellularité du glomérule rénal (Ebrahim et coll., 1996).

#### *9.2.2.5 Effets sur d'autres organes et systèmes*

L'immunotoxicité du tétrachloroéthylène a été examinée dans deux études sur l'exposition subaiguë. On a établi que le tétrachloroéthylène stimulait les réactions allergiques à cause d'augmentations de l'anaphylaxie cutanée passive variant en fonction de la dose chez les souris ayant reçu des doses moyennes de 0,07 µg/jour et de 7,2 µg/jour<sup>5</sup> administrées par l'eau potable avant une provocation antigénique (Seo et coll., 2012). On n'a pas enregistré d'accroissement de la vulnérabilité aux infections respiratoires chez les souris exposées à 25 ppm par inhalation (Aranyi et coll., 1986).

On a noté une congestion pulmonaire chez les rats mâles et femelles exposés par inhalation à des concentrations de 1 600 ppm pendant 13 semaines; cet effet n'a toutefois pas été constaté à des concentrations moindres (NTP, 1986).

#### *9.2.3 Exposition à long terme et cancérogénicité*

Les effets néfastes de l'exposition au tétrachloroéthylène par l'eau potable n'ont été examinés dans aucune étude à long terme. Dans quelques expériences, on a exposé des animaux au produit par gavage, mais la plupart des études relatives aux effets du tétrachloroéthylène sur les animaux portaient sur l'exposition par inhalation.

Dans les trois principales études sur toute la durée de vie chez les rongeurs, on a exposé des rats et des souris (50 de chaque sexe par groupe) à diverses concentrations de

---

<sup>5</sup> On ne mentionnait pas le poids corporel des souris dans cette étude; cependant, les doses sont de 2,3 et de 240 µg/kg p.c. par jour si l'on suppose un poids corporel de 0,03 kg (tiré de SantéCanada, 1994).

tétrachloroéthylène. Dans la première étude sur l'exposition par inhalation, on a exposé des rats F344 à des concentrations de 0, 200 ou 400 ppm, et des souris B6C3F1 à des concentrations de 0, 100 ou 200 ppm, 6 heures par jour, 5 jours par semaine, pendant 103 semaines dans les deux cas (NTP, 1986). Dans l'autre étude, on a exposé des rats F344 à des concentrations de 0, 50, 200 ou 600 ppm ainsi que des souris Crj:BDF1 à des concentrations de 0, 10, 50 ou 250 ppm 6 heures par jour, 5 jours par semaine, pendant 104 semaines (JISA, 1993). Dans l'étude sur l'exposition par ingestion, on a exposé les animaux par gavage dans de l'huile de maïs pendant 71 semaines (observation poursuivie jusqu'à 110 semaines) dans le cas des rats Osborne-Mendel, et pendant 78 semaines (observation poursuivie jusqu'à 90 semaines) dans le cas des souris B6C3F1 (NCI, 1977). Les doses administrées ont été changées dans tous les groupes au cours de l'étude, les doses moyennes pondérées dans le temps étant respectivement de 471 et de 474 mg/kg p.c. par jour chez les rats mâles et femelles traités à faible dose, de 941 et de 949 mg/kg p.c. par jour chez les rats mâles et femelles traités à forte dose, de 536 et de 386 mg/kg p.c. par jour chez les souris mâles et femelles traitées à faible dose, et de 1 072 et de 772 mg/kg p.c. par jour chez les souris mâles et femelles traités à forte dose. L'étude sur l'exposition par ingestion est jugée non concluante à cause de l'incidence élevée de maladies respiratoires et de mortalité enregistrée dans les groupes exposés, qui a mené à une fin hâtive de l'étude. Par conséquent, les études du NTP (1986) et de la JISA (1993) pèsent davantage dans l'évaluation de la relation dose-réponse.

#### *9.2.3.1 Indicateurs cliniques et sérologiques de santé*

Des effets sur la santé générale ont été observés après une exposition au tétrachloroéthylène pendant toute la durée de vie dans les trois études. On a noté une inhibition de la prise de poids corporel chez les rats comme chez les souris dans deux de ces études (NCI, 1977; JISA, 1993), mais pas dans celle du NTP (1986). De plus, dans l'étude de la JISA (1993), on a enregistré une baisse de la consommation alimentaire chez les rats et les souris. Dans les trois études, la survie était en général plus faible chez les animaux exposés au tétrachloroéthylène que chez les témoins. Les effets semblaient être liés à la dose, les animaux traités à forte dose ayant un taux de mortalité plus élevé et des cas de mort précoce plus nombreux (NCI, 1977; NTP, 1986; JISA, 1993). Les signes cliniques chez les animaux exposés par gavage comprenaient : une posture voûtée et des taches sur le pelage chez les rats et les souris; des plaies et des irritations sur le corps, une alopecie et une posture voûtée chez les souris; et la salivation chez les rats (NCI, 1977).

Des effets hématologiques et biochimiques ont également été mesurés dans l'étude de la JISA (1993). On a noté une hausse de la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine chez les rats et les souris femelles ayant reçu de fortes doses, alors qu'on a enregistré une baisse de ce paramètre chez les souris mâles ayant reçu de fortes doses. On a aussi enregistré une diminution du volume cellulaire moyen et de la numération plaquettaire chez les souris mâles exposées à une concentration de 250 ppm. Le nombre de globules rouges ainsi que l'hématocrite ont augmenté dans le groupe traité à forte dose chez les souris tant mâles que femelles. Chez les souris femelles traitées à faible dose, la proportion de neutrophiles segmentés a connu une hausse, tandis que celle des lymphocytes a connu une baisse. Les taux de triglycérides ont diminué chez les rats femelles et les souris mâles traités à forte dose, et on a enregistré une chute de la glycémie chez les souris mâles traitées à forte dose; cependant, les taux de protéines totales et de cholestérol total ont monté chez les souris mâles traitées à forte dose. L'activité de la LDH a augmenté chez les souris mâles et femelles. Les concentrations de potassium ont grimpé chez les rats femelles traités à forte dose, mais diminué chez les souris femelles traitées à forte dose. Les concentrations de calcium ont connu une hausse chez les souris femelles traitées à forte dose, et celles de chlorure ont baissé chez les souris mâles et femelles traitées à forte dose (JISA, 1993). D'autres effets

biochimiques signalant des effets sur le foie et les reins ont été notés et sont décrits dans les sections concernant ces organes.

#### *9.2.3.2 Effets neurologiques*

Même si les effets neurologiques plus subtils n'ont pas été examinés dans les trois études animales sur toute la durée de vie, les tissus du cerveau ont été analysés pour y déceler toute anomalie macroscopique et histologique. Aucun effet néfaste n'a été noté dans l'étude du NCI (1977). On a constaté une augmentation du poids relatif du cerveau chez les souris mâles et femelles traitées à fortes doses dans l'étude de la JISA (1993). En outre, les dépôts vitreux dans le cerveau étaient significativement plus importants chez les souris mâles traitées à 50 ppm, mais pas chez les mâles traités à forte dose (JISA, 1993). L'étude du NTP (1986) a révélé une corrélation positive significative entre la dose et l'augmentation des gliomes chez les rats mâles exposés à des concentrations de 200 et de 400 ppm; cependant, l'incidence des gliomes dans chaque groupe n'était pas plus élevée que chez les témoins (NTP, 1986).

#### *9.2.3.3 Effets hépatiques*

La seule étude dans laquelle on signalait des changements du poids du foie était celle de la JISA (1993). Les poids absolu et relatif du foie ont augmenté chez les rats femelles exposés à des concentrations de 50 et de 600 ppm (mais pas de 200 ppm, et aucun effet n'a été enregistré chez les rats mâles). Des hausses des poids absolu et relatif du foie ont été notées chez les souris mâles exposées à une concentration de 250 ppm, mais seul le poids relatif du foie a grimpé chez les souris femelles exposées à une concentration de 250 ppm (JISA, 1993).

Parmi les études sur toute la durée de vie, l'étude de la JISA (1993) était la seule à considérer les effets biochimiques. On a noté des effets sur les taux d'indicateurs hépatiques dans le sang, soit une hausse de l'ALT et des concentrations chez les rats mâles et les souris femelles traités à forte dose, de même que chez les rats femelles et les souris mâles traitées à doses moyenne et élevée; chez les souris, on a aussi enregistré une hausse de l'AST chez les mâles traités à dose moyenne et chez les femelles traitées à forte dose, ainsi que de la bilirubine totale et de la PA chez les mâles et les femelles traités à forte dose (JISA, 1993).

La prévalence des effets hépatiques était plus grande chez la souris que chez le rat. Aucun effet néfaste n'a été relevé chez le rat dans deux des études (NCI, 1977; NTP, 1986). Dans la troisième étude, la NOAEL relative aux effets hépatiques était de 50 ppm puisqu'on a observé une hausse des cas d'hépatite spongieuse chez les mâles exposés à des doses supérieures ou égales à 200 ppm ainsi qu'une diminution de la granulation chez les femelles exposées à des doses supérieures ou égales à 200 ppm, cela chez des sujets morts ou mourants (JISA, 1993). Chez les rats mâles exposés à des doses de 600 ppm, on a également enregistré une augmentation non significative de l'hyperplasie. On n'a pas noté de hausse significative des tumeurs, mais deux cas d'adénomes hépatocellulaires ont été constatés (comparativement à zéro dans les autres groupes).

On a étudié les effets histologiques non néoplasiques sur le foie des souris dans les trois études sur toute la durée de vie. On a observé une angiectasie et une dégénérescence de la zone centrale chez les mâles et les femelles exposés à des concentrations de 250 ppm (de même que chez les mâles dont on ne prévoyait qu'une dissection) (JISA, 1993). On a également constaté une augmentation significative de la dégénérescence de la zone centrale chez les mâles et les femelles exposés à une concentration de 250 ppm. On a observé une nécrose chez les mâles exposés à 250 ppm (JISA, 1993), les mâles exposés à 100 ppm ou plus et les femelles exposées à 200 ppm (NTP, 1986). On n'a constaté une prolifération cellulaire sous forme de foyers de cellules altérées que chez trois mâles du groupe ayant reçu une forte dose par gavage (NCI, 1977), et pas dans les

autres études. La dose minimale avec effet nocif observé (LOAEL) en ce qui concerne les effets non néoplasique a été établie à 100 ppm d'après la nécrose observée chez les mâles dans l'étude du NTP (1986).

On a aussi observé des tumeurs chez les souris dans les trois études sur toute la durée de vie. Les cas d'adénomes et de carcinomes hépatocellulaires ont également connu une hausse chez les souris dans toutes les études, avec une tendance significativement positive à cet égard. Dans une étude, les carcinomes hépatocellulaires avaient également produit des métastases qui avaient touché d'autres organes (NTP, 1986). On a aussi relevé une tendance positive en ce qui concerne les hémangioendothéliomes chez les souris mâles dans une étude (JISA, 1993).

#### *9.2.3.4 Effets rénaux*

L'effet du tétrachloroéthylène sur le poids des reins était variable. Les poids absolu et relatif de ces organes ont augmenté chez les rats mâles exposés à des concentrations supérieures ou égales à 200 ppm, le poids relatif des reins a connu une hausse chez les rats femelles exposés à des concentrations supérieures ou égales à 200 ppm, de même que chez les souris mâles et femelles exposées à 250 ppm, alors qu'on a enregistré une diminution du poids absolu des reins chez les souris mâles exposées à 250 ppm (JISA, 1993).

On n'a mesuré des effets biochimiques que dans l'étude de la JISA (1993). Les effets pertinents aux reins observés dans le sang variaient, le taux de BUN ayant connu une hausse chez les souris femelles traitées à dose moyenne et une baisse chez les rats mâles traités à forte dose (JISA, 1993).

Des effets non néoplasiques ont été observés au niveau des reins chez le rat et la souris, dont la plupart touchaient le tube contourné proximal. On a constaté une hypertrophie nucléaire, surtout dans le tube contourné proximal, chez tous les groupes de rats et de souris, quelle que soit l'exposition, dans l'étude du NTP (1986), ainsi que chez les rats mâles exposés à des concentrations supérieures ou égales à 200 ppm, chez les rats femelles exposés à 600 ppm et chez les souris mâles et femelles exposées à 250 ppm (de même que chez les mâles traités à faible dose dont la dissection était prévue) dans l'étude de la JISA (1993). Parmi les autres effets sur le tube contourné proximal figuraient : une dilatation atypique dans tous les groupes traités à forte dose (JISA, 1993); une dégénérescence, une nécrose et une régénération dans l'épithélium, des infiltrations de cellules inflammatoires, une fibrose et des foyers de minéralisation chez les rats mâles et femelles (NCI, 1977); et une hyperplasie chez un petit nombre de rats (NTP, 1986). Des néphropathies ont été relevées chez la plupart des rats et des souris mâles et femelles exposés par gavage (NCI, 1977), et on a observé une néphrose chez les souris femelles exposées par inhalation dans l'étude du NTP (1986). On a également trouvé des cylindres urinaires dans les reins des souris mâles traitées et des souris femelles traitées à forte dose dans l'étude du NTP (1986). La NOAEL relative aux effets rénaux a été établie à 50 ppm dans l'étude de la JISA (1993) d'après l'hypertrophie nucléaire constatée à 250 ppm; la LOAEL établie à partir du même effet était de 100 ppm dans l'étude du NTP (1986).

On a noté une légère augmentation des néoplasmes rénaux (non statistiquement significative) chez les rats mâles dans l'une des études. Dans l'étude du NTP (1986), on a constaté la présence d'adénomes et d'adénocarcinomes (combinés) des cellules tubulaires chez 2 % des témoins, 6 % des rats traités à faible dose et 8 % des rats traités à forte dose.

#### *9.2.3.5 Effets sur d'autres organes et systèmes*

On a relevé des signes d'immunotoxicité dans l'étude de la JISA (1993). Une splénomégalie a été constatée chez les rats mâles et femelles de tous les groupes exposés, et les poids relatif et absolu de la rate ont connu une hausse chez les souris mâles traitées à 250 ppm. On a enregistré une diminution de l'hématopoïèse extramédullaire chez les rats mâles exposés à

200 ppm (mais pas à des doses plus élevées) dont la dissection était prévue, mais une augmentation chez les souris mâles et femelles exposées à la plus forte dose, de même que chez les souris femelles exposées à une faible dose.

Le poids relatif des surrénales a connu une hausse chez les souris mâles traitées à forte dose dans l'étude de la JISA (1993). De plus, on a noté une augmentation de l'hyperplasie dans les médullosurrénales chez les rats mâles traités, de même que dans les corticosurrénales des rats femelles traités à forte dose dans l'étude du NTP (1986).

Des effets sur le tractus gastro-intestinal ont été observés chez les animaux exposés par inhalation. Ces effets comprenaient des ulcères dans l'estomac antérieur chez les rats mâles exposés à 400 ppm (NTP, 1986) ainsi qu'une diminution de l'hyperplasie de l'intestin moyen chez les souris mâles et femelles exposées à 250 ppm dont la dissection était prévue, de même que chez les souris mâles exposées à 10 ppm dont la dissection était prévue (JISA, 1993).

Le tétrachloroéthylène a eu des effets néfastes sur les dents et le squelette des souris dans l'étude de la JISA (1993). On a observé une dysplasie des dents chez les souris mâles exposées à des concentrations supérieures ou égales à 50 ppm ainsi qu'une augmentation de l'ostéosclérose chez les souris femelles exposées à 250 ppm.

On a noté des effets non néoplasiques sur les voies respiratoires, mais seulement dans les études sur l'exposition par inhalation. Parmi ces effets figuraient : une augmentation du poids des poumons chez les rats femelles et chez les souris mâles et femelles (JISA, 1993); une réduction des changements cellulaires dans l'épithélium respiratoire des rats femelles ainsi que des souris mâles et femelles, et dans l'épithélium olfactif des souris mâles et femelles (JISA, 1993); une thrombose des fosses nasales chez les rats (NTP, 1986) ainsi que des caillots de sang non définis chez les rats mâles (JISA, 1993); et une congestion pulmonaire chez les souris mâles (NTP, 1986). On a également relevé des effets cardio-vasculaires, mais ils se limitaient à une augmentation du poids relatif du cœur chez les souris femelles exposées à 200 ppm (JISA, 1993).

Des effets néoplasiques touchant divers organes qui n'ont pas été décrits dans les sections précédentes étaient également associés à l'exposition au tétrachloroéthylène. On a noté une hausse de l'incidence de leucémie à cellules mononuclées (LCM) chez les rats mâles et femelles dans l'étude du NTP (1986), qui était significative compte tenu de l'augmentation dans tous les groupes exposés par rapport aux témoins et de la tendance positive observée. Aux premiers stades de la maladie, l'infiltration se limitait surtout aux sinusoides du foie et à la pulpe interfolliculaire de la rate, mais, à mesure que la maladie évoluait, l'infiltration se répandait à la plupart des organes et des tissus (NTP, 1986). L'incidence de LCM dessinait une tendance significative chez les souris mâles et femelles, et elle a connu une augmentation significative chez les souris mâles traitées à forte dose dans l'étude de la JISA (1993). Dans une étude, on a constaté des hausses des fibroadénomes mammaires chez les rats femelles du groupe exposé à la dose la plus faible (50 ppm), mais pas chez ceux des groupes traités à plus forte dose (JISA, 1993). On a relevé une tendance positive significative en ce qui concerne les phéochromocytomes dans les surrénales chez les rats mâles (NTP, 1986), les adénomes dans les glandes de Harder (glandes lacrymales) chez les souris mâles, et les hémangioendothéliomes dans tous les organes (y compris la rate) chez les souris mâles et femelles (JISA, 1993). On a aussi observé une métaplasie des cellules squameuses du nez chez les rats mâles traités dans une étude (NTP, 1986).

#### *9.2.4 Toxicité pour la reproduction et le développement*

Les études animales sur les effets du tétrachloroéthylène sur la reproduction et le développement concernaient principalement l'exposition par inhalation, ne disposant que de données limitées sur les effets associés à l'exposition par voie orale. Trois études ont abordé les effets de l'exposition au tétrachloroéthylène par voie orale sur la reproduction ou le

développement. Comme ces études se limitaient à quelques doses et effets, on ne peut en tirer que des conclusions limitées. L'exposition de rates gravides à des doses supérieures ou égales à 900 mg/kg p.c. par jour administrées par gavage aux jours 6 à 19 de la gestation a entraîné une augmentation des cas de résorption et de mortalité postnatale ainsi que des cas de microphthalmie et d'anophthalmie chez la progéniture (Narotsky et Kavlock, 1995). Les deux autres études sur l'exposition par ingestion (Fredriksson et coll., 1993; Guariglia et coll., 2011) – abordées à la section 9.2.2.2 – ont révélé des effets neurocomportementaux chez les souris exposées avant la naissance à des doses supérieures ou égales à 5 mg/kg p.c. par jour.

Les études sur l'exposition au tétrachloroéthylène par inhalation pendant la gestation ne semblent pas indiquer de tératogénicité à des doses allant jusqu'à 500 ppm chez le lapin et jusqu'à 900 ppm chez le rat (Nelson et coll., 1980; Hardin et coll., 1981; Carney et coll., 2006). Cependant, dans plusieurs études, on signalait une ossification incomplète ou tardive chez les rats et les souris exposés *in utero* (Schwetz et coll., 1975; Szakmáry et coll., 1997; Carney et coll., 2006). Des effets neurologiques néfastes ont été observés après une exposition intra-utérine par inhalation (Nelson et coll., 1980; Kyrklund et Haglid, 1991; Szakmáry et coll., 1997), comme on l'indiquait à la section 9.2.2.2. Les études sur l'exposition par inhalation semblent indiquer que l'exposition au tétrachloroéthylène pendant la gestation pourrait entraîner un accroissement des cas de résorption ainsi qu'une diminution du poids fœtal (Schwetz et coll., 1975; Szakmáry et coll., 1997). Une étude portant sur plusieurs générations dans laquelle des rats ont été exposés à 1 000 ppm a révélé une diminution du nombre de naissances vivantes, une augmentation du taux de mortalité des petits pendant la lactation ainsi qu'une réduction de la croissance, que les petits aient subi ou non une exposition, ce qui confirme l'existence d'effets *in utero* (Tinston, 1995). Lorsque des femelles n'ayant pas subi d'exposition ont été accouplées avec des mâles exposés, on n'a relevé aucun effet, ce qui semble indiquer l'absence d'effets chez les petits de mâles ayant été exposés (Tinston, 1995). Cependant, dans une étude, on a noté une augmentation des anomalies du sperme chez les souris après une exposition à 500 ppm de tétrachloroéthylène 7 heures par jour, pendant 5 jours consécutifs (Beliles, 2002).

Dans l'ensemble, les études semblent indiquer que l'exposition au tétrachloroéthylène pendant la gestation peut avoir une incidence sur la survie de la progéniture et pourrait perturber l'ossification. L'exposition par inhalation pendant la gestation ou au début du développement pourrait également produire des effets neurologiques à l'âge adulte.

### 9.3 Génotoxicité

#### 9.3.1 Études *in vitro*

On a étudié la génotoxicité *in vitro* du tétrachloroéthylène et de la plupart de ses métabolites. Dans l'ensemble, les études ne semblent pas indiquer que le tétrachloroéthylène est génotoxique. Cependant, ses métabolites pourraient avoir des effets génotoxiques.

Le tétrachloroéthylène n'a fait augmenter le taux de mutation au niveau du locus de la thymidine kinase des cellules de lymphome de souris L5178Y/TK<sup>+/-</sup> à aucune des doses étudiées (6,25, 12,50, 25, 50 et 100 nL/mL), avec ou sans activation métabolique par la fraction S9, même si on a noté un accroissement des mutations chez les témoins positifs (NTP, 1986). On n'a pas non plus relevé de mutations géniques dans les systèmes bactériens, dont *Escherichia coli* et *Salmonella typhimurium*, en l'absence d'activation métabolique ou en présence de la fraction S9 standard (Greim et coll., 1975; Bartsch et coll., 1979; Hardin et coll., 1981; Kringstad et coll., 1981; Haworth et coll., 1983; Connor et coll., 1985; Shimada et coll., 1985; NTP, 1986; Milman et coll., 1988; Warner et coll., 1988; Roldan-Arjona et coll., 1991; DeMarini et coll., 1994; Watanabe et coll., 1998; Emmert et coll., 2006). Cependant, l'exposition de cellules bactériennes possédant une activité métabolique accrue a révélé l'existence d'une relation dose-réponse claire,

témoignant de la contribution de l'activation métabolique dans la génotoxicité du tétrachloroéthylène (Vamvakas et coll., 1989a).

Des études sur d'autres effets génotoxiques ne semblent pas non plus indiquer que le tétrachloroéthylène est génotoxique. On n'a pas observé d'aberrations chromosomiques dans les cellules ovariennes de hamster chinois exposées à des concentrations de tétrachloroéthylène de 17, 34,1, 68,1 et 136,3 µg/mL, avec ou sans activation métabolique par la fraction S9 (la plus forte concentration n'a pas été testée en présence de la fraction S9 standard) (NTP, 1986). L'exposition au tétrachloroéthylène (125 à 250 µg/mL) n'a pas eu d'effet sur l'induction de micronoyaux dans une lignée de cellules pulmonaires de hamster chinois en l'absence d'activation métabolique. Cependant, on a enregistré une hausse minime (non statistiquement significative) de micronoyaux à une dose plus faible de 75 µg/mL en présence de la fraction S9 (Matsushima et coll., 1999). Des expériences menées sur diverses lignées de cellules lymphoblastoïdes humaines métaboliquement compétentes ont montré une augmentation de l'induction de micronoyaux à des concentrations aussi faibles que 5, 1 et 1 mM dans les lignées cellulaires AHH-1, H2E1 et LCM-5, respectivement (Doherty et coll., 1996). L'exposition de la lignée cellulaire LCM-5 à des concentrations de tétrachloroéthylène de 0, 0,01, 0,05, 0,1, 0,25, 0,5, 1,0 et 2,0 mM pendant 24 heures a entraîné une induction de micronoyaux variant en fonction de la dose (White et coll., 2001). L'exposition à du tétrachloroéthylène sous forme de vapeurs dissoutes dans un milieu de culture (avec une concentration maximale dans le milieu de culture d'environ 63 ppm) a causé des augmentations de l'induction de micronoyaux variant en fonction de la dose dans les cellules ovariennes de hamster chinois (Wang et coll., 2001). Le tétrachloroéthylène n'a pas induit d'échanges de chromatides sœurs ou de ruptures de brins d'ADN dans les cellules sanguines humaines en culture exposées à des concentrations de tétrachloroéthylène allant jusqu'à 5 mM (environ 830 mg/L), concentration ayant causé la mort de 40 % des cellules (Hartmann et Speit, 1995). L'analyse des échanges de chromatides sœurs et des aberrations chromosomiques dans les cellules ovariennes de hamster chinois a donné des résultats négatifs dans les deux essais biologiques (Sofuni et coll., 1985; Galloway et coll., 1987). Une autre étude sur des cellules ovariennes de hamster chinois utilisant des concentrations allant jusqu'à 164 µg/mL n'a révélé aucune augmentation des échanges de chromatides sœurs en présence ou en l'absence de la fraction S9 standard (NTP, 1986). L'exposition au tétrachloroéthylène n'a pas été associée à une synthèse non programmée de l'ADN selon les résultats obtenus avec des lymphocytes humains, des fibroblastes humains et des hépatocytes de rat ou de souris en culture. Une étude dans laquelle on a examiné la synthèse non programmée de l'ADN dans des fibroblastes humains exposés à des concentrations de 0,1 à 5,0 µL/mL a révélé une augmentation de la synthèse de l'ADN à de faibles doses similaire à celle observée chez les témoins positifs, tandis qu'on n'a observé aucun effet sur les cellules exposées à des concentrations élevées (même si la cytotoxicité était forte) (Beliles et coll., 1980).

La génotoxicité des métabolites du tétrachloroéthylène, dont le TCA, le DCA et l'hydrate de chloral, a fait l'objet d'études; on dispose de données limitées sur les autres métabolites. Certains de ces métabolites ont manifesté une activité génotoxique. Dans l'ensemble, le TCA n'a pas induit de mutations chez *S. typhimurium*, avec ou sans activation métabolique (Shirasu et coll., 1976; Waskell, 1978; Nestmann et coll., 1980; Rapson et coll., 1980; Moriya et coll., 1983; DeMarini et coll., 1994; Nelson et coll., 2001; Kargalioglu et coll., 2002). Les études sur des cellules de mammifères en culture n'ont révélé aucune induction de ruptures de brins d'ADN dans les hépatocytes de souris et de rat, les cellules ovariennes de hamster chinois ou les lignées de cellules lymphoblastoïdes humaines (Chang et coll., 1992; Plewa et coll., 2002). Le TCA a exercé de faibles effets mutagènes à une concentration cytotoxique de 3 000 µg/mL dans les cellules de lymphome de souris (Harrington-Brock et coll., 1998). La génotoxicité du DCA variait

selon les études. Les études sur des systèmes mammaliens ont révélé une augmentation des taux de mutation et des aberrations chromosomiques dans une lignée cellulaire de lymphome de souris, tandis que celles sur des systèmes bactériens ont indiqué un accroissement de la fréquence des mutations chez *S. typhimurium* (DeMarini et coll., 1994; Giller et coll., 1997; NTP, 2007). Dans l'ensemble, l'hydrate de chloral a donné des résultats positifs dans les essais de mutation sur bactéries (Haworth et coll., 1983; Ni et coll., 1994; Beland, 1999) avec ou sans activation métabolique, de même que dans un essai de mutagénicité sur lymphomes de souris au niveau du locus *Tk* (Harrington-Brock et coll., 1998). Des effets clastogènes, dont une induction de micronoyaux dans des cellules de hamster chinois (Degrassi et Tanzarella, 1988; Parry et coll., 1990; Lynch et Parry, 1993; Seelbach et coll., 1993) et des cellules de lymphome de souris (Nesslany et Marzin, 1999) ainsi qu'une aneuploïdie dans les lymphocytes humains (Vagnarelli et coll., 1990; Sbrana et coll., 1993) et divers autres systèmes de cellules de mammifères (Furnus et coll., 1990; Natarajan et coll., 1993; Warr et coll., 1993; Harrington-Brock et coll., 1998), ont été observés. Peu d'études portaient sur d'autres métabolites, dont le chlorure de trichloroacétyle, l'époxyde de tétrachloroéthylène et le trichloroéthanol. Le chlorure de trichloroacétyle s'est montré mutagène chez *S. typhimurium* exposée au produit en phase vapeur (DeMarini et coll., 1994), mais pas en phase liquide (Reichert et coll., 1983). L'époxyde de tétrachloroéthylène était mutagène chez *S. typhimurium*, mais pas chez *E. coli*. Enfin, on n'a relevé aucun signe de mutagénicité dans le cas du trichloroéthanol (Waskell, 1978; Bignami et coll., 1980; DeMarini et coll., 1994). D'autres métabolites, dont la TCVC, le TCVG et la NAcTCVC, observés lors de leur conjugaison avec le glutathion, ont donné des résultats positifs dans les essais de dépistage sur bactéries portant sur *S. typhimurium* (Vamvakas et coll., 1987, 1989a; Dreessen et coll., 2003).

