

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

documentation à l'appui

## Le trichloroéthylène

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)

Mai 2005

Ce document sur le trichloroéthylène remplace la version publiée en novembre 1987. Il peut être cité comme suit :

Santé Canada (2004) Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada : Documentation à l'appui — Le trichloroéthylène. Bureau de la qualité de l'eau et de la santé, Direction générale de la santé environnementale et de la sécurité des consommateurs, Santé Canada, Ottawa (Ontario).

Ce 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 la santé  
Direction générale de la santé environnementale et de la sécurité des consommateurs  
Santé Canada  
Édifice Sir-Charles-Tupper, 4<sup>e</sup> étage  
2720, chemin Riverside (indice de l'adresse : 6604B)  
Ottawa (Ontario) K1A 0K9  
CANADA

Tél. : (613) 948-2566  
Fax : (613) 952-2574  
Courriel : [water\\_eau@hc-sc.gc.ca](mailto:water_eau@hc-sc.gc.ca)

Vous trouverez d'autres documents à l'appui des Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada sur le site Web du Bureau de la qualité de l'eau et de la santé, à l'adresse <http://www.hc-sc.gc.ca/hecs-sesc/eau/rqep.htm>.

## Table des matières

1.0	Recommandation	1
2.0	Sommaire	1
2.1	Effets sur la santé	1
2.2	Exposition	2
2.3	Traitement	2
3.0	Propriétés, utilisation et sources dans l'environnement	2
4.0	Exposition	3
4.1	Eau	3
4.2	Exposition par voies multiples par l'eau potable	5
4.3	Air	6
4.4	Alimentation	7
5.0	Méthodes d'analyse	7
6.0	Techniques de traitement	8
6.1	Municipales	8
6.2	Résidentielles	8
7.0	Cinétique et métabolisme	9
7.1	Absorption	9
7.2	Distribution	10
7.3	Métabolisme	11
7.4	Excrétion	13
8.0	Effets sur la santé	13
8.1	Effets chez les êtres humains	13
8.2	Effets chez les animaux de laboratoire et <i>in vitro</i>	18
8.2.1	Toxicité aiguë	18
8.2.2	Exposition de courte durée	19
8.2.3	Exposition de longue durée et cancérogénicité	20
8.2.4	Mutagénicité/génotoxicité	24
8.2.5	Toxicité pour la reproduction et le développement	25
8.2.6	Modes d'action du TCE	28
9.0	Classification et évaluation	33
9.1	Évaluation du risque de cancer	33

9.2	Évaluation du risque d'effets autres que le cancer .....	35
10.0	Justification .....	38
11.0	Bibliographie .....	39
Annexe A	Liste des sigles .....	54

## **Le trichloroéthylène**

### **1.0 Recommandation**

*La concentration maximale acceptable (CMA) proposée pour le trichloroéthylène dans l'eau potable est de 0,005 mg/L (5 µg/L).*

### **2.0 Sommaire**

Le trichloroéthylène (TCE) est un solvant volatil utilisé abondamment dans les industries de l'automobile et des métaux pour le dégraissage à la vapeur et le nettoyage à froid de pièces métalliques. Le TCE n'est pas manufacturé au Canada. Son utilisation est réglementée par la Loi canadienne sur la protection de l'environnement, 1999. Les Canadiens et les Canadiennes peuvent être exposés au TCE par l'eau potable, l'air et la nourriture. Certains segments de la population pourraient aussi être exposés au TCE par le biais de sols contaminés ou en contexte professionnel.

Le présent document d'appui porte sur les risques pour la santé associés à la présence du TCE dans l'eau potable et prend en considération les différentes voies d'exposition : ingestion, inhalation et absorption cutanée pendant la douche et le bain. Il évalue tous les risques déterminés pour la santé, tient compte d'études et d'approches nouvelles, et utilise des facteurs de sécurité appropriés. Une recommandation de 0,005 mg/L permettra de protéger les humains à la fois contre les risques de cancer et les autres risques associés au TCE.

#### **2.1 Effets sur la santé**

Des études animales ont montré l'existence de liens entre une exposition au TCE et des tumeurs du rein et du testicule chez le rat, ainsi que des tumeurs du poumon et du foie chez la souris. Des études effectuées sur les êtres humains semblent appuyer l'existence de ces liens, mais il faudrait des études plus poussées pour les confirmer, étant donné entre autres que d'autres agents chimiques étaient également présents. Compte tenu des preuves scientifiques réunies à la suite d'études animales et humaines, on a classé le TCE comme agent probablement cancérigène pour les êtres humains. La recherche se poursuit à cet égard.

Des études animales et humaines ont révélé une faible augmentation du taux d'effets sur la reproduction (malformations cardiaques chez le fœtus) comparativement au niveau auquel on peut s'attendre dans des circonstances normales. Les données tirées des études humaines proviennent de personnes exposées à des concentrations très élevées de TCE et d'autres solvants dans de l'eau souterraine contaminée. D'autres études s'imposent pour confirmer ces effets sur le développement, ainsi que leur importance à long terme pour la santé humaine.

## 2.2 Exposition

Le TCE s'évapore facilement des eaux de surface, mais peut se trouver à l'occasion dans des eaux souterraines. Le TCE n'est pas une cause de préoccupation pour la majorité des Canadiens qui comptent sur les eaux de surface comme source d'eau potable. Le TCE ne constitue pas un problème de grande envergure au Canada, et n'affecte que certains approvisionnements en eau souterraine. Lorsqu'on décèle du TCE dans les approvisionnements d'eau potable au Canada, les niveaux sont généralement de moins de 0,001 mg/L. Le TCE peut s'introduire dans l'eau souterraine par des déversements ou des effluents industriels, ou par lessivage de vieux sites de rejets.

## 2.3 Traitement

Il existe plusieurs options pour réduire l'exposition au TCE, notamment : trouver une autre source d'eau potable; dans le cas d'un réseau municipal utilisant une source d'eau souterraine, améliorer le traitement afin de réduire la concentration de TCE dans l'eau potable à un niveau inférieur à la recommandation proposée; et, dans le cas des résidences qui tirent leur eau potable d'un puits privé, utiliser un dispositif de traitement de l'eau potable. Santé Canada recommande aux consommateurs d'utiliser des dispositifs de traitement homologués. Les dispositifs de traitement de l'eau potable au point d'entrée sont préférables dans le cas des composés organiques volatils (COV), tels que le TCE, parce qu'ils réduisent l'exposition par inhalation et absorption cutanée en fournissant de l'eau pour le bain et la douche. Des dispositifs de traitement au point d'utilisation homologués pour la réduction des COV, y compris le TCE, sont actuellement disponibles sur le marché. On ne trouve cependant pas dans les commerces de dispositifs homologués pour le traitement au point d'entrée, mais on peut les concevoir et les construire avec des matériaux certifiés.

## 3.0 