### 9.3.2 Études *in vivo*

Les études *in vivo* sur le tétrachloroéthylène révèlent certains signes de génotoxicité, même si la majorité d'entre elles ont donné des résultats négatifs. On a noté des résultats positifs dans les essais sur le décalage du cadre de lecture dans lesquels on a utilisé la souche TA98 de *S. typhimurium* implantée dans la cavité intrapéritonéale de souris CD-1 mâles et femelles exposées par inhalation à des concentrations de tétrachloroéthylène de 100 et de 500 ppm (7 heures par jour pendant 5 jours) (Beliles et coll., 1980). Cependant, on a enregistré des résultats positifs à la faible dose seulement chez les mâles, et à la forte dose seulement chez les femelles. Aucun effet significatif sur les aberrations chromosomiques n'a été observé chez les rats exposés à des concentrations de 100 ou de 500 ppm (7 heures par jour pendant 5 jours) (Beliles et coll., 1980). Les expositions de souris par voie orale ou par inhalation à du tétrachloroéthylène radiomarqué (10 ou 600 ppm par inhalation pendant 6 heures, mesurées 6, 24, 48 et 72 heures après l'exposition et 500 mg/kg p.c. par gavage oral, mesurées 1, 6, 12, 24 et 48 heures après l'exposition) n'ont pas induit de liaison avec l'ADN, alors que celle avec les protéines et l'ARN a augmenté (Schumann et coll., 1980). On a mesuré de faibles concentrations de tétrachloroéthylène lié à l'ADN dans le foie de souris 22 heures après l'injection intrapéritonéale d'une dose de 1,4 mg/kg p.c. (Mazzullo et coll., 1987). L'exposition de souris ddY à une dose unique de 1 000 ou de 2 000 mg/kg p.c. administrée par voie intrapéritonéale a causé une augmentation de l'induction de micronoyaux dans les hépatocytes, observée exclusivement après une hépatectomie (Murakami et Horikawa, 1995). Dans cette étude, on n'a pas relevé d'induction de micronoyaux dans les réticulocytes du sang périphérique. Le tétrachloroéthylène n'a pas induit de ruptures de brins d'ADN dans les reins de rats F344 mâles après une exposition par gavage oral à une dose de tétrachloroéthylène de 1 000 mg/kg p.c. pendant 7 jours (Potter et coll., 1996). Dans une étude, on signalait, 3 heures après l'administration de la deuxième dose, une augmentation minimale des ruptures de brins d'ADN dans le foie (mais pas dans les reins) de souris

CD-1 exposées par gavage à 2 doses (administrées à 24 heures d'intervalle) de 1 000 ou de 2 000 mg/kg p.c. (Cederberg et coll., 2010). Cependant, le caractère significatif de ces résultats a été remis en question après une nouvelle analyse des données à l'aide de méthodes statistiques plus conservatrices, qui a indiqué que ces résultats ne constituent pas nécessairement des hausses significatives (Lillford et coll., 2010; Lovell, 2010). L'exposition de souris NMRI à des doses intrapéritonéales de 4 à 8 mmol/kg p.c. de tétrachloroéthylène a entraîné une augmentation des ruptures de brins d'ADN dans le foie et dans les reins, qui étaient réversibles dans les 24 heures suivant l'exposition. Par contre, on n'a pas relevé d'effets dans les poumons (Wallis, 1986). Chez des rats Fischer mâles ayant reçu des doses intrapéritonéales uniques de tétrachloroéthylène allant jusqu'à 1 000 mg/kg p.c., on n'a enregistré aucune hausse de la 8-hydroxydésoxyguanosine (8-OH-dG) dans le foie, les lymphocytes ou l'urine; toutefois, cette exposition était fortement toxique (Toraason et coll., 1999). On n'a obtenu que des résultats négatifs en ce qui concerne l'induction de mutations létales récessives liées au sexe et d'aberrations chromosomiques chez *Drosophila melanogaster* après exposition par l'alimentation, par inhalation ou par injection (Beliles et coll., 1980; Valencia et coll., 1985; NTP, 1986).

La génotoxicité *in vivo* des métabolites du tétrachloroéthylène a été évaluée dans un nombre limité d'études. Les effets génotoxiques de l'exposition au TCA variaient selon les études. Certaines études sur l'exposition par voie orale ont révélé des effets génotoxiques sur le foie des souris (Nelson et Bull, 1988; Nelson et coll., 1989; Hassoun et Dey, 2008) ainsi qu'une induction de micronoyaux et d'aberrations chromosomiques dans la moelle osseuse des souris (Bhunya et Behera, 1987) à des doses aussi faibles que 22 mmol/kg p.c. Cependant, on a obtenu des résultats négatifs en ce qui concerne les ruptures de brins d'ADN dans le foie ainsi que dans l'épithélium de l'estomac et du duodénum (Nelson et coll., 1989; Chang et coll., 1992) chez des souris exposées par voie orale à des doses allant jusqu'à 1 630 mg/kg p.c. Chez les souris exposées au DCA par voie orale, on a vu des ruptures de brins d'ADN dans le foie (Nelson et Bull, 1988; Nelson et coll., 1989; Hassoun et Dey, 2008) dans la plupart des études ayant examiné cet effet et observé des micronoyaux dans les érythrocytes (Fusco et coll., 1996). Les expériences sur l'hydrate de chloral semblent indiquer que cette substance pourrait jouer un rôle dans l'aneuploïdie en agissant comme poison fusorial. Plusieurs études indiquent que l'hydrate de chloral peut induire des ruptures de brins d'ADN dans le foie des souris et des rats exposés par voie orale (Nelson et Bull, 1988), des micronoyaux dans la moelle osseuse et les spermatozoïdes des souris traitées par injection intrapéritonéale (Russo et Levis, 1992; Russo et coll., 1992; Allen et coll., 1994; Marrazzini et coll., 1994; Nutley et coll., 1996; Beland, 1999) ainsi qu'une aneuploïdie dans les spermatozoïdes secondaires et les érythrocytes de la moelle osseuse des souris traitées par injection intrapéritonéale (Miller et Adler, 1992; Marrazzini et coll., 1994). On a noté une hausse de la fréquence de la formation de micronoyaux et des échanges de chromatides sœurs dans les lymphocytes des nourrissons après exposition à une dose unique de 50 mg/kg p.c. d'hydrate de chloral administré comme sédatif (Ikbal et coll., 2004). On n'a pas trouvé d'expériences *in vivo* sur d'autres métabolites.

L'exposition au tétrachloroéthylène n'a pas entraîné d'effets clastogènes au niveau des lymphocytes de travailleurs d'usine exposés à des concentrations de 70 à 1 500 mg/m<sup>3</sup>, d'après les résultats des essais sur les échanges de chromatides sœurs et l'examen des aberrations chromosomiques (Ikeda et coll., 1980). Cela est corroboré par une autre étude dans laquelle on a obtenu des résultats négatifs en ce qui concerne les échanges de chromatides sœurs dans les lymphocytes périphériques de sujets exposés en contexte professionnel (Seiji et coll., 1990). On n'a noté aucun signe de dommages oxydatifs à l'ADN d'après les mesures de la 8-OH-dG dans les leucocytes et l'urine de nettoyeuses à sec par rapport aux valeurs enregistrées chez des blanchisseuses non exposées (Toraason et coll., 2003).

## 9.4 Mode d'action

Une analyse approfondie du mode d'action (MA) a été effectuée (Santé Canada, 2013) selon les lignes directrices établies dans les cadres conceptuels International Life Science Institute et du Programme international sur la sécurité des substances chimiques pour évaluer les effets cancérigènes et non cancérigènes (PISSC, 2007). Les résultats de l'évaluation du MA susceptibles de concerner les principaux effets indiqués à la section 10 sont présentés ci-dessous.

### 9.4.1 Adénomes et carcinomes hépatocellulaires

On a étudié les MA par lesquels s'exercent la mutagénicité et les autres types de génotoxicité du tétrachloroéthylène. Comme on l'explique à la section 9.3, l'ensemble des éléments probants tirés des études *in vivo* et *in vitro* indique que le tétrachloroéthylène et son principal métabolite, le TCA, ne sont pas génotoxiques. On a considéré la génotoxicité des autres métabolites du tétrachloroéthylène dans cette évaluation. On disposait de données limitées sur les autres métabolites agissant par l'intermédiaire du métabolisme oxydatif. On a observé des ruptures de brins d'ADN liées à la dose dans une seule étude *in vivo* sur l'hydrate de chloral (Nelson et Bull, 1988). Cependant, la hausse n'était significative que dans le groupe traité à la plus forte dose, et non aux doses plus faibles pour lesquelles on a noté des adénomes et des carcinomes hépatocellulaires après une exposition à l'hydrate de chloral. On considère donc que les tumeurs hépatocellulaires causées par l'exposition à l'hydrate de chloral ne sont pas attribuables à un mécanisme de mutagénicité. On présume que le métabolisme oxydatif du tétrachloroéthylène produit une petite quantité d'un époxyde (l'oxyde de tétrachloroéthylène) que l'on soupçonne d'être réactif vu le caractère électrophile des époxydes de chloroalcènes. Les études sur cet époxyde se limitent à des expositions *in vitro*. Bien que ce métabolite se soit montré génotoxique dans des systèmes bactériens (Kline et coll., 1982), il est difficile d'évaluer la pertinence de cet effet aux faibles concentrations qui seraient produites par le métabolisme du tétrachloroéthylène. On a également étudié la génotoxicité des métabolites générés par la voie GST. Les études sur le DCA ont révélé des ruptures de brins d'ADN (Nelson et coll., 1989; Hassoun et Dey, 2008) et donné des résultats positifs aux essais de mutation génétique (Leavitt et coll., 1997) à des doses inférieures à celles causant des tumeurs hépatocellulaires. En ce qui concerne les autres métabolites produits par la voie GST, ils n'ont fait l'objet que d'études *in vitro* qui ont indiqué que le TCVG (Vamvakas et coll., 1989a; Dreesen et coll., 2003), la TCVC (Green et Odum, 1985; Dekant et coll., 1986; Vamvakas et coll., 1989b; Dreesen et coll., 2003) et la NAcTCVC (Vamvakas et coll., 1987) étaient mutagènes. Ces données semblent indiquer que la génotoxicité du tétrachloroéthylène et de ses métabolites oxydatifs n'est vraisemblablement pas un MA pertinent, mais que la mutagénicité des métabolites produits par la voie GST est un MA plausible en ce qui concerne les tumeurs hépatiques. Les résultats quantitatifs générés par le modèle PBPK corroborent cette hypothèse puisque le profil d'augmentation des métabolites produits par la voie GST – et non des métabolites oxydatifs – correspond au profil des hausses significatives de tumeurs hépatocellulaires. Même si on présume que ce MA ne s'applique pas à l'homme puisque son métabolisme du tétrachloroéthylène par la voie GST est considéré comme mineur, on ne peut pas complètement l'écarter, de faibles expositions aux métabolites génotoxiques pouvant jouer un rôle dans le développement des tumeurs.

On a déterminé que les changements épigénétiques, plus précisément les modifications de la méthylation de l'ADN, étaient un MA possible en ce qui concerne la cancérogénicité. Le MA proposé fait intervenir une diminution de la méthylation globale de l'ADN, laquelle entraîne une augmentation de la synthèse d'ARN messager et de protéines associées à des proto-oncogènes (p. ex., le *c-myc*, le *c-jun* ou l'IGF-II, laquelle est une protéine stimulant la croissance), ce qui

provoque une prolifération cellulaire. On manque de données propres au tétrachloroéthylène, mais il a été démontré que le DCA et le TCA induisent une hypométhylation de l'ADN ainsi que la production de proto-oncogènes dans le foie de la souris (Tao et coll., 2000, 2004; Ge et coll., 2001; Pereira et coll., 2001, 2004). Cependant, les degrés d'exposition, dans les rares études dont on dispose, sont plus élevés que ceux associés à l'apparition de tumeurs hépatocellulaires chez la souris. Cet effet est donc plausible, mais d'autres travaux de recherche seront nécessaires pour déterminer si ce MA joue un rôle quantitatif dans le développement des tumeurs hépatocellulaires induites par le tétrachloroéthylène ou ses métabolites, surtout à des doses qui sont égales ou inférieures à celles utilisées dans les essais biologiques sur la cancérogénicité.

Un autre MA considéré pour le développement des tumeurs hépatocellulaires était la prolifération des peroxysomes. Cette prolifération intervient dans le métabolisme des acides gras (Feige et coll., 2006). Divers produits chimiques peuvent stimuler les récepteurs activés par les proliférateurs de peroxysomes alpha (PPAR $\alpha$ ), mais, une fois que l'activation s'est produite, le mécanisme est indépendant du produit chimique. Le métabolisme des acides gras entraîne un stress oxydatif, lequel produit indirectement des dommages à l'ADN. Le stress oxydatif provoque alors une activation de la NF- $\kappa$ B, un régulateur négatif de l'apoptose, qui perturbe la croissance des hépatocytes. Cela peut entraîner une expansion clonale sélective ainsi que le développement de tumeurs (Corton, 2010).

Même si on a observé une augmentation des marqueurs de l'activation des PPAR $\alpha$  chez les souris exposées au tétrachloroéthylène (Goldsworthy et Popp, 1987; Odum et coll., 1988), les niveaux d'exposition auxquels ces effets ont été observés étaient supérieurs à ceux auxquels on a observé des tumeurs hépatocellulaires. Cette contradiction pourrait être liée à la méthodologie adoptée par les études sur les marqueurs de l'activation des PPAR $\alpha$ , aucune d'entre elles ne portant sur des doses inférieures à celles employées dans les études de cancérogénicité. Philip et coll. (2007) ont noté une autre faiblesse en ce qui concerne cet effet, à savoir que l'expression du CYP4A ne perdurait pas pendant deux semaines; par contre, les augmentations de l'activité de la palmitoyl-coenzyme A (CoA) oxydase se maintenaient pendant une durée allant jusqu'à 28 jours (Odum et coll., 1988), et aucune étude similaire d'une durée plus longue n'a été effectuée. L'absence de données sur le stress oxydatif et la perturbation de la croissance des hépatocytes réduisait également la capacité à déterminer si la prolifération des peroxysomes est un MA important pour le tétrachloroéthylène.

Il a été établi que le principal métabolite du tétrachloroéthylène, le TCA, est un proliférateur de peroxysomes. Le marqueur de PPAR $\alpha$  le plus couramment utilisé dans les études sur les animaux (surtout les souris) était l'activité de la palmitoyl-CoA oxydase. L'exposition au TCA a invariablement entraîné une augmentation de l'activité de ce marqueur à des doses d'exposition aussi faibles que 19 mg/kg p.c. par jour (Austin et coll., 1995; Parrish et coll., 1996; DeAngelo et coll., 2008), sauf dans une étude de courte durée (une semaine), dans laquelle cette dose était de 400 mg/kg p.c. par jour (Laughter et coll., 2004); ces doses sont plus faibles que celles auxquelles des adénomes et des carcinomes hépatocellulaires ont été observés. Les autres marqueurs de cet effet ont été moins étudiés et survenaient à des doses d'exposition plus fortes. Les marqueurs du stress oxydatif (l'activité de la 8-OH-dG et des substances réagissant avec l'acide thiobarbiturique [TBARS]) et de la perturbation de la croissance des hépatocytes (la prolifération des hépatocytes et l'hypertrophie des hépatocytes centrolobulaires) n'ont pas été aussi bien étudiés et avaient tendance à se manifester à des doses supérieures à celles qui avaient causé des tumeurs. Les données sur le TCA améliorent nettement le degré de certitude associé à ce MA par rapport aux données sur le tétrachloroéthylène puisqu'on a noté une activation des PPAR $\alpha$  à des doses plus faibles que celles ayant induit le développement de tumeurs. Le degré de confiance associé à ce MA dans le cas du TCA pourrait être renforcé si des mesures du stress

oxydatif et de la perturbation de la croissance des hépatocytes étaient relevées à des doses inférieures à celles associées aux tumeurs hépatocellulaires.

L'observation de la prolifération des peroxysomes chez le rat peut également fournir des données à l'appui du MA faisant intervenir la prolifération des peroxysomes. On n'a pas noté de hausse de l'incidence des tumeurs hépatocellulaires chez le rat, et l'activation des PPAR $\alpha$  se manifestait à des doses plus faibles tant dans le cas du tétrachloroéthylène (Odum et coll., 1988) que dans celui du TCA (Mather et coll., 1990; DeAngelo et coll., 1997).

Ces analyses indiquent qu'un MA faisant intervenir la prolifération des peroxysomes pourrait être plausible en ce qui concerne les tumeurs hépatocellulaires induites par le tétrachloroéthylène. Cependant, il y a des lacunes importantes dans les données, ce qui empêche de désigner avec certitude la prolifération des peroxysomes comme principal MA. Des éléments plus probants indiquent que l'exposition au TCA cause des tumeurs hépatocellulaires par l'intermédiaire d'un MA faisant intervenir la prolifération des peroxysomes, mais encore une fois, les données dont on dispose ont des limites. Cependant, l'ensemble des données probantes donnant à penser que l'activité du tétrachloroéthylène s'exerce par ce MA, avec le TCA agissant comme la fraction toxique, est plus solide que celui appuyant d'autres MA. Si les données sont jugées suffisamment concluantes pour déterminer que le tétrachloroéthylène agit par l'intermédiaire d'un MA faisant intervenir la prolifération des peroxysomes, on pourrait utiliser une approche par seuils pour l'évaluation des risques. Ceci s'explique par le fait que le MA faisant intervenir la prolifération des peroxysomes est vraisemblablement un effet à seuil puisque de faibles concentrations de tétrachloroéthylène – et par conséquent, de faibles doses internes de TCA – activent les récepteurs PPAR $\alpha$  seulement dans une faible mesure, ce qui génère des signaux insuffisants pour faire augmenter les concentrations de peroxysomes. Si l'on devait établir que le tétrachloroéthylène agit par l'intermédiaire d'un MA faisant intervenir la prolifération des peroxysomes, la pertinence des tumeurs hépatocellulaires chez l'humain pourrait aussi être considérée comme limitée. Comme l'humain produit de plus faibles concentrations de TCA que l'animal, une exposition plus forte au tétrachloroéthylène serait requise pour engendrer des concentrations suffisantes de TCA. En outre, il semble exister des différences quantitatives et qualitatives au niveau toxicodynamique entre les animaux de laboratoire et les humains en ce qui a trait à l'activation des PPAR $\alpha$ . L'expression des PPAR $\alpha$  est au moins dix fois plus faible chez l'humain que chez la souris ou le rat, et l'activation de ces récepteurs n'agit pas sur les mêmes gènes cibles; elle n'induit pas de prolifération des cellules hépatiques et n'entraîne pas de suppression de l'apoptose (Corton, 2010). Les activateurs des PPAR $\alpha$  sont utilisés chez l'humain pour traiter l'hyperlipidémie; l'effet thérapeutique chez l'humain semble être distinct de l'effet prolifératif (Fidaleo, 2009). Chez des souris auxquelles on avait greffé des PPAR $\alpha$  humains et qu'on avait exposées à des proliférateurs de peroxysomes, on n'a pas observé de prolifération des peroxysomes ou de développement de tumeurs hépatiques (Corton, 2010). D'ailleurs, un seul essai clinique a révélé un risque d'augmentation des décès attribuables à un cancer (associé au clofibrate), mais le phénomène s'affaiblissait au fil du suivi (Klaunig et coll., 2003). Cependant, la capacité de ces essais à révéler les tumeurs hépatiques était faible, et le traitement a été interrompu dans le cas des patients chez qui on avait observé une toxicité hépatique, ce qui empêche de tirer des conclusions quant à la cancérogénicité de ces agents thérapeutiques (Guyton et coll., 2009). De manière générale, les effets néfastes associés aux proliférateurs de peroxysomes sont considérés comme peu pertinents chez l'humain.

Cependant, de récentes études sur des proliférateurs connus de peroxysomes semblent indiquer que l'activation des PPAR $\alpha$  est une étape nécessaire, mais pas suffisante, à la tumorigénèse. Dans une étude sur des souris déficientes en PPAR $\alpha$  exposées à du di(2-éthylhexyl)phtalate, un proliférateur de peroxysomes, on a mesuré des taux de

développement de tumeurs hépatiques similaires à ceux enregistrés chez des souris de type sauvage possédant des PPAR $\alpha$  actifs, ce qui indique que les tumeurs se forment indépendamment de l'activation des PPAR $\alpha$  (Ito et coll., 2007; Guyton et coll., 2009). En outre, l'activation des PPAR $\alpha$  par expression constitutive chez les souris transgéniques a produit des réponses hépatiques similaires à celles obtenues chez des rongeurs activés par le proliférateur modèle de peroxyosomes, soit le Wy-14,643 (y compris l'activation de l'acyl-CoA, de la palmitoyl-CoA, des CYP4A et des gènes régissant les cycles cellulaires ainsi que des baisses des triglycérides et des acides gras quantitativement similaires à celles enregistrées dans le cas de la prolifération des peroxyosomes induite par des ligands), mais sans les lésions préneoplasiques attendues (Yang et coll., 2007). Guyton et coll. (2009) ont également démontré l'absence de corrélation entre la capacité d'un composé à activer les PPAR $\alpha$  et sa capacité à entraîner une tumorigénèse hépatique. Ces observations semblent indiquer que l'activation des PPAR $\alpha$  et d'autres éléments clés abordés dans la présente section ne suffisent pas par eux-mêmes à provoquer le développement de tumeurs hépatiques, et que d'autres phénomènes déterminants inconnus pourraient jouer un rôle dans l'hépatocarcinogénèse des proliférateurs de peroxyosomes. La conclusion précédente, selon laquelle les proliférateurs de peroxyosomes sont peu pertinents chez l'humain, est affaiblie par le manque de connaissances sur ces autres phénomènes clés (Guyton et coll., 2009).

Un dernier MA considéré pour les tumeurs hépatocellulaires était la cytotoxicité découlant du stress oxydatif, qui peut entraîner une prolifération régénérative. On dispose de peu de données sur ce MA, mais des études d'exposition chronique ont révélé une hépatotoxicité, dont une dégénérescence et une nécrose hépatocellulaires provoquées par l'exposition au tétrachloroéthylène (NTP, 1986; JISA, 1993). On a observé ces effets chez des souris ayant reçu de fortes doses (3 g/kg p.c. par jour) de tétrachloroéthylène pendant 15 jours; ces effets étaient réduits chez celles exposées par la suite à des antioxydants (Ebrahim et coll., 1996), ce qui indique que les effets seraient dus au stress oxydatif. Dans une étude *in vitro*, on a noté des effets similaires, l'exposition au tétrachloroéthylène causant des hausses importantes de la production de TBARS dans les hépatocytes de rats, modulées après une exposition concomitante à la vitamine E (Costa et coll., 2004). Même si ces études montrent que l'exposition au tétrachloroéthylène produit vraisemblablement un stress oxydatif et que la neutralisation de l'activité oxydante réduit la nécrose et la dégénérescence des hépatocytes, aucune étude ne démontre que les tumeurs hépatocellulaires produites par l'exposition au tétrachloroéthylène sont le résultat d'une évolution de la nécrose et de la dégénérescence hépatiques. Si on disposait d'une étude à plus long terme portant sur l'exposition concomitante au tétrachloroéthylène et à des antioxydants, on saurait mieux si les antioxydants réduisent ou préviennent l'apparition de tumeurs hépatocellulaires, ce qui permettrait de confirmer ou d'infirmer le rôle de la cytotoxicité liée au stress oxydatif comme MA. Des études sur le TCA et le DCA indiquent qu'un stress oxydatif se manifeste dans le foie des souris à des doses supérieures ou égales à 7 mg/kg p.c. par jour (Larson et Bull, 1992; Austin et coll., 1996; Parrish et coll., 1996; Hassoun et Dey, 2008; Hassoun et coll., 2010; Hassoun et Cearfoss, 2011; Cearfoss et Hassoun, 2012; Hassoun et Al-Dieri, 2012), ce qui est inférieur aux doses entraînant une prolifération cellulaire (Carter et coll., 1995; Snyder et coll., 1995; Ge et coll., 2001; DeAngelo et coll., 2008).

#### 9.4.2 Leucémie à cellules mononucléées

On dispose de données limitées sur le MA menant à la LCM. Différents MA (une hausse des hormones de croissance menant à la prolifération des splénocytes, une inhibition de l'apoptose entraînant des modifications des cycles cellulaires chez les cellules tueuses naturelles, l'immunosuppression entraînant une élimination réduite des cellules cancéreuses et la génotoxicité provoquant une mutation accrue des splénocytes) ont été considérés dans l'analyse,

mais aucun ne possédait suffisamment de données pour en évaluer adéquatement la plausibilité ou l'importance chez l'humain. On n'a trouvé aucune donnée concernant les effets du tétrachloroéthylène ou de ses métabolites sur les grands lymphocytes granuleux ou leurs précurseurs. Cependant, on a constaté que, en fortes concentrations, l'hydrate de chloral, un métabolite intermédiaire mineur du tétrachloroéthylène, induisait des micronoyaux et des échanges de chromatides sœurs dans les lymphocytes du sang périphérique (les types de cellules n'étaient pas précisés davantage) chez les nourrissons (Ikbal et coll., 2004). Les rats Fischer 344 sont prédisposés à la LCM, et le taux de base de cette maladie est élevé chez ces animaux. Cependant, l'incidence de cette maladie était clairement plus élevée chez les rats exposés au tétrachloroéthylène que chez les témoins historiques (NTP, 1986; JISA, 1993), et l'exposition au tétrachloroéthylène a également entraîné une augmentation proportionnelle à la dose de la gravité de la LCM chez les rats femelles, de même qu'une diminution de la latence dans le développement des tumeurs chez les rats mâles et femelles (NTP, 1986).

Il est difficile d'évaluer la pertinence, chez l'humain, de la LCM observée chez le rat si l'on ne connaît pas les MA possibles du tétrachloroéthylène. Chez le rat, la LCM se manifeste d'abord au niveau de la rate qui est donc considérée comme l'organe d'origine (Stromberg et Vogtsberger, 1983; Stromberg et coll., 1990). Les éléments indiquant que le développement de la LCM est considérablement réduit chez les rats F344 ayant subi une splénectomie (Moloney et King, 1973) corroborent cette hypothèse. La moelle osseuse n'était touchée par la LCM que tard au cours de la progression de la maladie chez les rats, et le pourcentage de rats dont la moelle osseuse était atteinte était faible (Stromberg et Vogtsberger, 1983). L'hématopoïèse varie entre le rat et l'humain puisqu'une hématopoïèse extramédullaire a lieu dans la rate du rat (Stefanski et coll., 1990). Chez l'humain, la rate est un site d'hématopoïèse chez le fœtus et le nouveau-né, mais la moelle osseuse en devient le principal siège très tôt au cours de la vie. Même si les cellules souches hématopoïétiques peuvent migrer vers la rate lorsqu'un plus grand nombre de cellules sanguines est nécessaire (p. ex., en cas d'infection, d'inflammation ou de maladie touchant la moelle osseuse), cet organe ne constitue habituellement pas un site d'hématopoïèse (Kim, 2010). Vu les différences hématopoïétiques entre le rat et l'humain, la LCM observée chez le rat ne s'appliquerait peut-être pas à l'humain si l'on découvrait que la LCM était liée à l'hématopoïèse. Cependant, comme rien ne permet de déterminer s'il s'agit là d'un MA pertinent, à l'heure actuelle, on ne peut exclure la pertinence chez l'humain de la LCM observée chez le rat.

Les similarités (phénotype cellulaire, chimie clinique, chimie hématologique, chimie sérique et caractéristiques pathologiques) sont nombreuses entre la LCM relevée chez le rat et la leucémie à grands lymphocytes granuleux associée aux cellules tueuses naturelles chez l'humain (Thomas et coll., 2007). Certaines études épidémiologiques se sont intéressées aux associations entre l'exposition au tétrachloroéthylène et la leucémie, mais il est difficile d'évaluer ces associations. Les participants aux études menées au sein de collectivités étaient exposés à divers produits chimiques, et les études sur l'exposition en contexte professionnel prenant en compte la leucémie étaient fondées sur des données de recensement et des registres des cancers; par conséquent, l'évaluation de l'exposition se limite au recensement des personnes ayant déclaré travailler dans l'industrie du nettoyage à sec. De plus, dans les évaluations, on ne fait habituellement pas la distinction entre les différents types de leucémies.

#### *9.4.3 Neurotoxicité*

On dispose de données limitées sur les MA par lesquels le tétrachloroéthylène pourrait exercer sa neurotoxicité. Toutefois, comme des effets ont été clairement répertoriés dans des études épidémiologiques environnementales et professionnelles, on peut les considérer comme pertinents chez l'humain, même en l'absence de données sur le MA. Le MA du

tétrachloroéthylène est probablement plus étroitement lié aux effets du composé d'origine qu'à ceux de ses métabolites (Bale et coll., 2011). Un métabolisme du tétrachloroéthylène plus réduit chez l'humain que chez l'animal de laboratoire ne réduit donc pas la probabilité qu'un effet se produise chez l'humain.

Certains éléments indiquent que le tétrachloroéthylène pourrait avoir des effets sur l'activité de la dopamine, ce qui pourrait affecter la capacité de discrimination des couleurs et la sensibilité aux contrastes; ces effets ont été observés dans des études épidémiologiques et des études en doses aiguës contrôlées. La libération réduite de dopamine peut affaiblir la transmission des signaux nerveux à la rétine, ce qui peut entraîner un déclin des capacités visuelles (Gralewicz et Dyzma, 2005). Aucune mesure directe de la perturbation des taux de dopamine n'a été effectuée après une exposition au tétrachloroéthylène, mais d'autres données semblent indiquer indirectement que ce phénomène pourrait se produire. Une hausse des taux de dopamine peut inhiber la libération de glutamate, ce qui peut entraîner l'activation des neurones produisant de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) et ainsi causer des tremblements (Gralewicz et Dyzma, 2005). Aucun changement n'a été mesuré en ce qui concerne l'absorption de glutamate ou de GABA chez les gerbilles exposées à une dose unique de tétrachloroéthylène (Briving et coll., 1986), mais les effets anticonvulsifs observés chez les rats (Chen et coll., 2002) pourraient indiquer une diminution des taux de dopamine. La dopamine inhibe également la libération de prolactine; par conséquent, les hausses des taux plasmatiques de prolactine enregistrées chez les nettoyeuses à sec (Ferroni et coll., 1992) pourraient être le signe d'une baisse des taux de dopamine. Cependant, des preuves plus concluantes des effets du tétrachloroéthylène sur les taux de dopamine sont nécessaires pour que l'on puisse confirmer ce MA. Certains éléments indiquent aussi que le tétrachloroéthylène pourrait perturber le fonctionnement des canaux ioniques sensibles à la tension ou à un ligand. De manière générale, le tétrachloroéthylène et d'autres solvants apparentés ont tendance à accroître l'activité des récepteurs inhibiteurs et à diminuer celle des récepteurs excitateurs, ce qui entraîne une inhibition du courant (Bale et coll., 2011). Ces changements devraient affecter les réactions neurocomportementales du domaine cognitif – surtout s'ils se produisent dans l'hippocampe – ainsi que la fonction visuelle (Bale et coll., 2011). On soupçonne que les changements touchant le fonctionnement du système cholinergique affectent la mémoire et la cognition, comme l'ont montré les recherches sur la maladie d'Alzheimer (Mufson et coll., 2008). On n'a pas complètement élucidé la nature des récepteurs précis qui ont un effet sur la fonction visuelle, mais, selon une hypothèse, l'activation accrue du système de récepteurs du *N*-méthyl-D-aspartate-glutamate, vraisemblablement par l'intermédiaire de l'augmentation des neurotransmetteurs agonistes comme le glutamate, provoquerait des changements dans les potentiels évoqués visuels (Bale et coll., 2011). Cette hypothèse est corroborée par les éléments indiquant que le *N*-méthyl-D-aspartate agoniste fait diminuer l'amplitude F2 chez le rat, comme le tétrachloroéthylène, mais que les antagonistes du *N*-méthyl-D-aspartate ne modifient pas les potentiels évoqués visuels (Bale et coll., 2005a). Dans des études *in vitro*, on a constaté que le tétrachloroéthylène perturbait différents canaux ioniques. Le tétrachloroéthylène accroît l'activation et diminue l'inactivation des canaux calciques sensibles à la tension (Bushnell et coll., 2005; Shafer et coll., 2005), ce qui entraîne des décalages dans le sens de l'hyperpolarisation. On a également observé que le tétrachloroéthylène causait une inhibition proportionnelle à la concentration des récepteurs neuronaux nicotiques de l'acétylcholine chez le rat et l'humain (Bale et coll., 2005b). Même si on ne dispose pas de données concernant les effets du tétrachloroéthylène sur les récepteurs du *N*-méthyl-D-aspartate, du GABA ou de la glycine, on peut utiliser celles sur des composés susceptibles d'agir selon des MA similaires (le toluène, le trichloroéthylène et l'éthanol) pour prédire l'effet du tétrachloroéthylène sur ces récepteurs. En général, ces composés ont tendance à inhiber les

récepteurs excitateurs (p. ex., les récepteurs du *N*-méthyl-D-aspartate) et à stimuler les récepteurs inhibiteurs (p. ex., les récepteurs du GABA et de la glycine) (Bushnell et coll., 2005).

Comme on le mentionnait précédemment, l'hippocampe contrôle la cognition et la mémoire. Les changements touchant directement cette région du cerveau pourraient donc avoir un effet sur les domaines neurocomportementaux qui ont été atteints chez les personnes exposées. L'un des MA que l'on présume avoir une incidence sur la cognition est la démyélinisation de l'hippocampe (Bale et coll., 2011). Les modifications des acides gras dans le cerveau des gerbilles, notamment dans la région de l'hippocampe, pourraient indiquer des changements de la gaine de myéline (Kyrklund et coll., 1984, 1987).

## **9.5 Évaluation de la relation dose-réponse**

Un résumé détaillé des évaluations de la relation dose-réponse est présenté aux sections 9.5.1 et 9.5.2, respectivement, pour le cancer et les effets autres que le cancer, comme complément aux analyses de la section 10. Plusieurs effets ont été pris en compte dans chaque évaluation (Santé Canada, 2013), mais seuls les plus pertinents (d'après la cohérence des observations d'une étude à l'autre, l'accroissement de l'incidence des effets aux faibles doses et leur pertinence éprouvée chez l'humain) sont abordés dans ces sections.

Comme on l'expliquait à la section 8.5, un modèle PBPK a été élaboré aux fins de l'évaluation des risques de cancer et des risques autres que le cancer associés au tétrachloroéthylène. Ceci s'explique par le fait qu'il existe des différences quantitatives entre le métabolisme de l'homme et celui du rongeur, et que la saturation de la voie oxydative dans les études portant sur de fortes doses fait en sorte que la production de métabolites oxydatifs atteint un plateau tout en favorisant le métabolisme par la voie GST. L'extrapolation linéaire des résultats obtenus à forte dose chez le rongeur pour estimer l'exposition humaine à de faibles doses ne serait pas nécessairement représentative des risques réels liés à l'exposition à de l'eau potable contenant de faibles concentrations de tétrachloroéthylène. C'est pourquoi l'utilisation des mesures de doses internes est plus appropriée pour l'évaluation des risques découlant du tétrachloroéthylène.

Des modèles adaptés aux espèces ont été appliqués aux études jugées pertinentes pour l'évaluation de la relation dose-réponse afin d'estimer divers paramètres liés aux doses internes pour chaque niveau d'exposition indiqué dans les études. Lorsque cela était possible, on a calculé des doses de référence correspondant à une augmentation de 10 % de l'incidence d'un effet néfaste par rapport au taux de fond ( $BMD_{10}$ ) et la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % associé à ces doses ( $BMDL_{10}$ ) pour les mesures pertinentes de doses internes à l'aide de Benchmark Dose Software de la U.S. EPA (BMDS, version 2.2 R67) (U.S. EPA, 2011a). Le logiciel BMDS a également été utilisé pour calculer le coefficient de cancérogénicité associé à chaque mesure de doses internes, ce qui a permis d'estimer des excès de risque de cancer de  $10^{-4}$ , de  $10^{-5}$  et de  $10^{-6}$  pour ces mesures. On a employé le modèle PBPK humain afin de calculer les doses préoccupantes par voie orale pour l'humain à partir des mesures de doses internes.

### *9.5.1 Évaluation de la relation dose-réponse pour les effets cancérogènes*

Comme on l'expliquait à la section 9.2.3, quatre types de cancer ont été répertoriés dans les essais biologiques sur l'exposition chronique chez la souris et le rat. Deux de ces types de tumeurs, soit les hémangioendothéliomes spléniques chez la souris mâle (observés dans JISA, 1993) ainsi que les adénomes et les adénocarcinomes tubulaires rénaux chez le rat mâle (observés dans NTP, 1986) ont d'abord été considérés, puis écartés de l'évaluation de la relation dose-réponse pour deux raisons : 1) les effets observés ne se sont pas répétés dans d'autres études ou chez des sujets de l'autre sexe ou d'une autre espèce dans la même étude; et 2) l'incidence des

tumeurs était faible dans les études et ne dépassait que légèrement les taux de fond, sans augmentation significative par rapport aux témoins en effectuant des comparaisons par paires. On a axé l'évaluation de la relation dose-réponse sur les deux autres types de cancer, soit les adénomes et les carcinomes hépatocellulaires (combinés) et la LCM, comme on l'explique dans les paragraphes qui suivent.

Des adénomes et des carcinomes hépatocellulaires ont été observés chez les souris dans les deux études sur l'exposition chronique par inhalation. Chez les mâles comme chez les femelles, on a enregistré des hausses significatives aux fortes doses administrées dans l'étude de la JISA (1993) et aux deux doses dans l'étude du NTP (1986); on a également relevé des tendances positives dans les deux études. L'étude du NCI (1977), dans laquelle on a noté des hausses significatives des cas de tumeurs aux deux doses employées, peut également être utilisée pour corroborer de manière qualitative l'existence de cet effet dans le cas de l'exposition par voie orale. Mais on n'a pas utilisé cette étude de manière quantitative dans l'évaluation de la relation dose-réponse à cause de sa courte durée et de la variation dans le temps des doses administrées. Comme on l'exposait à la section 9.4, même si différents MA ont été considérés, on n'a pu en désigner aucun comme étant le seul facteur causal des tumeurs hépatocellulaires. On soupçonne le MA selon lequel le métabolite TCA entraîne une prolifération des peroxysomes et le MA par cytotoxicité d'être prédominants, les éléments de preuve étant plus nombreux dans le cas de la prolifération des peroxysomes. Si les tumeurs observées chez la souris étaient dues à la prolifération des peroxysomes ou à la cytotoxicité, une évaluation de la relation dose-réponse avec seuil pourrait être jugée pertinente parce que l'on pourrait s'attendre à prévenir notamment le développement de tumeurs hépatocellulaires en prévenant l'activation des PPAR $\alpha$  ou la dégénérescence et la nécrose hépatocellulaires. On présente l'extrapolation linéaire aux faibles doses la plus conservatrice ainsi que l'approche avec seuil parce que, même si les éléments probants appuient fortement cette approche et écartent la mutagénicité, on ne dispose pas de données adéquates pour conclure avec certitude que la prolifération des peroxysomes ou la cytotoxicité est le MA à l'origine des tumeurs. De plus, le rôle de la mutagénicité dans l'apparition de ces tumeurs ne peut pas être complètement exclu parce que des métabolites mineurs produits par la voie GST se sont montrés génotoxiques dans les essais biologiques. Même si on n'a pas de certitude absolue quant au MA par lequel le tétrachloroéthylène cause des tumeurs hépatocellulaires, les éléments de preuve étayent beaucoup plus solidement l'approche avec seuil que l'utilisation d'une extrapolation linéaire aux faibles doses pour l'évaluation relative aux tumeurs hépatocellulaires.

Des taux élevés de LCM ont été enregistrés chez les rats mâles et femelles dans les deux études sur l'exposition chronique par inhalation. Les augmentations étaient significatives aux deux doses dans l'étude du NTP (1986) et chez les mâles traités à forte dose dans l'étude de la JISA (1993). Les comparaisons par paires n'ont révélé aucune hausse significative chez les rats femelles dans cette dernière étude, mais une tendance positive significative a été signalée quant à la relation exposition-réponse. Chez les rats F344, souche chez laquelle la LCM s'est manifestée, le taux de fond de cette maladie est élevé. L'augmentation a tout de même été considérée comme une hausse par rapport au taux de fond parce que : le taux de LCM chez les rats exposés était clairement plus élevé que chez les témoins concomitants et historiques; la période de latence associée au développement de la LCM était plus courte chez les rats exposés; on a noté des hausses proportionnelles à la dose de la gravité de la maladie. Cette conclusion est corroborée par d'autres évaluations du rôle du tétrachloroéthylène dans l'apparition de la LCM. Selon les pathologistes ayant participé à l'étude du NTP (1986), des éléments indiquent clairement que le tétrachloroéthylène est cancérigène pour les rats F344 mâles, d'après les cas de LCM et de néoplasmes tubulaires rénaux, et certains éléments indiquent que la substance est cancérigène

pour les rats F344 femelles, d'après les cas de LCM seulement. De plus, Thomas et coll. (2007), en se fondant sur une démarche basée sur le poids de la preuve pour analyser l'incidence de LCM chez les rats dans l'étude du NTP (1986), ont conclu que la LCM était définitivement associée à l'exposition au tétrachloroéthylène, une déclaration réservée à seulement 5 des 34 substances examinées dans cette étude qui étaient associées à une hausse des cas de LCM. La pertinence chez l'humain de la LCM observée chez le rat a été mise en doute (Caldwell, 1999; Ishmael et Dugard, 2006). Même si la LCM observé chez le rat est peut-être d'une pertinence limitée pour l'humain, elle est similaire à la leucémie à grands lymphocytes granuleux touchant les cellules tueuses naturelles rare chez l'homme (Thomas et coll., 2007). On en sait très peu sur le MA à l'origine de la LCM chez le rat. Cependant, les éléments probants liés aux différences physiologiques entre l'humain et le rat, de même que les faibles associations entre l'exposition au tétrachloroéthylène et la leucémie chez l'humain attestent du manque de pertinence de cet effet chez l'humain. On a effectué une évaluation de la relation dose-réponse en ce qui concerne la LCM, mais on lui a accordé moins de poids dans l'évaluation globale des risques puisque la relation dose-réponse chez des rats génétiquement prédisposés à la maladie n'est pas nécessairement transposable de manière quantitative aux humains sans prédisposition à la maladie (Ishmael et Dugard, 2006).

Les résultats de modélisation de la relation dose-réponse pour le cancer lié à l'exposition au tétrachloroéthylène sont présentés au tableau 3. On a déterminé que le taux de métabolisme oxydatif hépatique était la mesure la plus appropriée de la dose en ce qui concerne les tumeurs hépatocellulaires parce que la génération de métabolites oxydatifs dans le foie est la plus susceptible d'être étroitement associée aux tumeurs. Comme le MA à l'origine des LCM est inconnu, il est impossible de déterminer quelle mesure de la dose est la plus appropriée; on a donc choisi la mesure la plus conservatrice (la concentration de TCA dans le sang). Même si aucun des modèles n'était adéquatement ajusté aux données sur les tumeurs hépatocellulaires tirées de l'étude de la JISA (1993), la valeur calculée à partir de l'étude du NTP (1986) a été jugée appropriée puisque les points de départ (PD) externes pour d'autres mesures de la dose interne étaient similaires dans les deux études, les résultats de l'étude du NTP (1986) étant légèrement plus prudents.

**Tableau 3.** Résumé des résultats de modélisation de la relation dose-réponse dans le cas des effets cancérogènes

| Effet, espèce (référence)                            | PD                 | Mesure de la dose                      | Modèle de la relation dose-réponse   | PD externe (mg/kg p.c. par jour) |
|--|--------------------|--|--|----------------------------------|
| Tumeurs hépatocellulaires, souris mâles (JISA, 1993) | 10 <sup>-5</sup>   | Taux de métabolisme oxydatif hépatique | Tous les modèles ont été rejetés à cause d'un manque de compatibilité; pas de PD externe |                                  |
|  | 10 <sup>-6</sup>   |  |  |                                  |
|  | BMD <sub>10</sub>  |  |  |                                  |
|  | BMDL <sub>10</sub> |  |  |                                  |
| Tumeurs hépatocellulaires, souris mâles (NTP, 1986)  | 10 <sup>-5</sup>   | Taux de métabolisme oxydatif hépatique | Multi-étapes   | 0,000 2                          |
|  | 10 <sup>-6</sup>   |  |  | 0,000 02                         |
|  | BMD <sub>10</sub>  |  |  | 6,2                              |
|  | BMDL <sub>10</sub> |  |  | 1,7                              |
| LCM, rats mâles (JISA, 1993)                         | 10 <sup>-5</sup>   | Concentration de TCA dans le sang      | Multi-étapes   | 0,000 4                          |
|  | 10 <sup>-6</sup>   |  |  | 0,000 04                         |
| LCM de stade 3, rats mâles (NTP, 1986)               | 10 <sup>-5</sup>   | Concentration de TCA dans le sang      | Multi-étapes   | 0,000 4                          |
|  | 10 <sup>-6</sup>   |  |  | 0,000 04                         |

Ces résultats indiquent que la dose associée à l'excès de risque de cancer minimal (pour ainsi dire négligeable) de  $10^{-5}$  est de 0,0002 mg/kg p.c. par jour dans le cas des tumeurs hépatocellulaires et de 0,0004 mg/kg p.c. par jour dans le cas de la LCM. Comme l'ensemble des éléments probants concernant le tétrachloroéthylène laisse supposer un MA non mutagène prédominant pour les tumeurs hépatocellulaires, on peut aussi utiliser l'approche avec seuil pour l'évaluation des risques. Si l'on utilise une telle démarche, on calcule l'apport quotidien tolérable (AQT) en déterminant le PD le plus approprié et en le divisant par les facteurs d'incertitude pertinents. Les PD pertinents pour l'approche avec seuil à l'égard du tétrachloroéthylène sont une BMD<sub>10</sub> de 6,2 mg/kg p.c. par jour et une BMDL<sub>10</sub> de 1,7 mg/kg p.c. par jour.

### 9.5.2 *Évaluation de la relation dose-réponse pour les effets non cancérogènes*

Pour les effets autres que le cancer, on peut déterminer l'AQT en examinant toutes les études et en sélectionnant l'effet critique qui est le plus pertinent ou qui se manifeste à la plus faible dose, en choisissant une dose (ou un PD) à laquelle cet effet critique ne se manifeste pas ou est d'une incidence relativement faible (p. ex., 10 %), et en réduisant cette dose par l'application d'un facteur d'incertitude qui traduit les différences entre les conditions de l'étude et les conditions d'exposition de l'humain dans l'environnement.

L'évaluation des risques autres que le cancer est fondée sur la neurotoxicité. Les études épidémiologiques en contextes environnemental et professionnel ainsi que les études en doses aiguës contrôlées ont montré la pertinence des effets neurotoxiques chez l'humain; de plus, ces effets permettent une évaluation plus conservatrice que les autres effets non liés au cancer (effets sur le foie, les reins ainsi que la reproduction et le développement). Les effets neurotoxiques observés dans les études sur les animaux de laboratoire ont été considérés au départ dans l'évaluation de la relation dose-réponse; mais les études épidémiologiques sont plus pertinentes pour l'humain et révèlent des effets neurotoxiques à des doses plus faibles que les études animales. L'évaluation des risques autres que le cancer est donc fondée sur les études chez les humains. La plupart des études ont été exclues du processus d'évaluation de la relation dose-réponse pour les motifs suivants :

- les caractéristiques des groupes témoins, notamment le statut socio-économique, étaient différentes de celles des sujets exposés (Schreiber et coll., 2002; New York State Department of Health, 2010; Storm et coll., 2011);
- il n'y avait pas de groupes témoins (Gobba et coll., 1998);
- l'étude portait sur un seul degré d'exposition, ce qui empêche de mesurer la relation dose-réponse (Ferroni et coll., 1992; Altmann et coll., 1995);
- les estimations de l'exposition se limitaient aux concentrations présentes dans l'eau, et la quantité d'eau absorbée par les sujets n'était pas estimée (Janulewicz et coll., 2008, 2012; Aschengrau et coll., 2011, 2012; Getz et coll., 2012);
- les expositions étaient aiguës et plus fortes que dans les autres études (Stewart et coll., 1961, 1970, 1977, 1981; Altmann et coll., 1990, 1992); ou
- des effets néfastes ne se sont pas manifestés (Nakatsuka et coll., 1992), se sont limités à des symptômes subjectifs (Lauwerys et coll., 1983; Cai et coll., 1991) ou ont été signalés chez les groupes faiblement exposés, mais pas chez les groupes fortement exposés (Seeber, 1989).

Une fois ces études exclues, il n'en restait que deux pour l'évaluation de la relation dose-réponse. Dans la première (Cavalleri et coll., 1994), on a établi une NOAEL de 4,8 ppm pour la confusion des couleurs (effet considéré comme néfaste) puisque la diminution des ICC n'était pas significative chez les repasseurs (le groupe le plus faiblement exposé, avec une

exposition moyenne de 4,8 ppm). Une analyse multivariable a confirmé que cet effet était vraisemblablement dû au tétrachloroéthylène, et non à d'autres facteurs pouvant influencer sur l'ICC (p. ex., l'âge, la consommation d'alcool et le tabagisme). Santé Canada a calculé les BMDL<sub>10</sub> en se servant des statistiques sommaires sur les ICC (la moyenne et l'écart-type pour l'ICC et l'exposition des témoins, des repasseurs et des nettoyeurs à sec), ce qui a donné une BMD<sub>10</sub> de 7,2 ppm et une BMDL<sub>10</sub> (en se fondant sur la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 %) de 6,6 ppm à l'aide du modèle exponentiel (il est également à noter que l'utilisation d'un niveau de réponse associé à la BMD d'un écart-type a permis d'obtenir une BMDL similaire de 6,7 ppm). Une faiblesse de l'étude était un certain chevauchement de l'exposition entre les deux groupes d'exposition (l'exposition des nettoyeurs à sec se situait entre 0,38 et 31,19 ppm et celle des repasseurs entre 0,52 et 11,28 ppm). Cependant, les auteurs ont également noté une corrélation significative entre l'exposition moyenne pondérée dans le temps des travailleurs et leur ICC, ce qui corrobore l'existence d'une relation dose-réponse. À l'aide de ces données de régression, Santé Canada a calculé une BMD<sub>10</sub> de 10,1 ppm et une BMDL<sub>10</sub> de 8,1 ppm en se servant d'un modèle linéaire. Cependant, avec cette dernière approche, aucune valeur relative aux témoins ne figurait dans le graphique présenté dans l'article original. À cause de cette lacune, on a considéré que la BMDL<sub>10</sub> obtenue par la première modélisation était le PD approprié pour les effets neurologiques. La régression a également permis d'établir que l'association était principalement attribuable aux données concernant trois travailleurs exposés à des concentrations supérieures à 12,5 ppm, ce qui est un point faible de l'utilisation de l'étude pour l'évaluation de la relation dose-réponse puisque l'association entre l'ICC et l'exposition au tétrachloroéthylène n'était plus significative quand on excluait ces sujets de l'analyse (Cavalleri et coll., 1994; Benignus et coll., 2009).

L'autre étude qui n'a pas été exclue était l'étude neurocomportementale sur les nettoyeurs à sec menée par Echeverria et coll. (1995). Cette étude peut être utilisée de manière qualitative à l'appui de l'étude de Cavalleri et coll. (1994), mais elle n'a pas été intégrée à l'évaluation quantitative de la relation dose-réponse parce que les associations entre l'exposition et les effets neurocomportementaux (sur la fonction visuospatiale et visuomotrice) n'ont été observés que dans le cas des indices sur trois ans ou sur toute la durée de vie, mais pas dans le cas de l'exposition actuelle. Les seules données sur l'exposition fournies dans cette étude concernaient l'exposition actuelle, et ces données étaient également limitées parce qu'elles provenaient d'échantillons prélevés sur 15 minutes auprès d'un sous-groupe de sujets; en outre, aucune association n'a été observée entre le degré d'exposition actuelle et les effets neurocomportementaux. Comme l'exposition des sujets n'a été caractérisée de manière détaillée que dans le cas de l'exposition actuelle, qui n'a d'ailleurs produit aucun changement significatif, les indices d'exposition provenant de l'étude d'Echeverria et coll. (1995) ne peuvent pas être utilisés pour l'évaluation quantitative de la relation dose-réponse. Cela n'a pas d'incidence sur l'évaluation de la relation dose-réponse puisque le degré d'exposition actuelle était plus élevé dans l'étude d'Echeverria et coll. (1995) que dans celle de Cavalleri et coll. (1994); par conséquent, l'évaluation des risques aurait de toute manière été fondée sur l'étude de Cavalleri et coll. (1994), même si celle d'Echeverria et coll. (1995) avait été utilisée de manière quantitative.

On a soumis les valeurs de NOAEL et de BMDL<sub>10</sub> tirées de l'étude de Cavalleri et coll. (1994) à un modèle PBPK afin d'extrapoler des doses orales équivalentes à partir de l'exposition par inhalation. Comme on soupçonne que les effets neurotoxiques sont attribuables au composé d'origine et que l'exposition de pointe est souvent le paramètre pertinent dans le cas des effets neurologiques associés aux solvants, les mesures pertinentes de doses étaient les concentrations quotidiennes de pointe et moyenne de tétrachloroéthylène. Aucun compartiment cérébral n'était inclus dans le modèle PBPK, mais les coefficients de partage du tétrachloroéthylène dans le

cerveau sont similaires à ceux dans les reins (Dallas et coll., 1994); par conséquent, on a remplacé les concentrations quotidiennes de pointe et moyenne de tétrachloroéthylène dans le cerveau par celles dans les reins. On a également pris en compte les concentrations de pointe et moyenne de tétrachloroéthylène dans le sang. Un résumé des résultats de cette modélisation est présenté au tableau 4. On pense que les expositions de pointe au tétrachloroéthylène constituent le paramètre le plus étroitement associé aux effets neurologiques néfastes et on a donc sélectionné un PD de 4,7 mg/kg p.c. par jour.

**Tableau 4.** Modélisation de la relation dose-réponse pour les effets neurologiques dans l'étude de Cavalleri et coll. (1994)

| Point de départ    | Mesure       | Conc. de pointe dans le sang | Conc. de pointe dans les reins <sup>a</sup> | Conc. moy. dans le sang | Conc. moy. dans les reins |
|--------------------|--------------|------------------------------|---|-------------------------|---------------------------|
| NOAEL              | Dose interne | 0,23 mg/L                    | 1,18 mg/L                                   | 0,087 mg/L              | 0,44 mg/L                 |
|                    | Dose externe | 3,4 mg/kg p.c. par jour      | 3,4 mg/kg p.c. par jour                     | 1,3 mg/kg p.c. par jour | 1,3 mg/kg p.c. par jour   |
| BMDL <sub>10</sub> | Dose interne | 0,32 mg/L                    | 1,62 mg/L                                   | 0,119 mg/L              | 0,602 mg/L                |
|                    | Dose externe | 4,7 mg/kg p.c. par jour      | 4,7 mg/kg p.c. par jour                     | 1,7 mg/kg p.c. par jour | 1,7 mg/kg p.c. par jour   |

<sup>a</sup> En l'absence de compartiment cérébral dans le modèle PBPK, on a utilisé les reins comme substitut pour caractériser l'exposition du cerveau, comme on l'expliquait précédemment.

On considère que l'AQT établi d'après les effets neurologiques protège également contre les effets non cancérogènes sur le foie, les reins, la reproduction et le développement. Ces effets ont également été pris en compte dans une évaluation approfondie de la relation dose-réponse, cela en utilisant les résultats les plus prudents des études animales comme PD et en appliquant le modèle PBPK afin d'extrapoler les résultats d'une espèce à l'autre et d'une voie d'exposition à l'autre (Santé Canada, 2013). À partir des BMDL<sub>10</sub> (fondées sur la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 %) établies d'après la nécrose et la dégénérescence hépatiques observées chez la souris et l'hypertrophie nucléaire dans les tubules rénaux notée chez le rat (NTP, 1986; JISA, 1993), on a établi des AQT de 176 µg/kg p.c. par jour et de 52 µg/kg p.c. par jour, respectivement, pour les effets hépatiques et les effets rénaux. En ce qui concerne les effets sur la reproduction et le développement, on a mis au point un modèle PBPK pour estimer l'exposition fœtale au tétrachloroéthylène chez le rat; cependant, à cause du manque de données sur la pharmacocinétique du composé chez les femmes enceintes, on n'a pas pu utiliser le modèle pour extrapoler les résultats à l'humain. En utilisant des hypothèses par défaut pour effectuer l'extrapolation des animaux de laboratoire aux humains et de l'exposition par inhalation à l'exposition par ingestion, on a calculé un AQT de 210 mg/kg p.c. par jour en ce qui concerne les effets sur la reproduction et le développement, cela d'après la diminution du poids fœtal chez le rat (Carney et coll., 2006). On a appliqué le modèle PBPK pour estimer l'exposition fœtale et effectué des comparaisons avec d'autres effets non cancérogènes à partir des mesures de doses internes. On a évalué que, au PD, l'exposition fœtale au tétrachloroéthylène était du même ordre de grandeur que l'exposition donnant lieu aux effets rénaux. L'AQT relatif aux effets neurologiques était plus conservateur que celui associé aux autres effets non cancérogènes, et ces effets ont été observés directement à des concentrations pertinentes pour l'humain. On a donc

considéré que les effets neurologiques constituaient les effets non cancérogènes les plus pertinents pour l'évaluation des risques associés au tétrachloroéthylène.

Les effets immunologiques n'ont pas été pris en compte dans l'évaluation de la relation dose-réponse. Même si on a observé une stimulation des réactions allergiques chez les souris exposées à des doses aussi faibles que 2 µg/kg p.c. par jour (Seo et coll., 2012), dans l'étude en question, les souris avaient subi une sensibilisation passive avant leur exposition, ce qui complique l'intégration de l'étude dans une évaluation quantitative de la relation dose-réponse. Ce facteur, combiné à certaines limites de l'étude, justifiait d'exclure cette étude de l'évaluation des risques autres que le cancer.

## **10.0 Classification et évaluation**

Le tétrachloroéthylène a été classé comme étant un cancérigène de groupe III (cancérogénicité possible chez l'homme) dans le rapport d'évaluation de la liste des substances d'intérêt prioritaire (Gouvernement du Canada, 1993). Le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) a récemment classifié le tétrachloroéthylène comme étant probablement cancérigène pour l'homme (groupe 2A), en fonction de données limitées chez l'homme et de preuves suffisantes chez les animaux (CIRC, 2014). Les études sur la cancérogénicité du tétrachloroéthylène portaient principalement sur l'exposition par inhalation, mais elles signalaient également l'apparition d'effets cancérogènes après exposition par voie orale. Les études du NTP (1986) et de la JISA (1993) sur l'exposition par inhalation fournissent les meilleures données pour l'évaluation des risques de développement de tumeurs. L'extrapolation linéaire des résultats obtenus à forte dose chez les rongeurs pour estimer les effets de l'exposition humaine à de faibles doses ne serait pas nécessairement représentative des risques réels liés à l'exposition à de l'eau potable contenant de faibles concentrations de tétrachloroéthylène. Ceci s'explique par le fait qu'il existe des différences quantitatives entre le métabolisme de l'humain et celui du rongeur, et que la saturation de la voie oxydative dans les études portant sur de fortes doses fait en sorte que la production de métabolites oxydatifs atteint un plateau tout en favorisant le métabolisme par la voie GST. C'est pour cette raison que l'utilisation de mesures de doses externes n'est pas jugée adéquate pour l'évaluation des risques à partir des expositions à de fortes doses et qu'il est alors plus approprié de se servir des doses internes. Comme on l'expliquait aux sections 8.5 et 9.5, un modèle PBPK a été mis au point pour l'évaluation des risques de cancer et des risques autres que le cancer qui sont associés au tétrachloroéthylène. Des modèles adaptés aux espèces ont été appliqués aux études jugées pertinentes pour l'évaluation de la relation dose-réponse afin d'estimer divers paramètres liés aux doses internes pour chaque niveau d'exposition indiqué dans les études. On trouve aux sections 10.1 et 10.2 un sommaire des démarches employées afin de calculer les valeurs basées sur la santé (VBS) pour les effets cancérogènes et non cancérogènes, respectivement.

### **10.1 Évaluation des risques de cancer**

On trouve au tableau 3 de la section 9.5.1 les résultats détaillés de la modélisation de la relation dose-réponse pour le cancer lié à l'exposition au tétrachloroéthylène. Comme on le mentionnait dans la section précédente, les tumeurs hépatocellulaires constituent l'effet le plus pertinent pour l'évaluation des risques de cancer. Dans le cas des composés mutagènes (ou de ceux dont on ne peut exclure la mutagénicité), la méthodologie par défaut adoptée pour l'évaluation des risques de cancer consiste à effectuer une extrapolation linéaire afin d'estimer le degré d'exposition qui produirait un excès de risque de  $10^{-5}$  à  $10^{-6}$  (1 sur 100 000 à 1 sur 1 000 000). Les éléments probants dont on dispose sur le tétrachloroéthylène pointent plutôt vers

un mécanisme non génotoxique pour le développement des tumeurs hépatocellulaires. Par conséquent, la démarche fondée sur l'AQT est considérée comme un substitut approprié de l'approche par défaut basée sur le calcul de la VBS découlant de la présence de tétrachloroéthylène dans l'eau potable. Le modèle PBPK de la souris décrit à la section 8.5 a été employé pour estimer les mesures de doses internes chez les souris des études du NTP (1986) et de la JISA (1993). On a ensuite calculé les doses repères correspondant à une augmentation de 10 % de l'incidence d'un effet néfaste par rapport au taux de fond (BMD<sub>10</sub>) ainsi que la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % associé à ces doses (BMDL<sub>10</sub>) à l'aide du logiciel BMDS, version 2.2 R67, de l'U.S. EPA (2011a). On a déterminé que le métabolisme oxydatif hépatique était la mesure la plus appropriée de la dose en ce qui concerne les tumeurs hépatocellulaires parce que la génération de métabolites oxydatifs dans le foie est le phénomène susceptible d'être le plus étroitement associé aux tumeurs. Après avoir obtenu les BMD pour les doses internes, on a appliqué le modèle PBPK humain afin d'estimer l'exposition par voie orale associée aux doses internes en question. On a obtenu une BMD<sub>10</sub> de 6,2 mg/kg p.c. par jour et une BMDL<sub>10</sub> de 1,7 mg/kg p.c. par jour à partir de l'étude du NTP 1986), cela à l'aide d'un modèle multi-étapes. Pour calculer l'AQT, on divise la BMDL<sub>10</sub> par des facteurs d'incertitude pour tenir compte des variabilités intraespèce et interespèce; seule la composante pharmacodynamique du facteur d'incertitude lié à la variabilité interespèce (2,5) est utilisée parce que les différences pharmacocinétiques entre la souris et l'humain sont déjà reflétées de manière quantitative par l'application du modèle PBPK. Le facteur d'incertitude par défaut de 10 pour la variabilité intraespèce est utilisé. Enfin, un facteur d'incertitude de 10 est aussi utilisé pour tenir compte du fait que l'évaluation a été faite pour un cancérigène avec seuil, tel que décrit par Ritter et coll. (2007). L'application de cette protection additionnelle est appuyée par le fait que le mode d'action des tumeurs induites par le tétrachloroéthylène n'a pas été confirmé. À partir de la valeur de la BMDL<sub>10</sub>, on peut calculer l'AQT comme suit :

$$\begin{aligned} \text{AQT} &= \frac{1,7 \text{ mg/kg p.c. par jour}}{250} \\ &= 0,0068 \text{ mg/kg p.c. par jour} \end{aligned}$$

où :

- 1,7 mg/kg p.c. par jour est la dose externe associée à la BMDL<sub>10</sub> (en se servant de la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 %) tirée de l'étude du NTP (1986), comme on peut le voir au tableau 3; et
- 250 est le facteur d'incertitude (facteur de 10 pour la variabilité intraespèce, facteur de 2,5 pour la portion pharmacodynamique du facteur d'incertitude associé à la variabilité interespèce et facteur de 10 pour la gravité de l'effet cancérigène).

À partir de cet AQT, on peut calculer la VBS pour l'eau potable comme suit :

$$\begin{aligned} \text{VBS} &= \frac{0,0068 \text{ mg/kg p.c. par jour} \times 70 \text{ kg} \times 0,2}{6,2 \text{ L-eq/jour}} \\ &= 0,0154 \text{ mg/L} \\ &\approx 0,015 \text{ mg/L (15 } \mu\text{g/L)} \end{aligned}$$

où :

- 0,0068 mg/kg p.c. par jour est l'AQT obtenu précédemment;
- 70 kg est le poids corporel moyen d'un adulte;
- 0,2 est le facteur d'attribution par défaut relatif à l'eau potable, utilisé comme valeur seuil, puisque l'eau potable n'est pas une source d'exposition importante et qu'il existe des preuves d'une présence répandue dans au moins un autre milieu (air, aliments, sol ou produits de consommation) (Krishnan et Carrier, 2013); et
- 6,2 L-eq par jour est le volume quotidien d'eau consommé par un adulte, en prenant en compte l'exposition par des voies multiples (comme on l'explique à la section 5.6).

## **10.2 Évaluation des risques autres que le cancer**

Pour les effets autres que le cancer, on peut déterminer l'AQT en examinant toutes les études et en sélectionnant l'effet critique qui est le plus pertinent ou se manifeste à la plus faible dose, en choisissant une dose (ou un PD) à laquelle cet effet critique ne se manifeste pas ou est d'une incidence relativement faible (p. ex., 10 %), et en réduisant cette dose par l'application d'un facteur d'incertitude qui traduit les différences entre les conditions de l'étude et les conditions d'exposition de l'humain dans l'environnement.

L'évaluation des risques autres que le cancer est fondée sur la neurotoxicité. Les études épidémiologiques en contextes environnemental et professionnel ainsi que les études en doses aiguës contrôlées ont montré la pertinence des effets neurotoxiques chez l'humain; de plus, ces effets permettent une évaluation plus conservatrice que les autres effets non liés au cancer (effets sur le foie, les reins ainsi que la reproduction et le développement). Les effets neurotoxiques observés dans les études sur les animaux de laboratoire ont été considérés au départ dans l'évaluation de la relation dose-réponse; mais les études épidémiologiques sont plus pertinentes pour l'humain et révèlent des effets neurotoxiques à des doses plus faibles que les études animales. L'évaluation des risques autres que le cancer est donc fondée sur les études chez les humains.

Comme on l'explique à la section 9.5.2, une NOAEL de 4,8 ppm a été établie pour la confusion des couleurs telle que caractérisée dans une étude clé de l'évaluation neurologique (Cavalleri et coll., 1994). Santé Canada a calculé une BMD<sub>10</sub> de 7,2 ppm et une BMDL<sub>10</sub> (en se fondant sur la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 %) de 6,6 ppm à l'aide du modèle exponentiel. On a soumis la BMDL<sub>10</sub> à un modèle PBPK afin d'extrapoler des doses orales équivalentes à partir de l'exposition par inhalation. Comme on soupçonne que les effets neurotoxiques sont attribuables au composé d'origine et que l'exposition de pointe est souvent le paramètre pertinent dans le cas des effets neurologiques associés aux solvants, les mesures pertinentes de doses étaient les concentrations de pointe de tétrachloroéthylène. Aucun compartiment cérébral n'était inclus dans le modèle PBPK, mais les coefficients de partage du tétrachloroéthylène dans le cerveau sont similaires à ceux dans les reins (Dallas et coll., 1994); par conséquent, on a remplacé les concentrations de pointe de tétrachloroéthylène dans le cerveau par celles dans les reins. La dose orale externe associée à la BMDL<sub>10</sub> est de 4,7 mg/kg p.c. par jour.

On recommande l'application d'un facteur d'incertitude de 1 000 pour l'effet neurologique. On a appliqué le facteur d'incertitude total par défaut de 10 pour la variabilité intraespèce, qui traduit les différences pharmacocinétiques et pharmacodynamiques au sein de la population, le modèle PBPK ne prenant pas en compte la variabilité de ces deux paramètres au sein de la population humaine. On a aussi appliqué un facteur d'incertitude de 10 pour tenir compte des lacunes dans la base de données. Compte tenu des limites associées à la base de

données sur la neurotoxicité chez l'humain, le choix de la principale étude pour cet effet a été fait en fonction de la qualité de l'étude plutôt qu'en fonction de l'effet observé à la plus faible dose. Des effets neurologiques néfastes ont été notés à des concentrations inférieures à celles établies dans l'étude de Cavalleri et coll. (1994), mais les études dont ils provenaient n'ont pu être utilisées dans l'évaluation de la relation dose-réponse parce qu'elles présentaient tous les sujets exposés comme un seul groupe d'exposition ou que les différences de caractéristiques des sujets exposés et des sujets témoins auraient pu influencer sur les résultats de l'étude. En outre, on a déjà appliqué un facteur d'incertitude lié aux lacunes dans la base de données lorsqu'on a utilisé une étude sur l'exposition en contexte professionnel, l'effet du travailleur en bonne santé étant susceptible de fausser les résultats de l'étude en diluant ou en réduisant de manière quantitative les effets néfastes observés.

Le troisième facteur d'incertitude est un facteur de 10 traduisant l'extrapolation à partir d'une exposition sur une période inférieure à toute la durée de vie. La durée d'exposition moyenne des sujets dans l'étude de Cavalleri et coll. (1994) était de 8,8 ans. Bien que des effets néfastes aient déjà été observés au terme d'une exposition inférieure à la durée de vie, l'allongement de la durée d'exposition aurait pu entraîner une diminution du degré d'exposition auquel on aurait observé ces effets.

L'AQT relatif aux effets neurologiques du tétrachloroéthylène peut être calculé comme suit :

$$\begin{aligned} \text{AQT} &= \frac{4,7 \text{ mg/kg p.c. par jour}}{1\ 000} \\ &= 0,0047 \text{ mg/kg p.c. par jour} \end{aligned}$$

où :

- 4,7 mg/kg p.c. par jour est la dose externe associée à la BMDL<sub>10</sub> (en se servant de la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 %) tirée de l'étude de Cavalleri et coll. (1994), comme on l'expliquait précédemment; et
- 1 000 est le facteur d'incertitude (facteur de 10 pour la variabilité intraespèce, facteur de 10 pour les lacunes dans la base de données et facteur de 10 pour traduire une durée d'exposition inférieure à toute la durée de vie).

À partir de cet AQT, on peut calculer la VBS comme suit :

$$\begin{aligned} \text{VBS} &= \frac{0,0047 \text{ mg/kg p.c. par jour} \times 70 \text{ kg} \times 0,2}{6,2 \text{ L-eq/jour}} \\ &= 0,0106 \text{ mg/L} \\ &\approx 0,010 \text{ mg/L (10 } \mu\text{g/L)} \end{aligned}$$

où :

- 0,0047 mg/kg p.c. par jour est l'AQT obtenu précédemment;
- 70 kg est le poids corporel moyen d'un adulte;
- 0,2 est le facteur d'attribution par défaut relatif à l'eau potable, utilisé comme valeur seuil, puisque l'eau potable n'est pas une source d'exposition importante et qu'il existe des

preuves d'une présence répandue dans au moins un autre milieu (air, aliments, sol ou produits de consommation) (Krishnan et Carrier, 2013); et

- 6,2 L-eq/jour est le volume quotidien d'eau consommé par un adulte, en prenant en compte l'exposition par des voies multiples (comme on l'explique à la section 5.6).

### **10.3 Comparaison des évaluations des risques de cancer et des risques autres que le cancer**

La VBS de 0,010 mg/L établie à partir de données neurologiques humaines dans l'évaluation des risques autres que le cancer est plus conservatrice que celle de 0,015 mg/L liée aux tumeurs hépatocellulaires. De plus, la confiance à l'égard de la pertinence des effets neurologiques pour l'humain est beaucoup plus importante que celle des tumeurs hépatiques aux concentrations de tétrachloroéthylène présentes dans l'environnement. La VBS de 0,010 mg/L, dérivée de données neurologiques humaines, est donc jugée suffisante pour protéger des effets cancérogènes du tétrachloroéthylène.

### **10.4 Considérations internationales**

Dans la présente section, on indique les différentes lignes directrices et normes établies par d'autres organisations internationales en matière de qualité de l'eau potable. Les écarts entre les valeurs fixées peuvent dépendre simplement de l'année de l'évaluation ou des différences en matière de politiques et de méthodologies, notamment en ce qui concerne le choix de l'étude clé, ainsi que de l'utilisation de différents taux de consommation d'eau, le poids corporel et les facteurs d'attribution.

L'OMS (2003) a établi une Directive de qualité pour l'eau de boisson de 40 µg/L (publiée à l'origine en 1996) en se fondant sur une NOAEL pour les effets hépatotoxiques observés dans une étude de six semaines sur des souris exposées par gavage (Buben et O'Flaherty, 1985) et une étude de 90 jours sur des rats exposés à du tétrachloroéthylène dans l'eau potable (Hayes et coll., 1986). La recommandation australienne pour la qualité de l'eau potable est de 50 µg/L fondée sur les mêmes deux études (NHMRC et NRMCC, 2011).

À l'heure actuelle, aux États-Unis, le tétrachloroéthylène est réglementé en vertu des Primary Drinking Water Regulations. Le Maximum contaminant level (MCL) de 0,005 mg/L est conçu pour protéger contre les troubles hépatiques et les risques accrus de cancer, avec un maximum contaminant level goal (MCLG) de 0 mg/L (U.S. EPA, 2012e). L'U.S. EPA envisage de réglementer le tétrachloroéthylène et jusqu'à 15 autres COV dont on sait ou dont on soupçonne qu'ils causent le cancer dans le cadre de sa nouvelle stratégie en matière d'eau potable (U.S. EPA, 2011b). Ce groupe de COV sera le premier groupe de contaminants visé par cette stratégie. De plus, l'U.S. EPA a récemment procédé à une évaluation du tétrachloroéthylène par l'intermédiaire de son programme Integrated Risk Information System. Une dose orale de référence de 6 µg/kg p.c. par jour a été établie à partir de la valeur moyenne associée à deux différents effets neurologiques (Cavalleri et coll., 1994; Echeverria et coll., 1995), et la concentration dans l'eau potable associée à un excès de risque de  $10^{-6}$  a été estimée à 20 µg/L d'après les adénomes et les carcinomes hépatocellulaires observés dans l'étude de la JISA (1993) (U.S. EPA, 2012c).

L'Office of Environmental Health Hazard Assessment de la CalEPA (OEHHA, 2001) a établi un public health objective de 0,06 µg/L à l'égard du tétrachloroéthylène d'après les carcinomes hépatocellulaires chez la souris (NCI, 1977; NTP, 1986) et les cas de LCM chez le rat (NTP, 1986).

## **11.0 Justification**

Le tétrachloroéthylène est principalement utilisé comme solvant dans l'industrie du nettoyage à sec et comme produit intermédiaire, le public en général étant surtout exposé par le biais de l'air intérieur et extérieur. Le tétrachloroéthylène qui pénètre dans l'environnement provient principalement de sources anthropiques, et sa présence dans l'eau potable peut être le résultat de déversements.

Les effets du tétrachloroéthylène ont été étudiés chez les humains et les animaux de laboratoire, et on a observé des effets neurologiques chez toutes les espèces. Les cancers constatés de manière répétée chez les animaux (des adénomes et des carcinomes hépatocellulaires chez la souris, et des leucémie à cellules mononucléées chez le rat) n'ont pas été observés chez les humains exposés au tétrachloroéthylène en contexte professionnel ou environnemental. L'ensemble des éléments probants relatifs au MA en jeu dans le développement de ces tumeurs chez les animaux semble indiquer que ces dernières ne sont vraisemblablement pas attribuables à une activité mutagène.

Vu la volatilité du tétrachloroéthylène, on a procédé à une évaluation de l'exposition par des voies multiples à l'aide d'une modélisation PBPK pour déterminer si la prise de douches ou de bains donnait lieu à une exposition additionnelle par voie cutanée ou par inhalation. On a utilisé l'exposition par des voies multiples dans le cadre de l'évaluation des risques de cancer et des risques autres que le cancer.

On a eu recours à des modèles PBPK pour calculer la BMD associée aux effets neurologiques en se fondant sur les doses internes de tétrachloroéthylène chez les humains professionnellement exposés au composé dans l'air. La VBS ainsi obtenue pour le tétrachloroéthylène était de 0,01 mg/L (10 µg/L). Cette valeur est inférieure à la VBS relative aux tumeurs hépatocellulaires de 0,015 mg/L (15 µg/L), qui a été calculée à partir du taux de métabolisme du tétrachloroéthylène dans le foie. La VBS relative aux effets neurologiques est donc suffisante pour protéger des effets cancérigènes et non cancérigènes découlant de l'exposition au tétrachloroéthylène présent dans l'eau potable.

On établit une CMA de 0,010 mg/L (10 µg/L) pour le tétrachloroéthylène dans l'eau potable; cette valeur assure une protection contre les effets possibles sur la santé, elle peut être mesurée de manière fiable à l'aide des méthodes d'analyses existantes, et les techniques de traitement de l'eau à l'échelle résidentielle et à l'échelle municipale permettent de l'atteindre.

Santé Canada continuera, dans le cadre de son processus continu de révision des recommandations, à suivre les nouvelles recherches à ce sujet, et recommandera au besoin toute modification jugée appropriée.

## **12.0 Références bibliographiques**

Abrahamsson, K., Ekdahl, A., Collen, J. et Pedersen, M. (1995). Marine algae—A source of trichloroethylene and perchloroethylene, *Limnol. Oceanogr.*, 40(7):1321–1326.

Adams, J.Q. et Clark, R.M. (1991). Evaluating the costs of packed-tower aeration and GAC for controlling selected organics, *J. Am. Water Works Assoc.*, 83(1):49–57.

Ahlborg, G. (1990). Pregnancy outcome among women working in laundries and dry-cleaning shops using tetrachloroethylene, *Am. J. Ind. Med.*, 17(5):567–575.

Aieta, M.E., Reagan, K.M., Lang, J.S., McReynolds, L. et Kang, J.W. (1988). Advanced oxidation processes for treating groundwater contaminated with TCE and PCE: pilot-scale evaluations, *J. Am. Water Works Assoc.*, 80(5):57-63.

- Aitio, A., Pekari, K. et Jarvisalo, J. (1984). Skin absorption as a source of error in biological monitoring, *Scand. J. Work Environ. Health*, 10(5):317–320.
- Alberta Environment (2007). Communication personnelle de Karu Chinniah.
- Allen, J.W., Collins, B.W. et Evansky, P.A. (1994). Spermatid micronucleus analyses of trichloroethylene and chloral hydrate effects in mice, *Mutat. Res.*, 323(1–2):81–88.
- Altmann, L., Bottger, A. et Wiegand, H. (1990). Neurophysiological and psychophysical measurements reveal effects of acute low-level organic solvent exposure in humans, *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 62(7):493–499.
- Altmann, L., Wiegand, H., Böttger, A., Elstermeier, F. et Winneke, G. (1992). Neurobehavioural and neurophysiological outcomes of acute repeated perchloroethylene exposure, *Appl. Psychol.*, 41(3):269–279.
- Altmann, L., Neuhaan, H.F., Kramer, U., Witten, J. et Jermann, E. (1995). Neurobehavioral and neurophysiological outcome of chronic low-level tetrachloroethene exposure measured in neighborhoods of dry cleaning shops, *Environ. Res.*, 69(2):83–89.
- Anders, M.W., Lash, L., Dekant, W., Elfarra, A.A. et Dohn, D.R. (1988). Biosynthesis and biotransformation of glutathione S-conjugates to toxic metabolites, *Crit. Rev. Toxicol.*, 18(4):311–341.
- Andersen, A., Barlow, L., Engeland, A., Kjaerheim, K., Lynge, E. et Pukkala, E. (1999). Work-related cancer in the Nordic countries, *Scand. J. Work Environ. Health*, 25(Suppl. 2):1–116.
- Andrys, C., Hanovcova, I., Chylkova, V., Tejral, J., Eminger, S. et Prochazkova, J. (1997). Immunological monitoring of dry-cleaning shop workers—exposure to tetrachloroethylene, *Cent. Eur. J. Public Health*, 5(3):136–142.
- Anttila, A., Pukkala, E., Sallmen, M., Hernberg, S. et Hemminki, K. (1995). Cancer incidence among Finnish workers exposed to halogenated hydrocarbons, *J. Occup. Environ. Med.*, 37(7):797–806.
- APHA, AWWA et WEF (2005). Standard methods for the examination of water and wastewater, 21<sup>e</sup> édition, American Public Health Association, American Water Works Association and Water Environment Federation, Washington (DC).
- Aranyi, C., O’Shea, W.J., Graham, J.A. et Miller, F.J. (1986). The effects of inhalation of organic chemical air contaminants on murine lung host defenses, *Fundam. Appl. Toxicol.*, 6(4):713–720.
- Aschengrau, A., Ozonoff, D., Paulu, C., Coogan, P., Vezina, R., Heeren, T. et Zhang, Y. (1993). Cancer risk and tetrachloroethylene-contaminated drinking water in Massachusetts, *Arch. Environ. Health*, 48(5):284–292.
- Aschengrau, A., Paulu, C. et Ozonoff, D. (1998). Tetrachloroethylene-contaminated drinking water and the risk of breast cancer, *Environ. Health Perspect.*, 106(Suppl. 4):947–953.
- Aschengrau, A., Rogers, S. et Ozonoff, D. (2003). Perchloroethylene-contaminated drinking water and the risk of breast cancer: additional results from Cape Cod, Massachusetts, USA, *Environ. Health Perspect.*, 111(2):167–173.
- Aschengrau, A., Weinberg, J., Rogers, S., Gallagher, L., Winter, M., Vieira, V., Webster, T. et Ozonoff, D. (2008). Prenatal exposure to tetrachloroethylene-contaminated drinking water and the risk of adverse birth outcomes, *Environ. Health Perspect.*, 116(6):814–820.
- Aschengrau, A., Weinberg, J.M., Gallagher, L.G., Winter, M.R., Vieira, V.M., Webster, T.F. et Ozonoff, D.M. (2009a). Exposure to tetrachloroethylene-contaminated drinking water and the risk of pregnancy loss, *Water Qual. Expo. Health*, 1:23–34.
- Aschengrau, A., Weinberg, J.M., Janulewicz, P.A., Gallagher, L.G., Winter, M.R., Vieira, V.M., Webster, T.F. et Ozonoff, D.M. (2009b). Prenatal exposure to tetrachloroethylene-contaminated drinking water and the risk of congenital anomalies: a retrospective cohort study, *Environ. Health*, 8(1):1–16.
- Aschengrau, A., Weinberg, J.M., Janulewicz, P.A., Romano, M.E., Gallagher, L.G., Winter, M.R., Martin, B.R., Vieira, V.M., Webster, T.F., White, R.F. et Ozonoff, D.M. (2011). Affinity for risky behaviors following prenatal and

early childhood exposure to tetrachloroethylene (PCE)-contaminated drinking water: a retrospective cohort study, *Environ. Health*, 10(1):1–13.

Aschengrau, A., Weinberg, J.M., Janulewicz, P.A., Romano, M.E., Gallagher, L.G., Winter, M.R., Martin, B.R., Vieira, V.M., Webster, T.F., White, R.F. et Ozonoff, D.M. (2012). Occurrence of mental illness following prenatal and early childhood exposure to tetrachloroethylene (PCE)-contaminated drinking water: a retrospective cohort study, *Environ. Health*, 11(1):1–12.

ASTM (1999). Standard test method for measurement of purgeable organic compounds in water by capillary column gas chromatography/mass spectrometry, dans : *Annual book of ASTM standards*, American Society for Testing and Materials, West Conshohocken (Pennsylvanie), p. 863–917.

ATSDR (1997). Toxicological profile for tetrachloroethylene. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta (Géorgie).

Austin, E.W., Okita, J.R., Okita, R.T., Larson, J.L. et Bull, R.J. (1995). Modification of lipoperoxidative effects of dichloroacetate and trichloroacetate is associated with peroxisome proliferation, *Toxicology*, 97(1–3):59–69.

Austin, E.W., Parrish, J.M., Kinder, D.H. et Bull, R.J. (1996). Lipid peroxidation and formation of 8-hydroxydeoxyguanosine from acute doses of halogenated acetic acids, *Fundam. Appl. Toxicol.*, 31(1):77–82.

AWWA (1991). Existing VOC treatment installations: design, operation, and cost. Report of the Organics Contaminant Control Committee. Water Quality Division, American Water Works Association, Denver (Colorado) (Report No. 0033986).

Bagnell, P.C. et Ellenberger, H.A. (1977). Obstructive jaundice due to a chlorinated hydrocarbon in breast milk, *Can. Med. Assoc. J.*, 117(9):1047–1048.

Bale, A.S., Adams, T.L., Bushnell, P.J., Shafer, T.J. et Boyes, W.K. (2005a). Role of NMDA, nicotinic, and GABA receptors in the steady-state visual-evoked potential in rats, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 82(4):635–645.

Bale, A.S., Meacham, C.A., Benignus, V.A., Bushnell, P.J. et Shafer, T.J. (2005b). Volatile organic compounds inhibit human and rat neuronal nicotinic acetylcholine receptors expressed in *Xenopus* oocytes, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 205(1):77–88.

Bale, A.S., Barone, S., Scott, C.S. et Cooper, G.S. (2011). A review of potential neurotoxic mechanisms among three chlorinated organic solvents, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 255(1):113–126.

Band, P.R., Le, N.D., Fang, R., Deschamps, M., Gallagher, R.P. et Yang, P. (2000). Identification of occupational cancer risks in British Columbia. A population-based case–control study of 995 incident breast cancer cases by menopausal status, controlling for confounding factors, *J. Occup. Environ. Med.*, 42(3):284–310.

Bandman, A.L., et coll. (1990). [Hazardous substances: halogenated hydrocarbons.] *Chimia*, 456 (en russe) [cité dans CCHST, 2012].

Barrio-Lage, G., Parsons, F.Z., Nassar, R.S. et Lorenzo, P.A. (1986). Sequential dehalogenation of chlorinated ethenes, *Environ. Sci. Technol.*, 20:96–99.

Bartsch, H., Malaveille, C., Barbin, A. et 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.

Beland, F.A. (1999). NTP technical report on the toxicity and metabolism studies of chloral hydrate (CAS No. 302-17-0) administered by gavage to F344/N rats and B6C3F1 mice, *Toxic. Rep. Ser.*, 59:1–66, A1–E7.

Beliles, R.P. (2002). Concordance across species in the reproductive and developmental toxicity of tetrachloroethylene, *Toxicol. Ind. Health*, 18(2):91–106.

Beliles, R.P., Brusick, D.J. et Mecler, F.J. (1980). Teratogenic–mutagenic risk of workplace contaminants: trichloroethylene, perchloroethylene, and carbon disulfide, National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati (Ohio) (NIOSH 210-77-0047).

- Benignus, V.A., Boyes, W.K., Geller, A.M. et Bushnell, P.J. (2009). Long-term perchloroethylene exposure: a meta-analysis of neurobehavioral deficits in occupationally and residentially exposed groups, *J. Toxicol. Environ. Health A*, 72(13):824–831.
- Benoit, F.M., Davidson, W.R., Lovett, A.M., Nacson, S. et Ngo, A. (1985). Breath analysis by API/MS—Human exposure to volatile organic solvents, *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 55(2):113–120.
- Bergamaschi, E., Mutti, A., Bocchi, M.C., Alinovi, R., Olivetti, G., Ghiggeri, G.M. et Franchini, I. (1992). Rat model of perchloroethylene-induced renal dysfunctions, *Environ. Res.*, 59(2):427–439.
- Bhunya, S.P. et Behera, B.C. (1987). Relative genotoxicity of trichloroacetic acid (TCA) as revealed by different cytogenetic assays: bone marrow chromosome aberration, micronucleus and sperm-head abnormality in the mouse, *Mutat. Res.*, 188(3):215–221.
- Bignami, M., Conti, G., Conti, L., Crebelli, R., Misuraca, F., Puglia, A.M., Randazzo, R., Sciandrello, G. et Carere, A. (1980). Mutagenicity of halogenated aliphatic hydrocarbons in *Salmonella typhimurium*, *Streptomyces coelicolor* and *Aspergillus nidulans*, *Chem. Biol. Interact.*, 30(1):9–23.
- Birner, G., Rutkowska, A. et Dekant, W. (1996). N-Acetyl-S-(1,2,2-trichlorovinyl)-L-cysteine and 2,2,2-trichloroethanol: two novel metabolites of tetrachloroethene in humans after occupational exposure, *Drug Metab. Dispos.*, 24(1):41–48.
- Blair, A., Petralia, S.A. et Stewart, P.A. (2003). Extended mortality follow-up of a cohort of dry cleaners, *Ann. Epidemiol.*, 13(1):50–56.
- Bogen, K.T., Colston, B.W., Jr. et Machicao, L.K. (1992). Dermal absorption of dilute aqueous chloroform, trichloroethylene, and tetrachloroethylene in hairless guinea pigs, *Fundam. Appl. Toxicol.*, 18(1):30–39.
- Bois, F.Y., Gelman, A., Jiang, J., Maszle, D.R., Zeise, L. et Alexeef, G. (1996). Population toxicokinetics of tetrachloroethylene, *Arch. Toxicol.*, 70(6):347–355.
- Bouwer, E.J., Rittmann, B.E. et McCarty, P.L. (1981). Anaerobic degradation of halogenated 1- and 2-carbon organic compounds, *Environ. Sci. Technol.*, 15(5):596–599.
- Bove, F.J., Fulcomer, M.C., Klotz, J.B., Esmart, J., Dufficy, E.M. et Savrin, J.E. (1995). Public drinking water contamination and birth outcomes, *Am. J. Epidemiol.*, 141(9):850–862.
- Bradley, P.M. (2000). Microbial degradation of chloroethenes in groundwater systems, *Hydrogeol. J.*, 8(1):104–111.
- Briving, C., Jacobson, I., Hamberger, A., Kjellstrand, P., Haglid, K.G. et Rosengren, L.E. (1986). Chronic effects of perchloroethylene and trichloroethylene on the gerbil brain amino acids and glutathione, *Neurotoxicology*, 7(1):101–108.
- Brodkin, C.A., Daniell, W., Checkoway, H., Echeverria, D., Johnson, J., Wang, K., Sohaey, R., Green, D., Redlich, C. et Gretch, D. (1995). Hepatic ultrasonic changes in workers exposed to perchloroethylene, *Occup. Environ. Med.*, 52(10):679–685.
- Bromhead, J. (1997). Permeation of benzene, trichloroethene and tetrachloroethene through plastic pipes. An assessment for the Drinking Water Inspectorate. Literature search strategy devised by M.M. Wilson. LGC (Teddington) Ltd. Queens road, Teddington, Middlesex. TW110LY
- Brown, D.P., Kaplan, S.D. et Samuel, D. (1987). Retrospective cohort mortality study of dry cleaner workers using perchloroethylene, *J. Occup. Med.*, 29(6):535–541.
- Brownson, R.C., Alavanja, M.C. et Chang, J.C. (1993). Occupational risk factors for lung cancer among nonsmoking women: a case-control study in Missouri (United States), *Cancer Causes Control*, 4(5):449–454.
- Buben, J.A. et O'Flaherty, E.J. (1985). Delineation of the role of metabolism in the hepatotoxicity of trichloroethylene and perchloroethylene: a dose-effect study, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 78(1):105–122.
- Bushnell, P.J., Shafer, T.J., Bale, A.S., Boyes, W.K., Simmons, J.E., Eklund, C. et Jackson, T.L. (2005). Developing an exposure-dose-response model for the acute neurotoxicity of organic solvents: overview and progress on *in vitro* models and dosimetry, *Environ. Toxicol. Pharmacol.*, 19(3):607–614.

Byczkowski, J.Z. et Fisher, J.W. (1994). Lactational transfer of tetrachloroethylene in rats, *Risk Anal.*, 14(3):339–349.

Cai, S.X., Huang, M.Y., Chen, Z., Liu, Y.T., Jin, C., Watanabe, T., Nakatsuka, H., Seiji, K., Inoue, O. et Ikeda, M. (1991). Subjective symptom increase among dry-cleaning workers exposed to tetrachloroethylene vapour, *Ind. Health*, 29(3):111–121.

Caldwell, D.J. (1999). Review of mononuclear cell leukemia in F-344 rat bioassays and its significance to human cancer risk: a case study using alkyl phthalates, *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 30(1):45–53.

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, B., Mabey, W.R., Holt, B.R. et Gould, C. (1979). Water-related environmental fate of 129 priority pollutants. Vol. II. Halogenated aliphatic hydrocarbons, halogenated ethers, monocyclic aromatics, phthalate esters, polycyclic aromatic hydrocarbons, nitrosamines, and miscellaneous compounds. Office of Water Planning and Standards, Office of Water and Waste Management, U.S. Environmental Protection Agency, Washington (DC) (EPA-440/4-79-029b).

Calvert, G.M., Ruder, A.M. et Petersen, M.R. (2011). Mortality and end-stage renal disease incidence among dry cleaning workers, *Occup. Environ. Med.*, 68(10):709–716.

Cano, M.I. et Pollán, M. (2001). Non-Hodgkin's lymphomas and occupation in Sweden, *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 74(6):443–449.

CAREX Canada (2010). Carcinogen profile: tetrachloroethylene (PERC), CAREX Canada, Vancouver (Colombie-Britannique).

Carney, E.W., Thorsrud, B.A., Dugard, P.H. et Zabloutny, C.L. (2006). Developmental toxicity studies in Crl:CD (SD) rats following inhalation exposure to trichloroethylene and perchloroethylene, *Birth Defects Res. B Dev. Reprod. Toxicol.*, 77(5):405–412.

Carter, J.H., Carter, H.W. et DeAngelo, A.B. (1995). Biochemical, pathologic and morphometric alterations induced in male B6C3F1 mouse liver by short-term exposure to dichloroacetic acid, *Toxicol. Lett.*, 81(1):55–71.

Castro, K. et Zander, A. (1995). Membrane air stripping: effects of pretreatment, *J. Am. Water Works Assoc.*, 87(3):50–61.

Cavalleri, A., Gobba, F., Paltrinieri, M., Fantuzzi, G., Righi, E. et Aggazzotti, G. (1994). Perchloroethylene exposure can induce colour vision loss, *Neurosci. Lett.*, 179(1–2):162–166.

CCHST (2012). Registre des substances chimiques potentiellement toxiques (RSCPT), Centre canadien d'hygiène et de sécurité au travail, Hamilton (Ontario).

CCME (1999). Recommandations canadiennes pour la qualité des sols : environnement et santé humaine : tétrachloroéthylène (1997), dans : Recommandations canadiennes pour la qualité de l'environnement, Conseil canadien des ministres de l'environnement, Winnipeg (Manitoba).

CCN (2011). Organismes de certification accrédités, Conseil canadien des normes du Canada, Ottawa (Ontario) ([www.scc.ca/fr](http://www.scc.ca/fr)).

Cearfoss, J. et Hassoun, E. (2012). The effects of a low vitamin E diet on dichloroacetate- and trichloroacetate-induced oxidative stress in the livers of mice, *J. Biochem. Mol. Toxicol.*, 26(4):147–154.

Cederberg, H., Henriksson, J. et Binderup, M.L. (2010). DNA damage detected by the alkaline comet assay in the liver of mice after oral administration of tetrachloroethylene, *Mutagenesis*, 25(2):133–138.

Chang, L.W., Daniel, F.B. et DeAngelo, A.B. (1992). Analysis of DNA strand breaks induced in rodent liver *in vivo*, hepatocytes in primary culture, and a human cell line by chlorinated acetic acids and chlorinated acetaldehydes, *Environ. Mol. Mutagen.*, 20(4):277–288.

Chen, H.H., Chan, M.H. et Fu, S.H. (2002). Behavioural effects of tetrachloroethylene exposure in rats: acute and subchronic studies, *Toxicology*, 170(3):201–209.

- Chiu, W.A. et Ginsberg, G.L. (2011). Development and evaluation of a harmonized physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model for perchloroethylene toxicokinetics in mice, rats, and humans, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 253(3):203–234.
- Chiu, W.A., Micallef, S., Monster, A.C. et Bois, F.Y. (2007). Toxicokinetics of inhaled trichloroethylene and tetrachloroethylene in humans at 1 ppm: empirical results and comparisons with previous studies, *Toxicol. Sci.*, 95(1):23–36.
- Choi, Y.H., Kim, N., Seo, Y.S., Choi, S.J., Yang, J.O., Lee, E.Y., Hong, S.Y. et Lee, H.S. (2003). ARF requiring hemodialysis after accidental perchloroethylene ingestion, *Am. J. Kidney Dis.*, 41(3):E11.
- Chowdhury, Z., Summers, S., Westerhoff, G., Leto, B., Nowack, K. et Corwin, C. (2013). Activated carbon: solutions for improving water quality, American Water Works Association, Denver (Colorado).
- Chrobak, R.S., Kelleher, D.L. et Suffet, I.H. (1985). Full scale GAC adsorption performance compared to pilot plant predictions, *Proceedings of the Am. Water Works Assoc.*, conférence annuelle, p. 1115–1150.
- CIRC (1995). Dry cleaning, some chlorinated solvents and other industrial chemicals, Centre international de Recherche sur le Cancer, Lyon (France) (Monographies du CIRC sur l'évaluation des risques de cancérogénicité pour l'Homme, vol. 63).
- CIRC (2014). Trichloroethylene, tetrachloroethylene, and some chlorinated agents. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 106).
- Clewell, H.J., Gentry, P.R., Kester, J.E. et Andersen, M.E. (2005). Evaluation of physiologically based pharmacokinetic models in risk assessment: an example with perchloroethylene, *Crit. Rev. Toxicol.*, 35(5):413–433.
- Cohn, P., Klotz, J., Bove, F., Berkowitz, M. et Fagliano, J. (1994). Drinking water contamination and the incidence of leukemia and non-Hodgkin's lymphoma, *Environ. Health Perspect.*, 102(6):556–561.
- Commission européenne (2005). Tetrachloroethylene. Part I—Environment. Summary risk assessment report, Institut pour la santé et la protection du consommateur, Ispra (publication spéciale I.05.104).
- Connor, T.H., Theiss, J.C., Hanna, H.A., Monteith, D.K. et Matney, T.S. (1985). Genotoxicity of organic chemicals frequently found in the air of mobile homes, *Toxicol. Lett.*, 25(1):33–40.
- Cooper, W.J., Meacham, D.E., Nickelsen, M.G., Lin, K., Ford, D.B., Kurucz, C.N. et Waite, T.D. (1993). The removal of tri- (TCE) and tetrachloroethylene (PCE) from aqueous solution using high energy electrons, *J. Air Waste Manage. Assoc.*, 43(10):1358–1366.
- Corton, J.C. (2010). Mode of action analysis and human relevance of liver tumors induced by PPAR $\alpha$  activation. Dans : *Cancer risk assessment: chemical carcinogenesis, hazard evaluation, and risk quantification*. Hsu, C.H. et Stedeford, T. (éd.), John Wiley & Sons, Hoboken, New Jersey, p. 439–481.
- Costa, C., Barbaro, M., Catania, S., Silvani, V. et Germano, M.P. (2004). Cytotoxicity evaluation after coexposure to perchloroethylene and selected peroxidant drugs in rat hepatocytes, *Toxicol. In Vitro*, 18(1):37–44.
- Costas, K., Knorr, R.S. et Condon, S.K. (2002). A case-control study of childhood leukemia in Woburn, Massachusetts: the relationship between leukemia incidence and exposure to public drinking water, *Sci. Total Environ.*, 300(1–3):23–35.
- Couffin, N., Cabassud, C. et Lahoussine-Turcaud, V. (1998). A new process to remove halogenated VOCs for drinking water production: vacuum membrane distillation, *Desalination*, 117(1–3):233–245.
- Covington, T.R., Gentry, P.R., Van Landingham, C.B., Andersen, M.E., Kester, J.E. et Clewell, H.J. (2007). The use of Markov Chain Monte Carlo uncertainty analysis to support a public health goal for perchloroethylene, *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 47(1):1–18.
- CPI (2004). CPI product profile for perchloroethylene (tetrachloroethylene), Camford Information Services Inc., Toronto (Ontario).

- Crittenden, J.C., Cortright, R.D., Rick, B., Tang, S. et Perram, D. (1988). Using GAC to remove VOCs from air-stripper off-gas, *J. Am. Water Works Assoc.*, 80(5):73–84.
- Crittenden, J.C., Trussell, R.R., Hand, D.W., Howe, K.J. et Tchobanoglous, G. (2005). *Water treatment: principles and design*, 2<sup>e</sup> édition, John Wiley & Sons.
- Cummings, B.S., Zangar, R.C., Novak, R.F. et Lash, L.H. (1999). Cellular distribution of cytochromes P-450 in the rat kidney, *Drug Metab. Dispos.*, 27(4):542–548.
- Cummings, B.S., Lasker, J.M. et Lash, L.H. (2000). Expression of glutathione-dependent enzymes and cytochrome P450s in freshly isolated and primary cultures of proximal tubular cells from human kidney, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 293(2):677–685.
- Cummins, M.D. et Westrick, J.J. (1990). Chapter 13. Treatment technologies and costs for removing volatile organic compounds from water: aeration, dans : *Significance and treatment of volatile organic compounds in water supplies*. Ram, N.M., Christman, R.F. et Cantor, K.P. (éd.), Lewis Publishers, Boca Raton (Floride), p. 261–312.
- Cutler, J.J., Parker, G.S., Rosen, S., Prenney, B., Healey, R. et Caldwell, G.G. (1986). Childhood leukemia in Woburn, Massachusetts, *Public Health Rep.*, 101(2):201–205.
- Daft, J.L. (1988). Rapid determination of fumigant and industrial chemical residues in food, *J. Assoc. Off. Anal. Chem.*, 71(4):748–760 [cité dans Gouvernement du Canada, 1993].
- Dallas, C.E., Muralidhara, S., Chen, X.M., Ramanathan, R., Varkonyi, P., Gallo, J.M. et Bruckner, J.V. (1994). Use of a physiologically based model to predict systemic uptake and respiratory elimination of perchloroethylene, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 128:60–68.
- Daniel, J.W. (1963). The metabolism of <sup>36</sup>Cl-labelled trichloroethylene and tetrachloroethylene in the rat, *Biochem. Pharmacol.*, 12(8):795–802.
- Dann, T. et Wang, D. (1992). Measurement of volatile organic compounds in Canada 1987–1990, Conservation et protection, Centre de technologie environnementale, Environnement Canada, Ottawa (Ontario) [cité dans Gouvernement du Canada, 1993].
- DeAngelo, A.B., Daniel, F.B., Most, B.M. et Olson, G.R. (1997). Failure of monochloroacetic acid and trichloroacetic acid administered in the drinking water to produce liver cancer in male F344/N rats, *J. Toxicol. Environ. Health*, 52(5):425–445.
- DeAngelo, A.B., Daniel, F.B., Wong, D.M. et George, M.H. (2008). The induction of hepatocellular neoplasia by trichloroacetic acid administered in the drinking water of the male B6C3F1 mouse, *J. Toxicol. Environ. Health A*, 71(16):1056–1068.
- Degrassi, F. et Tanzarella, C. (1988). Immunofluorescent staining of kinetochores in micronuclei: a new assay for the detection of aneuploidy, *Mutat. Res.*, 203(5):339–345.
- Dekant, W., Vamvakas, S., Berthold, K., Schmidt, S., Wild, D. et Henschler, D. (1986). Bacterial beta-lyase mediated cleavage and mutagenicity of cysteine conjugates derived from the nephrocarcinogenic alkenes trichloroethylene, tetrachloroethylene and hexachlorobutadiene, *Chem. Biol. Interact.*, 60(1):31–45.
- Delfino, R.J., Gong, H., Jr., Linn, W.S., Pellizzari, E.D. et Hu, Y. (2003a). Asthma symptoms in Hispanic children and daily ambient exposures to toxic and criteria air pollutants, *Environ. Health Perspect.*, 111(4):647–656.
- Delfino, R.J., Gong, H., Linn, W.S., Hu, Y. et Pellizzari, E.D. (2003b). Respiratory symptoms and peak expiratory flow in children with asthma in relation to volatile organic compounds in exhaled breath and ambient air, *J. Expo. Anal. Environ. Epidemiol.*, 13(5):348–363.
- DeMarini, D.M., Perry, E. et Shelton, M.L. (1994). Dichloroacetic acid and related compounds: induction of prophage in *E. coli* and mutagenicity and mutation spectra in *Salmonella* TA100, *Mutagenesis*, 9(5):429–437.
- de Raat, K. (2003). The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals and the Dutch Expert Committee on Occupational Standards. 133. Tetrachloroethylene (PER), National Institute for Working Life, Stockholm (Suède), p. 1–110 (Arbete och Hälsa 14).

- Doherty, A.T., Ellard, S., Parry, E.M. et Parry, J.M. (1996). An investigation into the activation and deactivation of chlorinated hydrocarbons to genotoxins in metabolically competent human cells, *Mutagenesis*, 11(3):247–274.
- Dosemeci, M., Cocco, P. et Chow, W. (1999). Gender differences in risk of renal cell carcinoma and occupational exposures to chlorinated aliphatic hydrocarbons, *Am. J. Ind. Med.*, 36(1):54–59.
- Doyle, P., Roman, E., Beral, V. et Brookes, M. (1997). Spontaneous abortion in dry cleaning workers potentially exposed to perchloroethylene, *Occup. Environ. Med.*, 54(12):848–853.
- Dreessen, B., Westphal, G., Bünger, J., Hallier, E. et Müller, M. (2003). Mutagenicity of the glutathione and cysteine *S*-conjugates of the haloalkenes 1,1,2-trichloro-3,3,3-trifluoro-1-propene and trichlorofluoroethene in the Ames test in comparison with the tetrachloroethene-analogues, *Mutat. Res.*, 539(1–2):157–166.
- Ducom, G. et Cabassud, C. (1999). Interests and limitations of nanofiltration for the removal of volatile organic compounds in drinking water production, *Desalination*, 124(1–3):115–123.
- Dybing, F. et Dybing, O. (1946). The toxic effect of tetrachloromethane and tetrachloroethylene in oily solution, *Acta Pharmacol.*, 2:223–226 [cité dans Raat, 2003].
- Dyksen, J.E. (2005). Chapter 5. Aeration and air stripping, dans : *Water treatment plant design*, 4<sup>e</sup> édition, Baruth, E.E. (éd.), McGraw Hill, p. 5.1–5.23.
- Dyksen, J.E., Hess, A.F. et Hildebrand, D.J. (1984). Interpreting packed column pilot test data for VOC removal, *Proceedings of the 1984 Am. Water Works Assoc.*, conférence annuelle, juin 1984, p. 645–664.
- Dyksen, J.E., Ford, R., Raman, K., Schaefer, J.K., Fung, L., Schwartz, B. et Barnes, M. (1992). In-line ozone and hydrogen peroxide treatment for removal of organic chemicals, *American Water Works Association Research Foundation*, Denver (Colorado).
- Dyksen, J.E., Racsko, R.F. et Cline, G.C. (1995). Operating experiences at VOC treatment facilities, *Proceedings of the 1995 Annual Am. Water Works Assoc.*, conférence, juin 1995, p. 659–684.
- Dzombak, D.A., Roy, B.R. et Fang, H.J. (1993). Air stripper design and costing computer program, *J. Am. Water Works Assoc.*, 85(10):63–72.
- Ebrahim, A.S., Babakrishnan, K. et Sakthisekaran, D. (1996). Perchloroethylene-induced alterations in glucose metabolism and their prevention by 2-deoxy-D-glucose and vitamin E in mice, *J. Appl. Toxicol.*, 16(4):339–348.
- Ebrahim, A.S., Babu, E., Thirunavukkarasu, C. et Sakthisekaran, D. (2001). Protective role of vitamin E, 2-deoxy-D-glucose, and taurine on perchloroethylene induced alterations in ATPases, *Drug Chem. Toxicol.*, 24(4):429–437.
- ECETOC (1999). Tetrachloroethylene CAS no. 127-18-4. *European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals*, Bruxelles (Belgique) (Joint Assessment of Commodity Chemicals No. 39).
- Echeverria, D., White, R.F. et Sampaio, C. (1995). A behavioral evaluation of PCE exposure in patients and dry cleaners: a possible relationship between clinical and preclinical effects, *J. Occup. Environ. Med.*, 37(6):667–680.
- Emara, A.M., Abo El-Noor, M.M., Hassan, N.A. et Wagih, A.A. (2010). Immunotoxicity and hematotoxicity induced by tetrachloroethylene in Egyptian dry cleaning workers, *Inhal. Toxicol.*, 22(2):117–124.
- Emmert, B., Bünger, J., Keuch, K., Müller, M., Emmert, S., Hallier, E. et Westphal, G.A. (2006). Mutagenicity of cytochrome P450 2E1 substrates in the Ames test with the metabolic competent *S. typhimurium* strain YG7108pin3ERb5, *Toxicology*, 228(1):66–76.
- Entz, R.C. et Diachenko, G.W. (1988). Residues of volatile halocarbons in margarines, *Food Addit. Contam.*, 5(3):267–276.
- Environnement Canada (2011). Règlement sur le PERC : Règlement sur le tétrachloroéthylène (PERC) (utilisation pour le nettoyage à sec et rapports). Disponible à : [www.ec.gc.ca/regs-tetra/default.asp?lang=Fr&n=997C37FF-1](http://www.ec.gc.ca/regs-tetra/default.asp?lang=Fr&n=997C37FF-1)
- Environnement Canada (2014). Inventaire national des rejets de polluants recherche en ligne des données –données déclarées par les installations. Disponible à : <http://ec.gc.ca/inrp-npri/donnees-data/index.cfm?lang=Fr>

- Eskenazi, B., Fenster, L., Hudes, M., Wyrobek, A.J., Katz, D.F., Gerson, J. et Rempel, D.M. (1991). A study of the effect of perchloroethylene exposure on the reproductive outcomes of wives of dry-cleaning workers, *Am. J. Ind. Med.*, 20(5):593–600.
- Feige, J.N., Gelman, L., Michalik, L., Desvergne, B. et Wahli, W. (2006). From molecular action to physiological outputs: peroxisome proliferator-activated receptors are nuclear receptors at the crossroads of key cellular functions, *Prog. Lipid Res.*, 45(2):120–159.
- Fernandez, J., Guberan, E. et Caperos, J. (1976). Experimental human exposures to tetrachloroethylene vapor and elimination in breath after inhalation, *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, 37(3):143–150.
- Ferroni, C., Selis, L., Mutti, A., Folli, D., Bergamaschi, E. et Franchini, I. (1992). Neurobehavioral and neuroendocrine effects of occupational exposure to perchloroethylene, *Neurotoxicology*, 13(1):243–248.
- Fidaleo, M. (2009). Human health risk assessment for peroxisome proliferators: more than 30 years of research, *Exp. Toxicol. Pathol.*, 61(3):215–221.
- Fisher, J., Lumpkin, M., Boyd, J., Mahle, D., Bruckner, J.V. et El-Masri, H.A. (2004). PBPK modeling of the metabolic interactions of carbon tetrachloride and tetrachloroethylene in B6C3F1 mice, *Environ. Toxicol. Pharmacol.*, 16(1–2):93–105.
- Fisher, J.W., Whittaker, T.A., Taylor, D.H., Clewell, H.J., III et Andersen, M.E. (1989). Physiologically based pharmacokinetic modelling of the pregnant rat: a multiroute exposure model for trichloroethylene and its metabolite, trichloroacetic acid, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 99(3):395–414.
- Fogel, M.M., Taddeo, A.R. et Fogel, S. (1986). Biodegradation of chlorinated ethenes by a methane-utilizing mixed culture, *Appl. Environ. Microbiol.*, 51(4):720–724.
- Forand, S.P., Lewis-Michl, E.L. et Gomez, M.I. (2012). Adverse birth outcomes and maternal exposure to trichloroethylene and tetrachloroethylene through soil vapor intrusion in New York State, *Environ. Health Perspect.*, 120(4):616–621.
- Franchini, I., Cavatorta, A., Falzoi, M., Lucertini, S. et Mutti, A. (1983). Early indicators of renal damage in workers exposed to organic solvents, *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 52(1):1–9.
- Frantz, S.W. et Watanabe, P.G. (1983). Tetrachloroethylene: balance and tissue distribution in male Sprague-Dawley rats by drinking-water administration, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 69(1):66–72.
- Fredriksson, A., Danielsson, B.R. et Eriksson, P. (1993). Altered behaviour in adult mice orally exposed to tri- and tetrachloroethylene as neonates, *Toxicol. Lett.*, 66(1):13–19.
- Freedman, D.L. et Gossett, J.M. (1989). Biological reductive dechlorination of tetrachloroethylene and trichloroethylene to ethylene under methanogenic conditions, *Appl. Environ. Microbiol.*, 55(9):2144–2151.
- Fronk, C.A. (1987). Destruction of volatile organic contaminants in drinking water by ozone treatment, *Ozone Sci. Eng.*, 9(3):265–288.
- Furnus, C.C., Ulrich, M.A., Terrors, M.C. et Dulout, F.N. (1990). The induction of aneuploidy in cultured Chinese hamster cells by propionaldehyde and chloral hydrate, *Mutagenesis*, 5(4):323–326.
- Fuscoe, J.C., Afshari, A.J., George, M.H., DeAngelo, A.B., Tice, R.R., Salmon, T. et Allen, J.W. (1996). *In vivo* genotoxicity of dichloroacetic acid: evaluation with the mouse peripheral blood micronucleus assay and the single cell gel assay, *Environ. Mol. Mutagen.*, 27(1):1–9.
- Gallagher, L.G., Vieira, V.M., Ozonoff, D., Webster, T.F. et Aschengrau, A. (2011). Risk of breast cancer following exposure to tetrachloroethylene-contaminated drinking water in Cape Cod, Massachusetts: reanalysis of a case–control study using a modified exposure assessment, *Environ. Health*, 10:47–47.
- Galloway, S.M., Armstrong, M.J., Reuben, C., Colman, S., Brown, B., Cannon, C., Bloom, A.D., Nakamura, F., Ahmed, M., Duk, S., Rimpo, J., Margolin, B.H., Resnick, M.A., Anderson, B. et Zeiger, E. (1987). Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster ovary cells: evaluations of 108 chemicals, *Environ. Mol. Mutagen.*, 10(Suppl. 10):1–175.

- Garabrant, D.H., Lacey, J.V., Laing, T.J., Gillespie, B.W., Mayes, M.D., Cooper, B.C. et Schottenfeld, D. (2003). Scleroderma and solvent exposure among women, *Am. J. Epidemiol.*, 157(6):493–500.
- Garnier, R., Bédouin, J., Pépin, G. et Gaillard, Y. (1996). Coin-operated dry cleaning machines may be responsible for acute tetrachloroethylene poisoning: report of 26 cases including one death, *J. Toxicol. Clin. Toxicol.*, 34(2):191–197.
- Ge, R., Yang, S., Kramer, P.M., Tao, L. et Pereira, M.A. (2001). The effect of dichloroacetic acid and trichloroacetic acid on DNA methylation and cell proliferation in B6C3F1 mice, *J. Biochem. Mol. Toxicol.*, 15(2):100–106.
- Gearhart, J.M., Mahle, D.A., Greene, R.J., Seckel, C.S., Flemming, C.D., Fisher, J.W. et Clewell, H.J. (1993). Variability of physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model parameters and their effects on PBPK model predictions in a risk assessment for perchloroethylene (PCE), *Toxicol. Lett.*, 68(1–2):131–144.
- Gennari, P., Naldi, M., Motta, R., Nucci, M.C., Giacomini, C., Violante, F.S. et Raffi, G.B. (1992). Gamma-glutamyltransferase isoenzyme pattern in workers exposed to tetrachloroethylene, *Am. J. Ind. Med.*, 21(5):661–671.
- Getz, K.D., Janulewicz, P.A., Rowe, S., Weinberg, J.M., Winter, M.R., Martin, B.R., Vieira, V.M., White, R.F. et Aschengrau, A. (2012). Prenatal and early childhood exposure to tetrachloroethylene and adult vision, *Environ. Health Perspect.*, 120(9):1327–1332.
- Ghantous, H., Danielsson, B.R.G., Dencker, L., Gorczak, J. et Vesterberg, O. (1986). Trichloroacetic acid accumulates in murine amniotic fluid after tri- and tetrachloroethylene inhalation, *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 58(2):105–114.
- Giller, S., Le Curieux, F., Erb, F. et Marzin, D. (1997). Comparative genotoxicity of halogenated acetic acids found in drinking water, *Mutagenesis*, 12(5):321–328.
- Glaza, E. C et Park, J.K (1992). Permeation of organic contaminants through gasket pipe joins. *JAWWA* 87 (7):92-100
- Glaze, W. et Kang, J.W. (1988). Advanced oxidation processes for treating groundwater contaminated with TCE and PCE: laboratory study, *J. Am. Water Works Assoc.*, 80(5):57–63.
- Gobba, F., Righi, E., Fantuzzi, G., Predieri, G., Cavazzuti, L. et Aggazzotti, G. (1998). Two-year evolution of perchloroethylene-induced color-vision loss, *Arch. Environ. Health*, 53(3):196–198.
- Gold, L.S., De Roos, A.J., Waters, M. et Stewart, P. (2008). Systematic literature review of uses and levels of occupational exposure to tetrachloroethylene, *J. Occup. Environ. Hyg.*, 5(12):807–839.
- Golder Associates (1989). Interim report on supplementary hydrogeological investigations. Golder Associates Ltd., Vancouver (Colombie-Britannique) [cité dans Gouvernement du Canada, 1993].
- Goldman, J.A. (1996). Connective tissue disease in people exposed to organic chemical solvents: systemic sclerosis (scleroderma) in dry cleaning plant and aircraft industry workers, *J. Clin. Rheumatol.*, 2(4):185–190.
- Goldsworthy, T.L., Lyght, O., Burnett, V.L. et Popp, J.A. (1988). Potential role of alpha-2 $\mu$ -globulin, protein droplet accumulation, and cell replication in the renal carcinogenicity of rats exposed to trichloroethylene, perchloroethylene, and pentachloroethane, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 96(2):367–379.
- Goldsworthy, T.L. et Popp, J.A. (1987). Chlorinated hydrocarbon-induced peroxisomal enzyme activity in relation to species and organ carcinogenicity, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 88(2):225–233.
- Goodfellow, F. Ouki, S. K. et Murray, V. (2002). Permeation of organic chemicals through plastic water-supply pipes. *JCIWEM* 2002; 16; p. 85
- Gossett, J.M. (1987). Measurement of Henry's Law constants for C1 and C2 chlorinated hydrocarbons, *Environ. Sci. Technol.*, 21(2):202–208.
- Gouvernement du Canada (1993). Liste des substances d'intérêt prioritaire : rapport d'évaluation : tétrachloroéthylène, Environnement Canada et Santé Canada, Ottawa (Ontario).

- Gralewicz, S. et Dyzma, M. (2005). Organic solvents and the dopaminergic system, *Int. J. Occup. Med. Environ. Health*, 18(2):103–113.
- Green, T. et Odum, J. (1985). Structure/activity studies of the nephrotoxic and mutagenic action of cysteine conjugates of chloro- and fluoroalkenes, *Chem. Biol. Interact.*, 54(1):15–31.
- Green, T., Odum, J., Nash, J.A. et Foster, J.R. (1990). Perchloroethylene-induced rat kidney tumors: an investigation of the mechanisms involved and their relevance to humans, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 103(1):77–89.
- Greim, H., Bonse, G., Radwan, Z., Reichert, D. et Henschler, D. (1975). Mutagenicity *in vitro* and potential carcinogenicity of chlorinated ethylenes as a function of metabolic oxirane formation, *Biochem. Pharmacol.*, 24(21):2013–2017.
- Guariglia, S.R., Jenkins, E.C., Jr., Chadman, K.K. et Wen, G.Y. (2011). Chlorination byproducts induce gender specific autistic-like behaviors in CD-1 mice, *Neurotoxicology*, 32(5):545–553.
- Guberan, E. et Fernandez, J. (1974). Control of industrial exposure to tetrachloroethylene by measuring alveolar concentrations: theoretical approach using a mathematical model, *Br. J. Ind. Med.*, 31(2):159–167.
- Guha, N., Loomis, D., Grosse, Y., Lauby-Secretan, B., El Ghissassi, F., Bouvard, V., Benbrahim-Tallaa, L., Baan, R., Mattock, H. et Straif, K., on behalf of the International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group (2012). Carcinogenicity of trichloroethylene, tetrachloroethylene, some other chlorinated solvents, and their metabolites, *Lancet Oncol.*, 13(12):1192–1193.
- Guyton, K.Z., Chiu, W.A., Bateson, T.F., Jinot, J., Scott, C.S., Brown, R.C. et Caldwell, J.C. (2009). A reexamination of the PPAR-alpha activation mode of action as a basis for assessing human cancer risks of environmental contaminants, *Environ. Health Perspect.*, 117(11):1664–1672.
- Hand, D.W., Crittenden, J.C., Gehin, J.L. et Lykins, B.W.J. (1986). Design and evaluation of an air-stripping tower for removing VOCs from groundwater, *J. Am. Water Works Assoc.*, 78(9):87–97.
- Hand, D.W., Crittenden, J.C., Miller, J.M. et Gehin, J.L. (1988). Performance of air stripping and granular activated carbon for synthetic organic chemical and volatile organic chemical removal from groundwater, Drinking Water Research Division, U.S. Environmental Protection Agency, Cincinnati (Ohio) (EPA 600/J-88/053).
- Hardin, B.D., Bond, G.P., Sikov, M.R., Andrew, F.D., Beliles, R.P. et Niemeier, R.W. (1981). Testing of selected workplace chemicals for teratogenic potential, *Scand. J. Work Environ. Health*, 7(Suppl. 4):66–75.
- Harrington-Brock, K., Doerr, C.L. et Moore, M.M. (1998). Mutagenicity of three disinfection by-products: di- and trichloroacetic acid and chloral hydrate in L5178Y/TK<sup>+/−</sup>-3.7.2C mouse lymphoma cells, *Mutat. Res.*, 413(3):265–276.
- Hartmann, A. et Speit, G. (1995). Genotoxic effects of chemicals in the single cell gel (SCG) test with human blood cells in relation to the induction of sister-chromatid exchanges (SCE), *Mutat. Res. Lett.*, 346(1):49–56.
- Hassoun, E.A. et Al-Dieri, A. (2012). Vitamin E restriction in the diet enhances phagocytic activation by dichloroacetate and trichloroacetate in mice, *Food Chem. Toxicol.*, 50(3–4):701–706.
- Hassoun, E.A. et Cearfoss, J. (2011). Dichloroacetate- and trichloroacetate-induced modulation of superoxide dismutase, catalase, and glutathione peroxidase activities and glutathione level in the livers of mice after subacute and subchronic exposures, *Toxicol. Environ. Chem.*, 93(2):332–344.
- Hassoun, E.A., Cearfoss, J. et Spildener, J. (2010). Dichloroacetate- and trichloroacetate-induced oxidative stress in the hepatic tissues of mice after long-term exposure, *J. Appl. Toxicol.*, 30(5):450–456.
- Hassoun, E.A. et Dey, S. (2008). Dichloroacetate- and trichloroacetate-induced phagocytic activation and production of oxidative stress in the hepatic tissues of mice after acute exposure, *J. Biochem. Mol. Toxicol.*, 22(1):27–34.
- Haworth, S., Lawlor, T. et Mortelmans, K. (1983). Salmonella mutagenicity test results for 250 chemicals, *Environ. Mutagen.*, 5(Suppl. 1):3–142.

- Hayes, J.R., Condie, L.W., Jr. et Borzelleca, J.F. (1986). The subchronic toxicity of tetrachloroethylene (perchloroethylene) administered in the drinking water of rats, *Fundam. Appl. Toxicol.*, 7(1):119–125.
- Heikes, D.L. (1987). Purge and trap method for determination of volatile halocarbons and carbon disulfide in table-ready foods, *J. Assoc. Off. Anal. Chem.*, 70(2):215–226.
- Hemminki, K., Franssila, E. et Vainio, H. (1980). Spontaneous abortions among female chemical workers in Finland, *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 45(2):123–126.
- Hinnen, U., Schmid-Grendelmeier, P., Müller, E. et Elsner, P. (1995). Exposure to solvents in scleroderma: disseminated circumscribed scleroderma (morphea) in a painter exposed to perchloroethylene, *Schweiz. Med. Wochenschr.*, 125(50):2433–2437.
- Hirvonen, A., Tuhkanen, T. et Kalliokoski, P. (1996a). Formation of chlorinated acetic acids during UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-oxidation of ground water contaminated with chlorinated ethylenes, *Chemosphere*, 32(6):1091–1102.
- Hirvonen, A., Tuhkanen, T. et Kalliokoski, P. (1996b). Treatment of TCE- and PCE-contaminated groundwater using UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and O<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> oxidation processes, *Water Sci. Technol.*, 33(6):67–73.
- Hirvonen, A., Tuhkanen, T., Ettala, M., Korhonen, S. et Kalliokoski, P. (1998). Evaluation of a field-scale UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-oxidation system for the purification of groundwater contaminated with PCE, *Environ. Technol.*, 19(8):821–828.
- Honma, T., Sudo, A., Miyagawa, M., Sato, M. et Hasegawa, H. (1980). Effects of exposure to trichloroethylene and tetrachloroethylene on the contents of acetylcholine, dopamine, norepinephrine and serotonin in rat brain, *Ind. Health*, 18(4):171–178.
- HSDB (2007). Tetrachloroethylene. Hazardous Substances Data Bank, National Library of Medicine, National Institutes of Health, U.S. Department of Health and Human Services, Bethesda (Maryland), disponible à l'adresse : <http://toxnet.nlm.nih.gov>.
- Ikbal, M., Tastekin, A., Dogan, H., Pirim, I. et Ors, R. (2004). The assessment of genotoxic effects in lymphocyte cultures of infants treated with chloral hydrate, *Mutat. Res.*, 564(2):159–164.
- Ikeda, M. (1977). Metabolism of trichloroethylene and tetrachloroethylene in human subjects, *Environ. Health Perspect.*, 21:239–245.
- Ikeda, M. et Imanura, T. (1973). Biological half-life of trichloroethylene and tetrachloroethylene in human subjects, *Int. Arch. Arbeitsmed.*, 31(3):209–224.
- Ikeda, M., Koizumi, A., Watanabe, T., Endo, A. et Sato, K. (1980). Cytogenetic and cytokinetic investigations on lymphocytes from workers occupationally exposed to tetrachloroethylene, *Toxicol. Lett.*, 5(3–4):251–256.
- Infante-Rivard, C., Siemiatycki, J., Lakhani, R. et Nadon, L. (2005). Maternal exposure to occupational solvents and childhood leukemia, *Environ. Health Perspect.*, 113(6):787–792.
- Centre du commerce international (2014). Trade Map. Base de données disponible à : [www.trademap.org/Index.aspx](http://www.trademap.org/Index.aspx)
- Iregren, A., Andersson, M. et Nylén, P. (2002). Color vision and occupational chemical exposures: I. An overview of tests and effects, *Neurotoxicology*, 23(6):719–733.
- Ishmael, J. et Dugard, P.H. (2006). A review of perchloroethylene and rat mononuclear cell leukemia, *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 45(2):178–184.
- Ito, Y., Yamanoshita, O., Asaeda, N., Tagawa, Y., Lee, C.H., Aoyama, T., Ichihara, G., Furuhashi, K., Kamijima, M., Gonzalez, F.J. et Nakajima, T. (2007). Di(2-ethylhexyl)phthalate induces hepatic tumorigenesis through a peroxisome proliferator-activated receptor alpha-independent pathway, *J. Occup. Health.*, 49(3):172–182.
- Jang, J.Y. et Droz, P.O. (1997). Ethnic differences in biological monitoring of several organic solvents. II. A simulation study with a physiologically based pharmacokinetic model, *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 70(1):41–50.

- Janulewicz, P.A., White, R.F., Winter, M.R., Weinberg, J.M., Gallagher, L.E., Vieira, V., Webster, T.F. et Aschengrau, A. (2008). Risk of learning and behavioral disorders following prenatal and early postnatal exposure to tetrachloroethylene (PCE)-contaminated drinking water, *Neurotoxicol. Teratol.*, 30(3):175–185.
- Janulewicz, P.A., White, R.F., Martin, B.M., Winter, M.R., Weinberg, J.M., Vieira, V. et Aschengrau, A. (2012). Adult neuropsychological performance following prenatal and early postnatal exposure to tetrachloroethylene (PCE)-contaminated drinking water, *Neurotoxicol. Teratol.*, 34(3):350–359.
- Ji, J., Granström, C. et Hemminki, K. (2005). Occupational risk factors for kidney cancer: a cohort study in Sweden, *World J. Urol.*, 23(4):271–278.
- Ji, J. et Hemminki, K. (2005). Occupation and upper aerodigestive tract cancers: a follow-up study in Sweden, *J. Occup. Environ. Med.*, 47(8):785–795.
- JISA (1993). Carcinogenicity study of tetrachloroethylene by inhalation in rats and mice, Japan Industrial Safety Association, Kanagawa (Data No. 3-1).
- Jonker, D., Woutersen, R.A. et Feron, V.J. (1996). Toxicity of mixtures of nephrotoxicants with similar or dissimilar mode of action, *Food Chem. Toxicol.*, 34(11–12):1075–1082.
- Kaiser, K.L.E. et Comba, M.E. (1986). Volatile halocarbon contaminant survey of the St. Clair River, *Water Pollut. Res. J. Can.*, 21(3):323–331.
- Kargalioglu, Y., McMillan, B.J., Minear, R.A. et Plewa, M.J. (2002). Analysis of the cytotoxicity and mutagenicity of drinking water disinfection by-products in *Salmonella typhimurium*, *Teratog. Carcinog. Mutagen.*, 22(2):113–128.
- Karimi, A.A., Redman, J.A., Glaze, W.H. et Stolarik, G.F. (1997). Evaluating an AOP for TCE and PCE removal, *J. Am. Water Works Assoc.*, 89(8):41–53.
- Karlsson, J.E., Rosengren, L.E., Kjellstrand, P. et Haglid, K.G. (1987). Effects of low-dose inhalation of three chlorinated aliphatic organic solvents on deoxyribonucleic acid in gerbil brain, *Scand. J. Work Environ. Health*, 13(5):453–458.
- Kezic, S., Monster, A.C., van de Gevel, I.A., Kruse, J., Opdam, J.J. et Verberk, M.M. (2001). Dermal absorption of neat liquid solvents on brief exposures in volunteers, *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, 62(1):12–18.
- Kim, C.H. (2010). Homeostatic and pathogenic extramedullary hematopoiesis, *J. Blood Med.*, 1:13–19.
- Kjellstrand, P., Holmquist, B., Kanje, M., Alm, P., Romare, S., Jonsson, I., Mansson, L. et Bjerkemo, M. (1984). Perchloroethylene: effects on body and organ weights and plasma butyrylcholinesterase activity in mice, *Acta Pharmacol. Toxicol. (Copenh.)*, 54(5):414–424.
- Kjellstrand, P., Holmquist, B. et Jonsson, I. (1985). Effects of organic solvents on motor activity in mice, *Toxicology*, 35(1):35–46.
- Klaassen, C.D. et Plaa, G.L. (1966). Relative effects of various chlorinated hydrocarbons on liver and kidney function in mice, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 9(1):139–151.
- Klaassen, C.D. et Plaa, G.L. (1967). Relative effects of various chlorinated hydrocarbons on liver and kidney function in dogs, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 10(1):119–131.
- Klaunig, J.E., Babich, M.A., Baetcke, K.P., Cook, J.C., Corton, J.C., David, R.M., DeLuca, J.G., Lai, D.Y., McKee, R.H., Peters, J.M., Roberts, R.A. et Fenner-Crisp, P.A. (2003). PPAR $\alpha$  agonist-induced rodent tumors: modes of action and human relevance, *Crit. Rev. Toxicol.*, 33(6):655–780.
- Kline, S.A., McCoy, E.C., Rosenkranz, H.S. et Van Duuren, B.L. (1982). Mutagenicity of chloralkene epoxides in bacterial systems, *Mutat. Res.*, 101(2):115–125.
- Kobayashi, S., Hutcheon, D.E. et Regan, J. (1982). Cardiopulmonary toxicity of tetrachloroethylene, *J. Toxicol. Environ. Health*, 10(1):23–30.

- Koppel, C., Arndt, I., Arndt, U. et Koeppe, P. (1985). Acute tetrachloroethylene poisoning—blood elimination kinetics during hyperventilation therapy, *J. Toxicol. Clin. Toxicol.*, 23(2–3):103–115.
- Kringstad, K.P., Ljungquist, P.O., De Sousa, F. et Stromberg, L.M. (1981). Identification and mutagenic properties of some chlorinated aliphatic compounds in the spent liquor from kraft pulp chlorination, *Environ. Sci. Technol.*, 15(5):562–566.
- Krishnan, K. et Carrier, R. (2008). Approaches for evaluating the relevance of multi-route exposures in establishing guideline values for drinking water contaminants, *J. Environ. Sci. Health C Environ. Carcinog. Ecotoxicol. Rev.*, 26(3):300–316.
- Kyrklund, T., Alling, C., Kjellstrand, P. et Haglid, K.G. (1984). Chronic effects of perchloroethylene on the composition of lipid and acyl groups in cerebral cortex and hippocampus of the gerbil, *Toxicol. Lett.*, 22(3):343–349.
- Kyrklund, T. et Haglid, K. (1991). Brain lipid composition in guinea pigs after intrauterine exposure to perchloroethylene, *Pharmacol. Toxicol.*, 68(2):146–148.
- Kyrklund, T., Kjellstrand, P. et Haglid, K.G. (1987). Lipid composition and fatty acid pattern of the gerbil brain after exposure to perchloroethylene, *Arch. Toxicol.*, 60(5):397–400.
- Kyrklund, T., Kjellstrand, P. et Haglid, K.G. (1988). Effects of exposure to freon 11, 1,1,1-trichloroethane or perchloroethylene on the lipid and fatty-acid composition of rat cerebral cortex, *Scand. J. Work Environ. Health*, 14(2):91–94.
- Kyrklund, T., Kjellstrand, P. et Haglid, K.G. (1990). Long-term exposure of rats to perchloroethylene, with and without a post-exposure solvent-free recovery period: effects on brain lipids, *Toxicol. Lett.*, 52(3):279–285.
- Kyyronen, P., Taskinen, H., Lindbohm, M.L., Hemminki, K. et Heinonen, O.P. (1989). Spontaneous abortion and congenital malformations among women exposed to tetrachloride or tetrachloroethylene in dry cleaning, *J. Epidemiol. Community Health*, 43(4):346–351.
- Lacey, J.V., Jr., Garabrant, D.H., Laing, T.J., Gillespie, B.W., Mayes, M.D., Cooper, B.C. et Schottenfeld, D. (1999). Petroleum distillate solvents as risk factors for undifferentiated connective tissue disease (UCTD), *Am. J. Epidemiol.*, 149(8):761–770.
- Lagakos, S.W., Wessen, B.J. et Zelen, M. (1986). An analysis of contaminated well water and health effects in Woburn, Massachusetts, *J. Am. Statist. Assoc.*, 81(395):583–596.
- Larson, C.D., Love, O.T., Jr., Reynolds, G., III, McCallie, S.W., Moser, R.H. et Calabrese, E.J. (1983). Tetrachloroethylene leached from lined asbestos-cement pipe into drinking water, *J. Am. Water Works Assoc.*, 75(4):184–190.
- Larson, J.L. et Bull, R.J. (1992). Metabolism and lipoperoxidative activity of trichloroacetate and dichloroacetate in rats and mice, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 115(2):268–277.
- Lash, L.H. et Parker, J.C. (2001). Hepatic and renal toxicities associated with perchloroethylene, *Pharmacol. Rev.*, 53(2):177–208.
- Lash, L.H., Qian, W., Putt, D.A., Desai, K., Elfarra, A.A., Sicuri, A.R. et Parker, J.C. (1998). Glutathione conjugation of perchloroethylene in rats and mice *in vitro*: sex-, species-, and tissue-dependent differences, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 150(1):49–57.
- Lash, L.H., Putt, D.A., Huang, P., Hueni, S.E. et Parker, J.C. (2007). Modulation of hepatic and renal metabolism and toxicity of trichloroethylene and perchloroethylene by alterations in status of cytochrome P450 and glutathione, *Toxicology*, 235(1–2):11–26.
- Laughter, A.R., Dunn, C.S., Swanson, C.L., Howroyd, P., Cattley, R.C. et Corton, J.C. (2004). Role of the peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPAR $\alpha$ ) in responses to trichloroethylene and metabolites, trichloroacetate and dichloroacetate in mouse liver, *Toxicology*, 203(1–3):83–98.
- Lauwerys, R., Herbrand, J., Buchet, J.P., Bernard, A. et Gaussin, J. (1983). Health surveillance of workers exposed to tetrachloroethylene in dry-cleaning shops, *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 52(1):69–77.

- Leavitt, S.A., DeAngelo, A.B., George, M.H. et Ross, J.A. (1997). Assessment of the mutagenicity of dichloroacetic acid in lacI transgenic B6C3F1 mouse liver, *Carcinogenesis*, 18(11):2101–2106.
- Lee, L.J., Chung, C., Ma, Y., Wang, G., Chen, P., Hwang, Y. et Wang, J. (2003). Increased mortality odds ratio of male liver cancer in a community contaminated by chlorinated hydrocarbons in groundwater, *Occup. Environ. Med.*, 60(5):364–369.
- Lehmann, I., Rehwagen, M., Diez, U., Seiffart, A., Rolle-Kampczyk, U., Richter, M., Wetzig, H., Borte, M. et Herbarth, O. (2001). Enhanced *in vivo* IgE production and T cell polarization toward the type 2 phenotype in association with indoor exposure to VOC: results of the LARS study, *Int. J. Hyg. Environ. Health*, 204(4):211–221.
- Lehmann, I., Thoeke, A., Rehwagen, M., Rolle-Kampczyk, U., Schlink, U., Schulz, R., Borte, M., Diez, U. et Herbarth, O. (2002). The influence of maternal exposure to volatile organic compounds on the cytokine secretion profile of neonatal T cells, *Environ. Toxicol.*, 17(3):203–210.
- Leonardos, G., Kendall, D. et Barnard, N. (1969). Odor threshold determination of 53 odorant chemicals, *J. Air Pollut. Control Assoc.*, 19(2):91–95.
- Levine, B., Fierro, M.F., Goza, S.W. et Valentour, J.C. (1981). A tetrachloroethylene fatality, *J. Forensic Sci.*, 26(1):206–209.
- Lillford, L., Beevers, C., Bowen, D. et Kirkland, D. (2010). Re: DNA damage detected by the alkaline comet assay in the liver of mice after oral administration of tetrachloroethylene (*Mutagenesis*, 25, 133–138, 2010), *Mutagenesis*, 25(4):427–428.
- Lindbohm, M.L., Taskinen, H., Sallmen, M. et Hemminki, K. (1990). Spontaneous abortions among women exposed to organic solvents, *Am. J. Ind. Med.*, 17(4):449–463.
- Lipski, C. et Cote, P. (1990). Use of pervaporation for removal of organic contaminants from water, *Environ. Prog.*, 9:254.
- Love, O.T. et Eilers, R.G. (1982). Treatment of drinking water containing trichloroethylene and related industrial solvents, *J. Am. Water Works Assoc.*, 74(8):413–425.
- Love, T.O., Miltner, R.J., Eilers, R.G. et Fronk-Leist, C.A. (1983). Treatment of volatile organic compounds in drinking water, Municipal Environmental Research Laboratory, U.S. Environmental Protection Agency, Cincinnati (Ohio).
- Lovell, D. (2010). Is tetrachloroethylene genotoxic or not? *Mutagenesis*, 25(5):443–446.
- Lukaszewski, T. (1979). Acute tetrachloroethylene fatality, *Clin. Toxicol.*, 15(4):411–415.
- Lykins, B.W.J. et Clark, R.M. (1994). US drinking water regulations: treatment technologies and cost. Drinking Water Research Division, U.S. Environmental Protection Agency, Cincinnati (Ohio) (EPA-600/J-94/381).
- Lykins, B.W.J., Clark, R.M. et Fronk, C.A. (1988). Reverse osmosis for removing synthetic organics from drinking water: a cost and performance evaluation, *Proceedings of the 1988 Am. Water Works Assoc., conférence annuelle, Orlando (Florida)*, p. 1433–1457.
- Lynch, A.M. et Parry, J.M. (1993). The cytochalasin-B micronucleus/kinetochore assay *in vitro*: studies with 10 suspected aneugens, *Mutat. Res.*, 287(1):71–86.
- Lynge, E., Carstensen, B. et Andersen, O. (1995). Primary liver cancer and renal cell carcinoma in laundry and dry-cleaning workers in Denmark, *Scand. J. Work Environ. Health*, 21(4):293–295.
- Lynge, E., Andersen, A., Rylander, L., Tinnerberg, H., Lindbohm, M., Pukkala, E., Romundstad, P., Jensen, P., Clausen, L.B. et Johansen, K. (2006). Cancer in persons working in dry cleaning in the Nordic countries, *Environ. Health Perspect.*, 114(2):213–219.
- Lynge, E. et Thygesen, L. (1990). Primary liver cancer among women in laundry and dry-cleaning work in Denmark, *Scand. J. Work Environ. Health*, 16(2):108–112.

- Maître, A., Hours, M., Bonnetterre, V., Arnaud, J., Arslan, M.T., Carpentier, P., Bergeret, A. et de Gaudemaris, R. (2004). Systemic sclerosis and occupational risk factors: role of solvents and cleaning products, *J. Rheumatol.*, 31(12):2395–2401.
- Mallin, K. (1990). Investigation of a bladder cancer cluster in northwestern Illinois, *Am. J. Epidemiol.*, 132(Suppl. 1):S96–S106.
- Mandel, J.S., McLaughlin, J.K., Schlehofer, B., Mellemegaard, A., Helmert, U., Lindblad, P., McCredie, M. et Adami, H.O. (1995). International renal-cell cancer study, IV, *Int. J. Cancer*, 61(5) :601–605.
- Marrazzini, A., Betti, C., Bernacchi, F., Barrai, I. et Barale, R. (1994). Micronucleus test and metaphase analyses in mice exposed to known and suspected spindle poisons, *Mutagenesis*, 9(6):505–515.
- Marsalek, J. (1986). Municipal sources of selected trace organics in Sarnia, *Water Pollut. Res. J. Can.*, 21(3):422–432.
- Mather, G.G., Exon, J.H. et Koller, L.D. (1990). Subchronic 90 day toxicity of dichloroacetic and trichloroacetic acid in rats, *Toxicology*, 64(1):71–80.
- Matsushima, T., Hayashi, M., Matsuoka, A., Ishidate, M., Jr., Miura, K.F., Shimizu, H., Suzuki, Y., Morimoto, K., Ogura, H., Mure, K., Koshi, K. et Sofuni, T. (1999). Validation study of the *in vitro* micronucleus test in a Chinese hamster lung cell line (CHL/IU), *Mutagenesis*, 14(6):569–580.
- Mattsson, J.L., Albee, R.R., Yano, B.L., Bradley, G. et Spencer, P.J. (1998). Neurotoxicologic examination of rats exposed to 1,1,2-tetrachloroethylene (perchloroethylene) vapor for 13 weeks, *Neurotoxicol. Teratol.*, 20(1):83–98.
- Mazzullo, M., Grilli, S., Lattanzi, G., Prodi, G., Turina, M.P. et Colacci, A. (1987). Evidence of DNA binding activity of perchloroethylene, *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.*, 58(2):215–235.
- McCredie, M. et Stewart, J.H. (1993). Risk factors for kidney cancer in New South Wales. IV. Occupation, *Br. J. Ind. Med.*, 50(4):349–354.
- McDonald, G.J. et Wertz, W.E. (2007). PCE, TCE, and TCA vapors in subslab soil gas and indoor air: a case study in upstate New York, *Ground Water Monit. R.*, 27(4):86–92.
- McDougal, J.N., Jepson, G.W., Clewell, H.J.I., Gargas, M.L. et Andersen, M.E. (1990). Dermal absorption of organic chemical vapors in rats and humans, *Fundam. Appl. Toxicol.*, 14(2):299–308.
- McKinnon, R.J. et Dyksen, J.E. (1984). Removing organics from groundwater through aeration plus GAC, *J. Am. Water Works Assoc.*, 76(5):42–47.
- MEEO (1994). Ontario typical range of chemical parameters in soil, vegetation, moss bags and snow. Version 1.0a. Section de la phytotoxicité, Direction de l'élaboration des normes, ministère de l'Environnement et de l'Énergie de l'Ontario, Toronto (Ontario).
- MEO (1987). Municipal–industrial strategy for abatement. St. Clair River MISA pilot-site investigation. Preliminary report. Appendix 2, ministère de l'Environnement de l'Ontario, Toronto (Ontario) [cité dans CCME, 1999].
- MEO (2007). Communication personnelle de Satish Deshpande, ministère de l'Environnement de l'Ontario.
- Mester, B., Nieters, A., Deeg, E., Elsnor, G., Becker, N. et Seidler, A. (2006). Occupation and malignant lymphoma: a population based case control study in Germany, *Occup. Environ. Med.*, 63(1):17–26.
- Miligi, L., Costantini, A.S., Benvenuti, A., Kriebel, D., Bolejack, V., Tumino, R., Ramazzotti, V., Rodella, S., Stagnaro, E., Crosignani, P., Amadori, D., Mirabelli, D., Sommani, L., Belletti, I., Troschel, L., Romeo, L., Miceli, G., Tozzi, G.A., Mendico, I. et Vineis, P. (2006). Occupational exposure to solvents and the risk of lymphomas, *Epidemiology*, 17(5):552–561.
- Miller, B.M. et Adler, I.D. (1992). Aneuploidy induction in mouse spermatocytes, *Mutagenesis*, 7(1):69–76.
- Miller, L.J. et Uhler, A.D. (1988). Volatile halocarbons in butter: elevated tetrachloroethylene levels in samples obtained in close proximity to dry-cleaning establishments, *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 41(3):469–474.

- Milman, H.A., Story, D.L., Riccio, E.S., Sivak, A., Tu, A.S., Williams, G.M., Tong, C. et Tyson, C.A. (1988). Rat liver foci and *in vitro* assays to detect initiating and promoting effects of chlorinated ethanes and ethylenes, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 534:521–530.
- Ministère du Développement durable, de l'Environnement et des Parcs du Québec (2007). Communication personnelle de Caroline Robert.
- Moloney, W.C. et King, V.P. (1973). Reduction of leukemia incidence following splenectomy in the rat, *Cancer Res.*, 33(3):573–574.
- Monster, A.C. (1979). Difference in uptake, elimination, and metabolism in exposure to trichloroethylene, 1,1,1-trichloroethane and tetrachloroethylene, *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 42(3–4):311–317.
- Monster, A.C., Regouin Peeters, W., Van Schijndel, A. et Van der Tuin, J. (1983). Biological monitoring of occupational exposure to tetrachloroethene, *Scand. J. Work Environ. Health*, 9(3):273–281.
- Moriya, M., Ohta, T., Watanabe, K., Miyazawa, T., Kato, K. et Shirasu, Y. (1983). Further mutagenicity studies on pesticides in bacterial reversion assay systems, *Mutat. Res.*, 116(3–4):185–216.
- Morton, W. et Marjanovic, D. (1984). Leukemia incidence by occupation in the Portland–Vancouver metropolitan area, *Am. J. Ind. Med.*, 6(3):185–205.
- Moser, V.C., Cheek, B.M. et MacPhail, R.C. (1995). A multidisciplinary approach to toxicological screening: III. Neurobehavioral toxicity, *J. Toxicol. Environ. Health*, 45(2):173–210.
- Motohashi, Y., Miyazaki, Y. et Takano, T. (1993). Assessment of behavioral effects of tetrachloroethylene using a set of time-series analyses, *Neurotoxicol. Teratol.*, 15(1):3–10.
- Mufson, E.J., Counts, S.E., Perez, S.E. et Ginsberg, S.D. (2008). Cholinergic system during the progression of Alzheimer's disease: therapeutic implications, *Expert Rev. Neurother.*, 8(11):1703–1718.
- Munz, C., Walther, J.L., Baldauf, G., Boller, M. et Bland, R. (1990). Evaluating layered upflow carbon adsorption for the removal of trace organic contaminants, *J. Am. Water Works Assoc.*, 82(3):63–76.
- Murakami, K. et Horikawa, K. (1995). The induction of micronuclei in mice hepatocytes and reticulocytes by tetrachloroethylene, *Chemosphere*, 31(7):3733–3739.
- Mutti, A., Alinovi, R., Bergamaschi, E., Biagini, C., Cavazzini, S., Franchini, I., Lauwerys, R.R., Bernard, A.M., Roels, H., Gelpi, E., Rosello, J., Ramis, I., Price, R.G., Taylor, S.A., De Broe, M., Nuyts, G.D., Stolte, H., Fels, L.M. et Herbort, C. (1992). Nephropathies and exposure to perchloroethylene in dry-cleaners, *Lancet*, 340(8813):189–193.
- Nagata, Y. (2003). Measurement of odor threshold by triangle odor bag method, dans : *Odor Measurement Review*, Bureau des odeurs, des bruits et des vibrations, Direction de la gestion de l'environnement, ministère de l'Environnement, gouvernement du Japon, p. 118–127.
- Najm, N.I., Snoeyink, V.L., Lykins, B.W., Jr. et Adams, J.Q. (1991). Using powdered activated carbon: a critical review, *J. Am. Water Works Assoc.*, 83(1):65–75.
- Nakatsuka, H., Watanabe, T., Takeuchi, Y., Hisanaga, N., Shibata, E., Suzuki, H., Huang, M.Y., Chen, Z., Qu, Q.S. et Ikeda, M. (1992). Absence of blue-yellow color vision loss among workers exposed to toluene or tetrachloroethylene, mostly at levels below occupational exposure limits, *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 64(2):113–117.
- Narotsky, M.G. et Kavlock, R.J. (1995). A multidisciplinary approach to toxicological screening: II. Developmental toxicity, *J. Toxicol. Environ. Health*, 45(2):145–171.
- Natarajan, A.T., Duivenvoorden, W.C.M., Meijers, M. et Zwanenburg, T.S.B. (1993). Induction of mitotic aneuploidy using Chinese hamster primary embryonic cells. Test results of 10 chemicals, *Mutat. Res.*, 287(1):47–56.
- NCI (1977). Bioassay of tetrachloroethylene for possible carcinogenicity, *Natl. Cancer. Inst. Carcinog. Tech. Rep. Ser.*, 13:1–83.

- Nelson, B.K., Taylor, B.J., Setzer, J.V. et Hornung, R.W. (1980). Behavioral teratology of perchloroethylene in rats, *J. Environ. Pathol. Toxicol.*, 3(1-2):233-250.
- Nelson, G.M., Swank, A.E., Brooks, L.R., Bailey, K.C. et George, S.E. (2001). Metabolism, microflora effects, and genotoxicity in haloacetic acid-treated cultures of rat cecal microbiota, *Toxicol. Sci.*, 60(2):232-241.
- Nelson, M.A. et Bull, R.J. (1988). Induction of strand breaks in DNA by trichloroethylene and metabolites in rat and mouse liver *in vivo*, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 94(1):45-54.
- Nelson, M.A., Lansing, A.J., Sanchez, I.M., Bull, R.J. et Springer, D.L. (1989). Dichloroacetic acid and trichloroacetic acid-induced DNA strand breaks are independent of peroxisome proliferation, *Toxicology*, 58(3):239-248.
- NEMI (1995). Method summary ASTM D5790. National Environmental Methods Index, disponible à l'adresse : [http://web1.er.usgs.gov/nemi/method\\_summary.jsp?param\\_method\\_id=5455](http://web1.er.usgs.gov/nemi/method_summary.jsp?param_method_id=5455).
- Nesslany, F. et Marzin, D. (1999). A micromethod for the *in vitro* micronucleus assay, *Mutagenesis*, 14(4):403-410.
- Nestmann, E.R., Chu, I., Kowbel, D.J. et Matula, T.I. (1980). Short-lived mutagen in *Salmonella* produced by reaction of trichloroacetic acid and dimethyl sulphoxide, *Can. J. Genet. Cytol.*, 22(1):35-40.
- New York State Department of Health (2010). Tetrachloroethylene (perc) exposure and visual contrast sensitivity (VCS) test performance in adults and children residing in buildings with or without a dry cleaner, Bureau of Toxic Substance Assessment, Center for Environmental Health, Troy (New York).
- NHMRC et NRMCC (2011). National water quality management strategy. National Health and Medical Research Council, National Resource Management Ministerial Council, Commonwealth d'Australie, Canberra (Australian Drinking Water Guidelines Paper 6).
- Ni, Y.C., Wong, T.Y., Kadlubar, F.F. et Fu, P.P. (1994). Hepatic metabolism of chloral hydrate to free radical(s) and induction of lipid peroxidation, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 204(2):937-943.
- Nong, A. (2013). Physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) modeling of tetrachloroethylene (PERC) exposure in drinking water, Laboratoire de toxicologie informatique, Division de l'exposition et de la biosurveillance, Bureau de la science et de la recherche en santé environnementale, Santé Canada, Ottawa (Ontario).
- Nouveau-Brunswick, ministère de la Santé (2007). Communication personnelle de Karen White.
- NSF/ANSI (2011). Standard 53—drinking water treatment units—health effects. Section 7.2.4, NSF International and American National Standards Institute, p. 39-49.
- NSF/ANSI (2012). Standard 58—reverse osmosis drinking water treatment systems. Section 7.1.1, NSF International and American National Standards Institute, p. 28-38.
- NTP (1986). NTP toxicology and carcinogenesis studies of tetrachloroethylene (perchloroethylene) (CAS no. 127-18-4) in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies), National Toxicology Program, National Institutes of Health, U.S. Department of Health and Human Services, Research Triangle Park (Caroline du Nord), p. 1-197 (NTP Technical Report Series 311).
- NTP (2007). NTP report on the toxicology studies of dichloroacetic acid (CAS no. 79-43-6) in genetically modified (FVB tg.AC hemizygous) mice (dermal and drinking water studies) and carcinogenicity studies of dichloroacetic acid in genetically modified [B6.129-Trp53(tm1Brd) (N5) haploinsufficient] mice (drinking water studies), National Toxicology Program, National Institutes of Health, U.S. Department of Health and Human Services, Research Triangle Park (Caroline du Nord), p. 1-168 (NTP Genetically Modified Model Report 11).
- Nutley, E.V., Tcheong, A.C., Allen, J.W., Collins, B.W., Ma, M., Lowe, X.R., Bishop, J.B., Moore, D.H., II et Wyrobek, A.J. (1996). Micronuclei induced in round spermatids of mice after stem-cell treatment with chloral hydrate: evaluations with centromeric DNA probes and kinetochore antibodies, *Environ. Mol. Mutagen.*, 28(2):80-89.

- Odum, J., Green, T., Foster, J.R. et Hext, P.M. (1988). The role of trichloroacetic acid and peroxisome proliferation in the differences in carcinogenicity of perchloroethylene in the mouse and rat, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 92(1):103–112.
- OEHHA (2001). Public health goal for tetrachloroethylene in drinking water. Office of Environmental Health Hazard Assessment, California Environmental Protection Agency, Sacramento (Californie).
- Ohtsuki, T., Sato, K., Koizumi, A., Kumai, M. et Ikeda, M. (1983). Limited capacity of humans to metabolize tetrachloroethylene, *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 51(4):381–390.
- Olsen, J., Hemminki, K., Ahlborg, G., Bjerkedal, T., Kyronen, P., Taskinen, H., Lindbohm, M., Heinonen, O.P., Brandt, L., Kolstad, H., Halvorsen, B.A. et Egeaas, J. (1990). Low birthweight, congenital malformations, and spontaneous abortions among dry-cleaning workers in Scandinavia, *Scand. J. Work Environ. Health*, 16(3):163–168.
- OMS (2000). Tetrachloroethylene, dans : *Air quality guidelines for Europe*, 2<sup>e</sup> édition, Bureau régional de l'OMS pour l'Europe, Copenhague (Danemark), p. 109–111.
- OMS (2003). Tetrachloroethene in drinking-water: background document for development of WHO guidelines for drinking-water quality, Organisation mondiale de la Santé, Genève (Suisse) (WHO/SDE/WSH/03.04/23).
- OMS (2011). Chapter 8. Chemical aspects, dans : *Guidelines for drinking-water quality*, 4<sup>e</sup> édition, Organisation mondiale de la Santé, Genève (Suisse).
- Otson, R., Fellin, P. et Whitmore, R. (1992). A national pilot study on occurrence of airborne VOCs in residences. *Proc. EPA/A & WMA Symposium on Measurement of Toxic and Related Air Pollutants*, mai 1992, Durham (Caroline du Nord) [cité dans *Gouvernement du Canada*, 1993].
- Parrish, J.M., Austin, E.W., Stevens, D.K., Kinder, D.H. et Bull, R.J. (1996). Haloacetate-induced oxidative damage to DNA in the liver of male B6C3F1 mice, *Toxicology*, 110(1–3):103–111.
- Parry, J.M., Parry, E.M., Warr, T., Lynch, A. et James, S. (1990). The detection of aneuploids using yeasts and cultured mammalian cells, *Prog. Clin. Biol. Res.*, 340 B:247–266.
- Paulu, C., Aschengrau, A. et Ozonoff, D. (1999). Tetrachloroethylene-contaminated drinking water in Massachusetts and the risk of colon–rectum, lung, and other cancers, *Environ. Health Perspect.*, 107(4):265–271.
- Pegg, D.G., Zempel, J.A., Braun, W.H. et Watanabe, P.G. (1979). Disposition of tetrachloro(<sup>14</sup>C)ethylene following oral and inhalation exposure in rats, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 51(3):465–474.
- Pereira, M.A., Kramer, P.M., Conran, P.B. et Tao, L. (2001). Effect of chloroform on dichloroacetic acid and trichloroacetic acid–induced hypomethylation and expression of the c-myc gene and on their promotion of liver and kidney tumors in mice, *Carcinogenesis*, 22(9):1511–1519.
- Pereira, M.A., Wang, W., Kramer, P.M. et Tao, L. (2004). Prevention by methionine of dichloroacetic acid–induced liver cancer and DNA hypomethylation in mice, *Toxicol. Sci.*, 77(2):243–248.
- Perrin, M.C., Opler, M.G., Harlap, S., Harkavy-Friedman, J., Kleinhaus, K., Nahon, D., Fennig, S., Susser, E.S. et Malaspina, D. (2007). Tetrachloroethylene exposure and risk of schizophrenia: offspring of dry cleaners in a population birth cohort, preliminary findings, *Schizophr. Res.*, 90(1–3):251–254.
- Philip, B.K., Mumtaz, M.M., Latendresse, J.R. et Mehendale, H.M. (2007). Impact of repeated exposure on toxicity of perchloroethylene in Swiss Webster mice, *Toxicology*, 232(1–2):1–14.
- PISSC (1986). Tétrachloroéthylène, Programme international sur la sécurité des substances chimiques, Organisation mondiale de la Santé, Genève (Suisse) (Critères d'hygiène de l'environnement 31).
- PISSC (2007). Part 1: IPCS framework for analysing the relevance of a cancer mode of action for humans and case-studies. Part 2: IPCS framework for analysing the relevance of a non-cancer mode of action for humans, Programme international sur la sécurité des substances chimiques, Organisation mondiale de la Santé, Genève (Suisse) (Harmonization Project No. 4).

- Plewa, M.J., Kargalioglu, Y., Vankerk, D., Minear, R.A. et Wagner, E.D. (2002). Mammalian cell cytotoxicity and genotoxicity analysis of drinking water disinfection by-products, *Environ. Mol. Mutagen.*, 40(2):134–142.
- Pohlbeln, H., Boffetta, P., Ahrens, W., Merletti, F., Agudo, A., Benhamou, E., Benhamou, S., Brüske-Hohlfeld, I., Ferro, G., Fortes, C., Kreuzer, M., Mendes, A., Nyberg, F., Pershagen, G., Saracci, R., Schmid, G., Siemiatycki, J., Simonato, L., Whitley, E., Wichmann, H., Winck, C., Zambon, P. et Jöckel, K. (2000). Occupational risks for lung cancer among nonsmokers, *Epidemiology*, 11(5):532–538.
- Potter, C.L., Chang, L.W., DeAngelo, A.B. et Daniel, F.B. (1996). Effects of four trihalomethanes on DNA strand breaks, renal hyaline droplet formation and serum testosterone in male F-344 rats, *Cancer Lett.*, 106(2):235–242.
- Poulsen, M.M. et Kueper, B.H. (1992). A field experiment to study the behavior of tetrachloroethylene in unsaturated porous media, *Environ. Sci. Technol.*, 26(5):889–895.
- Pozzani, U.C., Weil, C.S. et Carpenter, C.P. (1959). The toxicological basis of threshold limit values: 5. The experimental inhalation of vapor mixtures by rats, with notes upon the relationship between single dose inhalation and single dose oral data, *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, 20:364–369 [cité dans Raat, 2003].
- Pukkala, E., Martinsen, J.I., Lynge, E., Gunnarsdottir, H.K., Sparén, P., Tryggvadottir, L., Weiderpass, E. et Kjaerheim, K. (2009). Occupation and cancer—follow-up of 15 million people in five Nordic countries, *Acta Oncol.*, 48(5):646–790.
- Qiu, J., Chien, Y., Bruckner, J.V. et Fisher, J.W. (2010). Bayesian analysis of a physiologically based pharmacokinetic model for perchloroethylene in humans, *J. Toxicol. Environ. Health A*, 73(1):74–91.
- Ramsey, J.C. et Andersen, M.E. (1984). A physiologically based description of the inhalation pharmacokinetics of styrene in rats and humans, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 73(1):159–175.
- Rao, H.V. et Brown, D.R. (1993). A physiologically based pharmacokinetic assessment of tetrachloroethylene in groundwater for a bathing and showering determination, *Risk Anal.*, 13(1):37–49.
- Rapson, W.H., Nazar, M.A. et Butsky, V.V. (1980). Mutagenicity produced by aqueous chlorination of organic compounds, *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 24(4):590–596.
- Reichert, D., Neudecker, T., Spengler, U. et Henschler, D. (1983). Mutagenicity of dichloroacetylene and its degradation products trichloroacetyl chloride, trichloroacryloyl chloride and hexachlorobutadiene, *Mutat. Res.*, 117(1–2):21–29.
- Reijnen, G.K., Van der Laan, J. et Van Paassen, J.A.M. (1985). Removal of chlorinated hydrocarbons by air stripping, *Water Supply*, 3(1):219–226.
- Reitz, R.H., Gargas, M.L., Mendrala, A.L. et Schumann, A.M. (1996). *In vivo* and *in vitro* studies of perchloroethylene metabolism for physiologically based pharmacokinetic modeling in rats, mice, and humans, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 136(2):289–306.
- Riihimäki, V. et Pfaffli, P. (1978). Percutaneous absorption of solvent vapors in man, *Scand. J. Work Environ. Health*, 4(1):73–85.
- Ritter, L., Totman, C., Krishnan, K., Carrier, R., Vézina, A. et Morisset, V. (2007). Deriving uncertainty factors for threshold chemical contaminants in drinking water. *J. Toxicol. Environ. Health B*, 10(7): 527–557.
- Robeck, G.G. et Love, O.T.J. (1983). Removal of volatile organic contaminants from groundwater, Drinking Water Research Division, Municipal Environmental Research Laboratory, Office of Research and Development, U.S. Environmental Protection Agency, Cincinnati (Ohio) (EPA-600/D-83-011).
- Roldan-Arjona, T., Garcia-Pedrajas, M.D., Luque-Romero, F.L., Hera, C. et Pueyo, C. (1991). An association between mutagenicity of the ara test of *Salmonella typhimurium* and carcinogenicity in rodents for 16 halogenated aliphatic hydrocarbons, *Mutagenesis*, 6(3):199–205.
- Rosengren, L.E., Kjellstrand, P. et Haglid, K.G. (1986). Tetrachloroethylene: levels of DNA and S-100 in the gerbil CNS after chronic exposure, *Neurobehav. Toxicol. Teratol.*, 8(2):201–206.

- Russo, A. et Levis, A.G. (1992). Further evidence for the aneuploidogenic properties of chelating agents: induction of micronuclei in mouse male germ cells by EDTA, *Environ. Mol. Mutagen.*, 19(2):125–131.
- Russo, A., Stocco, A. et Majone, F. (1992). Identification of kinetochore-containing (CREST+) micronuclei in mouse bone marrow erythrocytes, *Mutagenesis*, 7(3):195–197.
- Saland, G. (1967). Accidental exposure to perchloroethylene, *État de New York, J. Med.*, 67(17):2359–2361.
- Santé Canada (1994). L'évaluation du risque à la santé humaine des substances d'intérêt prioritaire, ministre des Approvisionnements et Services Canada, Ottawa (Ontario).
- Santé Canada (2007). Communication personnelle de Kristina Taracha, Direction générale de la santé des Premières nations et des Inuits.
- Santé Canada (2010a). Étude de la qualité de l'air intérieur à Regina (2007) : sommaire des données d'échantillonnage des composés organiques volatiles, Santé Canada, Ottawa (Ontario) (H128-1/10-617F-PDF).
- Santé Canada (2010b). Étude d'évaluation de l'exposition à Windsor (2005–2006) : sommaire des données d'échantillonnage des composés organiques volatiles, Santé Canada, Ottawa (Ontario) (H128-1/10-618F-PDF).
- Santé Canada (2012). Étude de la qualité de l'air intérieur à Halifax (2009) : sommaire des données d'échantillonnage des composés organiques volatiles, Santé Canada, Ottawa (Ontario) (H129-19/2012F-PDF).
- Santé Canada (2013). Tetrachloroethylene: extended analysis of dose-response assessment options. Internal report. Santé Canada, Ottawa (Ontario) (disponible sur demande).
- Santé et Bien-être social Canada (1994). Chapitre 4. Possibilités de traitement pour certains contaminants, dans : Principes et techniques de traitement de l'eau : manuel de production d'eau potable, Association canadienne des eaux potables et usées, Ottawa (Ontario), p. 243.
- Saskatchewan Environment (2007). Communication personnelle de Sam Ferris.
- Savolainen, H., Pfäffli, P., Tengen, M. et Vainio, H. (1977). Biochemical and behavioural effects of inhalation exposure to tetrachloroethylene and dichloromethane, *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 36(6):941–949.
- Sbrana, I., Di Sibio, A., Lomi, A. et Scarcelli, V. (1993). C-mitosis and numerical chromosome aberration analyses in human lymphocytes: 10 known or suspected spindle poisons, *Mutat. Res. Fundam. Mol. Mech. Mutagen.*, 287(1):57–70.
- Schlehofer, B., Heuer, C., Blettner, M., Niehoff, D. et Wahrendorf, J. (1995). Occupation, smoking and demographic factors, and renal cell carcinoma in Germany, *Int. J. Epidemiol.*, 24(1):51–57.
- Schreiber, J.S., Hudnell, H.K., Geller, A.M., House, D.E., Aldous, K.M., Force, M.S., Langguth, K., Prohonic, E.J. et Parker, J.C. (2002). Apartment residents' and day care workers' exposures to tetrachloroethylene and deficits in visual contrast sensitivity, *Environ. Health Perspect.*, 110(7):655–664.
- Schumann, A.M., Quast, J.F. et Watanabe, P.G. (1980). The pharmacokinetics and macromolecular interactions of perchloroethylene in mice and rats as related to oncogenicity, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 55(2):207–219.
- Schwarzenbach, R.P., Molnar-Kubica, E., Giger, W. et Wakeham, S.G. (1979). Distribution, residence time, and fluxes of tetrachloroethylene and 1,4-dichlorobenzene in Lake Zurich, Switzerland, *Environ. Sci. Technol.*, 13(11):1367–1373.
- Schwetz, B.A., Leong, K.J. et Gehring, P.J. (1975). The effect of maternally inhaled trichloroethylene, perchloroethylene, methyl chloroform, and methylene chloride on embryonal and fetal development in mice and rats, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 32(1):84–96.
- Schwille, F. (1988). Dense chlorinated solvents in porous and fractured media: model experiments, Lewis Publishers, Chelsea (Michigan).
- Seeber, A. (1989). Neurobehavioral toxicity of long-term exposure to tetrachloroethylene, *Neurotoxicol. Teratol.*, 11(6):579–583.

Seelbach, A., Fissler, B. et Madle, S. (1993). Further evaluation of a modified micronucleus assay with V79 cells for detection of aneugenic effects, *Mutat. Res.*, 303(4):163–169.

Seidler, A., Möhner, M., Berger, J., Mester, B., Deeg, E., Elsner, G., Nieters, A. et Becker, N. (2007). Solvent exposure and malignant lymphoma: a population-based case–control study in Germany, *J. Occup. Med. Toxicol.*, 2:2.

Seiji, K., Inoue, O., Jin, C., Liu, Y.T., Cai, S.X., Ohashi, M., Watanabe, T., Nakatsuka, H., Kawai, T. et Ikeda, M. (1989). Dose–excretion relationship in tetrachloroethylene-exposed workers and the effect of tetrachloroethylene co-exposure on trichloroethylene metabolism, *Am. J. Ind. Med.*, 16(6):675–684.

Seiji, K., Jin, C., Watanabe, T., Nakatsuka, H. et Ikeda, M. (1990). Sister chromatid exchanges in peripheral lymphocytes of workers exposed to benzene, trichloroethylene, or tetrachloroethylene, with reference to smoking habits, *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 62(2):171–176.

Seip, H.M., Alstad, J. et Carlberg, G.E. (1986). Measurement of mobility of organic compounds in soils, *Sci. Total Environ.*, 50:87–101.

Seldén, A.I. et Ahlberg, G., Jr. (2011). Cancer morbidity in Swedish dry-cleaners and laundry workers: historically prospective cohort study, *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 84(4):435–443.

Semmens, M.J., Qin, R. et Zander, A. (1989). Using microporous hollow-fiber membrane to separate VOCs from water, *J. Am. Water Works Assoc.*, 81(4):162–167.

Seo, M., Kobayashi, R., Okamura, T., Ikeda, K., Satoh, M., Inagaki, N., Nagai, H. et Nagase, H. (2012). Enhancing effects of trichloroethylene and tetrachloroethylene on type I allergic responses in mice, *J. Toxicol. Sci.*, 37(2):439–445.

Shafer, T.J., Bushnell, P.J., Benignus, V.A. et Woodward, J.J. (2005). Perturbation of voltage-sensitive Ca<sup>2+</sup> channel function by volatile organic solvents, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 315(3):1109–1118.

Shimada, T., Swanson, A.F., Leber, P. et Williams, G.M. (1985). Activities of chlorinated ethane and ethylene compounds in the Salmonella/rat microsome mutagenesis and rat hepatocyte/DNA repair assays under vapor phase exposure conditions, *Cell Biol. Toxicol.*, 1(3):159–179.

Shirasu, Y., Moriya, M., Kato, K., Furuhashi, A. et Kada, T. (1976). Mutagenicity screening of pesticides in the microbial system, *Mutat. Res.*, 40(1):19–30.

Shu, X., Stewart, P., Wen, W., Han, D., Potter, J.D., Buckley, J.D., Heineman, E. et Robison, L.L. (1999). Parental occupational exposure to hydrocarbons and risk of acute lymphocytic leukemia in offspring, *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prevent.*, 8(9):783–791.

Singley, E., Beaudet, B. et Ervin, A. (1979). Use of powdered activated carbon for removal of specific organic compounds, *Proceedings of Seminar on Controlling Organics in Drinking Water*, Am. Water Works Assoc., conférence annuelle, San Francisco (Californie).

Smith, E.M., Miller, E.R., Woolson, R.F. et Brown, C.K. (1985). Bladder cancer risk among laundry workers, dry cleaners, and others in chemically-related occupations, *J. Occup. Med.*, 27(4):295–297.

Smyth, H.F., Jr., Weil, C.S., West, J.S. et Carpenter, C.P. (1969). An exploration of joint toxic action: twenty-seven industrial chemicals intubated in rats in all possible pairs, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 14(2):340–347 [cité dans Gouvernement du Canada, 1993].

Snoeyink, V.L. (1990). Chapter 13. Adsorption of organic compounds, in : *Water quality and treatment*, 4<sup>e</sup> édition, American Water Works Association, Denver (Colorado), p. 781–875.

Snyder, R.D., Pullman, J., Carter, J.H., Carter, H.W. et DeAngelo, A.B. (1995). In vivo administration of dichloroacetic acid suppresses spontaneous apoptosis in murine hepatocytes, *Cancer Res.*, 55(17):3702–3705.

Sofuni, T., Hayashi, M., Matsuoka, A., Sawada, M., Hatanaka, M. et Ishidate, M., Jr. (1985). Mutagenicity tests on organic chemical contaminants in city water and related compounds. II. Chromosome aberration tests in cultured mammalian cells, *Bull. Natl. Inst. Hyg. Sci.*, 103:64–75.

- Solet, D. et Robins, T.G. (1991). Renal function in dry cleaning workers exposed to perchloroethylene, *Am. J. Ind. Med.*, 20(5):601–614.
- Speth, T.F. (1990). Chapter 12. Removal of volatile organic compounds from drinking water by adsorption, in : Significance and treatment of volatile organic compounds in water supplies. Ram, N.M., Christman, R.F. et Cantor, K.P. (éd.), Lewis Publishers, Chelsea (Michigan), p. 229–257.
- Spirtas, R., Stewart, P.A., Lee, J.S., Marano, D.E., Forbes, C.D., Grauman, D.J., Pettigrew, H.M., Blair, A., Hoover, R.N. et Cohen, J.L. (1991). Retrospective cohort mortality study of workers at an aircraft maintenance facility. I. Epidemiological results, *Br. J. Ind. Med.*, 48(8):515–530.
- Stefanski, S.A., Elwell, M.R. et Stromberg, P.C. (1990). Spleen, lymph nodes and thymus, in : Pathology of the Fischer rat: reference and atlas, Boorman, G.A. (éd.), Academic Press, San Diego (Californie), p. 369–393.
- Stenzel, M.H. et Sen Gupta, U. (1985). Treatment of contaminated groundwaters with granular activated carbon and air stripping, *J. Air Pollut. Control Assoc.*, 35(12):1304–1309. Stewart, R.D. (1969). Acute tetrachloroethylene intoxication, *J. Am. Med. Assoc.*, 208(8):1490–1492.
- Stewart, R.D., Gay, H.H., Erley, D.S., Hake, C.L. et Schaffer, A.W. (1961). Human exposure to tetrachloroethylene vapour, *Arch. Environ. Health*, 2:516–522.
- Stewart, R.D., Baretta, E.D., Dodd, H.C. et Torkelson, T.R. (1970). Experimental human exposure to tetrachloroethylene, *Arch. Environ. Health*, 20(2):225–229.
- Stewart, R.D., Hake, C.L., Wu, A., Kalbfleisch, J., Newton, P.E., Marlow, S.K. et Vucicevic-Salama, M. (1977). Effects of perchloroethylene/drug interaction on behavior and neurological function, Allen-Bradley Medical Sciences Laboratory, Medical College of Wisconsin, Milwaukee (Wisconsin).
- Stewart, R.D., Hake, C.L., Forster, H.V., Lebrun, A.J., Peterson, J.E. et Wu, A. (1981). Tetrachloroethylene: development of a biologic standard for the industrial worker by breath analysis, Department of Environmental Medicine, Medical College of Wisconsin, Milwaukee (Wisconsin) (NTIS PB82152166).
- Stewart, R.D. et Dodd, H.C. (1964). Absorption of carbon tetrachloride, trichloroethylene, tetrachloroethylene, methylene chloride, and 1,1,1-trichloroethane through the human skin, *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, 25:439–446.
- Storm, J.E. et Mazor, K.A. (2004). Update of residential tetrachloroethylene exposure and decreases in visual contrast sensitivity, *Environ. Health Perspect.*, 112(15):A862-4; author reply A864-5.
- Storm, J.E., Mazor, K.A., Aldous, K.M., Blount, B.C., Brodie, S.E. et Serle, J.B. (2011). Visual contrast sensitivity in children exposed to tetrachloroethylene, *Arch. Environ. Occup. Health*, 66(3):166–177.
- Story, D.L., Meierhenry, E.F., Tyson, C.A. et Milman, H.A. (1986). Differences in rat liver enzyme-altered foci produced by chlorinated aliphatics and Phenobarbital, *Toxicol. Ind. Health*, 2(4):351–362.
- Stromberg, P.C., Grants, I.S., Kociba, G.J., Krakowka, G.S. et Mezza, L.E. (1990). Serial syngeneic transplantation of large granular lymphocyte leukemia in F344 rats, *Vet. Pathol.*, 27(6):404–410.
- Stromberg, P.C. et Vogtsberger, L.M. (1983). Pathology of the mononuclear cell leukemia of Fischer rats. I. Morphologic studies, *Vet. Pathol.*, 20(6):698–708.
- Sweeney, L.M., Kirman, C.R., Gargas, M.L. et Dugard, P.H. (2009). Contribution of trichloroacetic acid to liver tumors observed in perchloroethylene (perc)-exposed mice, *Toxicology*, 260(1–3):77–83.
- Szokmáry, E., Ungváry, G. et Tátrai, E. (1997). The offspring-damaging effect of tetrachloroethylene in rats, mice and rabbits, *J. Occup. Environ. Med.*, 3:31–39.
- Tanios, M.A., El Gamal, H., Rosenberg, B.J. et Hassoun, P.M. (2004). Can we still miss tetrachloroethylene-induced lung disease? The emperor returns in new clothes, *Respiration*, 71(6):642–645.
- Tao, L., Yang, S., Xie, M., Kramer, P.M. et Pereira, M.A. (2000). Effect of trichloroethylene and its metabolites, dichloroacetic acid and trichloroacetic acid, on the methylation and expression of *c-jun* and *c-myc* protooncogenes in mouse liver: prevention by methionine, *Toxicol. Sci.*, 54(2):399–407.

- Tao, L., Li, Y., Kramer, P.M., Wang, W. et Pereira, M.A. (2004). Hypomethylation of DNA and the insulin-like growth factor-II gene in dichloroacetic and trichloroacetic acid-promoted mouse liver tumors, *Toxicology*, 196(1-2):127-136.
- Taylor, J., Chen, S.S., Mulford, L.A. et Norris, D. (2000). Flat sheet, bench and pilot testing for pesticide removal using reverse osmosis, American Water Works Association Research Foundation et American Water Works Association, Denver (Colorado) (90808).
- Thomas, J., Haseman, J.K., Goodman, J.I., Ward, J.M., Loughran, T.P., Jr. et Spencer, P.J. (2007). A review of large granular lymphocytic leukemia in Fischer 344 rats as an initial step toward evaluating the implication of the endpoint to human cancer risk assessment, *Toxicol. Sci.*, 99(1):3-19.
- Tinston, D.J. (1995). Perchloroethylene: multigeneration inhalation study in the rat, Zeneca Central Toxicology Laboratory, Cheshire (Royaume-Uni) (CTL/P/4097).
- Topudurti, K. (1993). Technology evaluation report: Perox-pure chemical oxidation technology, Risk Reduction Engineering Laboratory, Office of Research and Development, U.S. Environmental Protection Agency, Cincinnati (Ohio) (EPA/540/AR-93/501).
- Topudurti, K., Wojciechowski, M., Anagnostopoulos, S. et Eilers, R. (1998). Field evaluation of a photocatalytic oxidation technology, *Water Sci. Technol.*, 38(7):117-125.
- Toraason, M., Clark, J., Dankovic, D., Mathias, P., Skaggs, S., Walker, C. et Werren, D. (1999). Oxidative stress and DNA damage in Fischer rats following acute exposure to trichloroethylene or perchloroethylene, *Toxicology*, 138(1):43-53.
- Toraason, M., Butler, M.A., Ruder, A., Forrester, C., Taylor, L., Ashley, D.L., Mathias, P., Marlow, K.L., Cheever, K.L., Krieg, E. et Wey, H. (2003). Effect of perchloroethylene, smoking, and race on oxidative DNA damage in female dry cleaners, *Mutat. Res.*, 539(1-2):9-18.
- Travier, N., Gridley, G., De Roos, A.J., Plato, N., Moradi, T. et Boffetta, P. (2002). Cancer incidence of dry cleaning, laundry and ironing workers in Sweden, *Scand. J. Work Environ. Health*, 28(5):341-348.
- Trevisan, A., Maccà, I., Rui, F., Carrieri, M., Bartolucci, G.B. et Manno, M. (2000). Kidney and liver biomarkers in female dry-cleaning workers exposed to perchloroethylene, *Biomarkers*, 5(6):399-409.
- Tsuruta, H. (1975). Percutaneous absorption of organic solvents. I. Comparative study of the in vivo percutaneous absorption of chlorinated solvents in mice, *Ind. Health*, 13(4):227-236.
- Tsuruta, H. (1977). Percutaneous absorption of organic solvents. II. A method for measuring the penetration rate of chlorinated solvents through excised rat skin, *Ind. Health*, 15(3-4):131-139.
- Tsuruta, H. (1989). Skin absorption of organic solvent vapors in nude mice in vivo, *Ind. Health*, 27(2):37-47.
- Umez, T., Yonemoto, J., Soma, Y. et Miura, T. (1997). Behavioral effects of trichloroethylene and tetrachloroethylene in mice, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 58(3):665-671.
- Uragami, T., Yamada, H. et Miyata, T. (2001). Removal of dilute volatile organic compounds in water through graft copolymer membranes consisting of poly(alkylmethacrylate) and poly(dimethylsiloxane) by pervaporation and their membrane morphology, *J. Membr. Sci.*, 187(1-2):255-269.
- U.S. EPA (1984). Technologies and costs for the removal of volatile organic chemicals from potable water supplies, préparé par l'Environmental Science and Engineering, Inc. pour l'Office of Drinking Water, U.S. Environmental Protection Agency, Washington (DC) (ESE 84-912-0300).
- U.S. EPA (1990). Technologies and costs for the removal of synthetic organic chemicals from potable water supplies, Criteria Standards Division, Office of Drinking Water, U.S. Environmental Protection Agency, Washington (DC) (PB91-143438).
- U.S. EPA (1991a). Technologies for upgrading existing or designing new drinking water treatment facilities, Office of Drinking Water, Center for Environmental Research Information, U.S. Environmental Protection Agency, Cincinnati (Ohio).

U.S. EPA (1991b). National primary drinking water regulations—synthetic organic chemicals and inorganic chemicals; final rule, Fed. Regist., 56(30):3526.

U.S. EPA (1995). Methods for the determination of organic compounds in drinking water—supplement III, Office of Research and Development, U.S. Environmental Protection Agency, Washington (DC) (EPA/600/R-95/131).

U.S. EPA (1998). Small system compliance technology list for the non-microbial contaminants regulated before 1996, Office of Water, U.S. Environmental Protection Agency, Washington (DC) (EPA 815-R-98-002).

U.S. EPA (2002). National primary drinking water regulations; organic chemicals, sampling and analytical requirements, Code of Federal Regulations, titre 40, vol. 19, partie 141, paragraphe 141.24, p. 363.

U.S. EPA (2009). Development of estimated quantitation levels for the second six-year review of national primary drinking water regulations, Office of Water, U.S. Environmental Protection Agency, Cincinnati (Ohio) (EPA 815-B-09-005).

U.S. EPA (2010). National primary drinking water regulations; announcement of the results of EPA's review of existing drinking water standards and request for public comment notices, Federal Register, vol. 75, n° 59, p. 15500–15572.

U.S. EPA (2011a). Benchmark dose software (BMDS) version 2.2 R67 [date de conception : 12/08/2011], U.S. Environmental Protection Agency, Washington (DC).

U.S. EPA (2011b). Basic questions and answers for the drinking water strategy contaminant groups effort, U.S. Environmental Protection Agency, Washington (DC), disponible à l'adresse : [http://water.epa.gov/lawsregs/rulesregs/sdwa/dwstrategy/upload/FactSheet\\_DrinkingWaterStrategy\\_VOCs.pdf](http://water.epa.gov/lawsregs/rulesregs/sdwa/dwstrategy/upload/FactSheet_DrinkingWaterStrategy_VOCs.pdf).

U.S. EPA (2012a). Technical factsheet on: Tetrachloroethylene, U.S. Environmental Protection Agency, Washington (DC), disponible à l'adresse : [www.epa.gov/ogwdw/pdfs/factsheets/voc/tech/tetrachl.pdf](http://www.epa.gov/ogwdw/pdfs/factsheets/voc/tech/tetrachl.pdf).

U.S. EPA (2012b). Toxicological review of tetrachloroethylene (perchloroethylene) (CAS no. 127-18-4) in support of summary information on the Integrated Risk Information System (IRIS), U.S. Environmental Protection Agency, Washington (DC) (EPA/635/R-08/011F).

U.S. EPA (2012c). EPA's vapor intrusion database: evaluation and characterization of attenuation factors for chlorinated volatile organic compounds and residential buildings, Office of Solid Waste and Emergency Response, U.S. Environmental Protection Agency, Washington (DC) (EPA 530-R-10-002).

U.S. EPA (2012d). Petroleum hydrocarbons and chlorinated hydrocarbons differ in their potential for vapor intrusion, Office of Underground Storage Tanks, U.S. Environmental Protection Agency, Washington (DC).

U.S. EPA (2012e). 2012 edition of the drinking water standards and health advisories, Office of Water, U.S. Environmental Protection Agency, Washington (DC) (EPA 822-S-12-001).

Vagnarelli, P., De Sario, A. et De Carli, L. (1990). Aneuploidy induced by chloral hydrate detected in human lymphocytes with the Y97 probe, *Mutagenesis*, 5(6):591–592.

Valencia, R., Mason, J.M., Woodruff, R.C. et Zimmering, S. (1985). Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. III. Results of 48 coded compounds tested for the National Toxicology Program, *Environ. Mutagen.*, 7(3):325–348.

Vamvakas, S., Dekant, W., Berthold, K., Schmidt, S., Wild, D. et Henschler, D. (1987). Enzymatic transformation of mercapturic acids derived from halogenated alkenes to reactive and mutagenic intermediates, *Biochem. Pharmacol.*, 36(17):2741–2748.

Vamvakas, S., Herkenhoff, M., Dekant, W. et Henschler, D. (1989a). Mutagenicity of tetrachloroethene in the Ames test—metabolic activation by conjugation with glutathione, *J. Biochem. Toxicol.*, 4(1):21–27.

Vamvakas, S., Dekant, W. et Henschler, D. (1989b). Assessment of unscheduled DNA synthesis in a cultured line of renal epithelial cells exposed to cysteine S-conjugates of haloalkenes and haloalkanes, *Mutat. Res.*, 222(4):329–335.

Vartianinen, T., Pukkala, E., Rienoja, T., Strandman, T. et Kaksonen, K. (1993). Population exposure to tri- and tetrachloroethene and cancer risk: two cases of drinking water pollution, *Chemosphere*, 27(7):1171–1181.

- Vaughan, T.L., Stewart, P.A., Davis, S. et Thomas, D.B. (1997). Work in dry cleaning and the incidence of cancer of the oral cavity, larynx, and oesophagus, *Occup. Environ. Med.*, 54(9):692–695.
- Verplanke, A.J., Leummens, M.H. et Herber, R.F. (1999). Occupational exposure to tetrachloroethene and its effects on the kidneys, *J. Occup. Environ. Med.*, 41(1):11–16.
- Vieira, V., Aschengrau, A. et Ozonoff, D. (2005). Impact of tetrachloroethylene-contaminated drinking water on the risk of breast cancer: using a dose model to assess exposure in a case-control study, *Environ. Health*, 4(1):3–3.
- Völkel, W., Friedewald, M., Lederer, E., Pähler, A., Parker, J. et Dekant, W. (1998). Biotransformation of perchloroethene: dose-dependent excretion of trichloroacetic acid, dichloroacetic acid, and N-acetyl-S-(trichlorovinyl)-L-cysteine in rats and humans after inhalation, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 153(1):20–27.
- Vyskocil, A., Emminger, S., Tejral, J., Fiala, Z., Ettlerova, E. et Cermanova, A. (1990). Study on kidney function in female workers exposed to perchlorethylene, *Hum. Exp. Toxicol.*, 9(6):377–380.
- Wakeham, S.G., Davis, A.C., Witt, R.T., Tripp, B.W. et Frew, N.M. (1980). Tetrachloroethylene contamination of drinking water by vinyl-coated asbestos-cement pipe, *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 25(1):639–645.
- Wakeham, S.G., Davis, A.C. et Karas, J.L. (1983). Mesocosm experiments to determine the fate and persistence of volatile organic compounds in coastal seawater, *Environ. Sci. Technol.*, 17(10):611–617.
- Wallace, L.A., Pellizzari, E.D., Hartwell, T.D., Davis, V., Michael, L.C. et Whitmore, R.W. (1989). The influence of personal activities on exposure to volatile organic compounds, *Environ. Res.*, 50(1):37–55.
- Walles, S.A.S. (1986). Induction of single-strand breaks in DNA of mice by trichloroethylene and tetrachloroethylene, *Toxicol. Lett.*, 31(1):31–35.
- Wang, J.L., Chen, W.L., Tsai, S.Y., Sung, P.Y. et Huang, R.N. (2001). An in vitro model for evaluation of vaporous toxicity of trichloroethylene and tetrachloroethylene to CHO-K1 cells, *Chem. Biol. Interact.*, 137(2):139–154.
- Wang, S., Karlsson, J.E., Kyrklund, T. et Haglid, K. (1993). Perchloroethylene-induced reduction in glial and neuronal cell marker proteins in rat brain, *Pharmacol. Toxicol.*, 72(4–5):273–278.
- Warner, J., Hughes, T. et Claxton, L. (1988). Mutagenicity of 16 volatile organic chemicals in a vaporization technique with *Salmonella typhimurium* TA100, *Environ. Mol. Mutagen.*, 11(Suppl, 11):111–112.
- Warr, T.J., Parry, E.M. et Parry, J.M. (1993). A comparison of two in vitro mammalian cell cytogenetic assays for the detection of mitotic aneuploidy using 10 known or suspected aneugens, *Mutat. Res.*, 287(1):29–46.
- Warren, D.A., Reigle, T.G., Muralidhara, S. et Dallas, C.E. (1996). Schedule-controlled operant behavior of rats following oral administration of perchloroethylene: time course and relationship to blood and brain solvent levels, *J. Toxicol. Environ. Health*, 47(4):345–362.
- Waskell, L. (1978). A study of the mutagenicity of anesthetics and their metabolites, *Mutat. Res.*, 57(2):141–153.
- Watanabe, K., Sasaki, T. et Kawakami, K. (1998). Comparisons of chemically-induced mutation among four bacterial strains, *Salmonella typhimurium* TA102 and TA2638, and *Escherichia coli* WP2/pKM101 and WP2 uvrA/pKM101: collaborative study III and evaluation of the usefulness of these strains, *Mutat. Res.*, 416(3):169–181.
- Wenzel, D.G. et Gibson, R.D. (1951). A study of the toxicity and anthelmintic activity of n-butylidene chloride, *J. Pharm. Pharmacol.*, 3(1):169–176 [cité dans Gouvernement du Canada, 1993].
- White, I.N.H., Razvi, N., Gibbs, A.H., Davies, A.M., Manno, M., Zaccaro, C., Matteis, F.D., Pähler, A. et Dekant, W. (2001). Neoantigen formation and clastogenic action of HCFC-123 and perchloroethylene in human MCL-5 cells, *Toxicol. Lett.*, 124(1–3):129–138.
- Wilson, J.T., Enfield, C.G. et Dunlap, W.J. (1981). Transport and fate of selected organic pollutants in a sandy soil, *J. Environ. Qual.*, 10(4):501–506.
- Windham, G.C., Shusterman, D., Swan, S.H., Fenster, L. et Eskenazi, B. (1991). Exposure to organic solvents and adverse pregnancy outcome, *Am. J. Ind. Med.*, 20(2):241–259.

- Withey, R.J. et Hall, J.W. (1975). The joint toxic action of perchloroethylene with benzene or toluene in rats, *Toxicology*, 4(1):5–15 [cité dans Gouvernement du Canada, 1993].
- Yang, Q., Ito, S. et Gonzalez, F.J. (2007). Hepatocyte-restricted constitutive activation of PPAR alpha induces hepatoproliferation but not hepatocarcinogenesis, *Carcinogenesis*, 28(6):1171–1177.
- Yllner, S. (1961). Urinary metabolites of <sup>14</sup>C-tetrachloroethylene in mice, *Nature*, 191(4790):820.
- Yoshida, M., Lee, B.D. et Hosomi, M. (2000). Decomposition of aqueous tetrachloroethylene by Fenton oxidation treatment, *Water Sci. Technol.*, 42(1–2):203–208.
- Zander, A.K., Semmens, M.J. et Narbaitz, R.M. (1989). Removing VOCs by membrane stripping, *J. Am. Water Works Assoc.*, 87(11):76–81.
- Zeff, J.D. (1991). Full-scale ultraviolet–oxidation system for removing tetrachloroethylene from a drinking water well site in South Gate, California, *Proceedings of the Am. Water Works Assoc.*, conférence annuelle, janvier 1991, p. 463–477.
- Zheng, T., Cantor, K.P., Zhang, Y. et Lynch, C.F. (2002). Occupation and bladder cancer: a population-based, case–control study in Iowa, *J. Occup. Environ. Med.*, 44(7):685–691.

## Annexe A : Liste des acronymes

|                  |  |
|------------------|--|
| 8-OH-dG          | 8-hydroxydésoxyguanosine   |
| ADN              | acide désoxyribonucléique  |
| ALT              | alanine-transaminase   |
| ANSI             | American National Standards Institute                                  |
| AQT              | apport quotidien tolérable   |
| ARN              | acide ribonucléique  |
| ASC              | aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps           |
| AST              | aspartate transaminase   |
| ATG              | aération par tour à garnissage   |
| BMD              | dose repère  |
| BMDL             | limite inférieure de l'intervalle de confiance de la dose repère       |
| BMDS             | Benchmark Dose Software  |
| BUN              | azote uréique sanguin  |
| CAG              | charbon actif en grains  |
| CAP              | charbon actif en poudre  |
| CCN              | Conseil canadien des normes  |
| CEP              | Comité fédéral-provincial-territorial sur l'eau potable                |
| CMA              | concentration maximale acceptable                                      |
| COA              | carbone organique assimilable  |
| CoA              | coenzyme A   |
| COV              | composé organique volatil  |
| CPG              | chromatographie en phase gazeuse                                       |
| CYP              | cytochrome P450  |
| DCA              | acide dichloroacétique   |
| DE <sub>50</sub> | dose efficace moyenne  |
| DL <sub>50</sub> | dose létale médiane  |
| EPA              | Environmental Protection Agency (États Unis)                           |
| GABA             | acide gamma-aminobutyrique   |
| GST              | glutathion S-transférase   |
| ICC              | indice de confusion des couleurs                                       |
| LCM              | leucémie à cellules mononucléées                                       |
| LDH              | lactate déshydrogénase   |
| LDM              | limite de détection de la méthode                                      |
| L-eq             | litre équivalent   |
| LOAEL            | dose minimale avec effet nocif observé                                 |
| MA               | mode d'action  |
| MCL              | maximum contaminant level (États Unis)                                 |
| MCLG             | maximum contaminant level goal (États Unis)                            |
| MON              | matières organiques naturelles   |
| NAcTCVC          | <i>N</i> -acétyl- <i>S</i> -(1,2,2-trichlorovinyl)- <i>L</i> -cystéine |
| NAG              | <i>N</i> -acétylglutamate  |
| NMDA             | <i>N</i> -méthyl- <i>D</i> -aspartate                                  |
| NOAEL            | dose sans effet nocif observé  |
| NPEQ             | niveau pratique d'évaluation quantitative                              |
| NSF              | NSF International  |
| OMS              | Organisation mondiale de la Santé                                      |

|               |  |
|---------------|--|
| PA            | phosphatase alcaline   |
| PBPK          | pharmacocinétique physiologique  |
| p.c.          | poids corporel   |
| PD            | point de départ  |
| POA           | procédé d'oxydation avancée  |
| PPAR $\alpha$ | récepteur activé par les proliférateurs de peroxyosomes alpha                                |
| ppm           | partie par million   |
| RBP           | protéine se liant au rétinol   |
| S9            | fraction du surnageant d'homogénat de foie de rongeur après centrifugation à $9000 \times g$ |
| SM            | spectrométrie de masse   |
| TBARS         | substances réagissant avec l'acide thiobarbiturique  |
| TCA           | acide trichloroacétique  |
| TCFV          | temps de contact en fût vide   |
| TCVC          | S-(1,2,2-trichlorovinyl)cystéine   |
| TCVG          | S-(1,2,2-trichlorovinyl)glutathion   |
| UV            | ultraviolet  |
| VBS           | valeur basée sur la santé  |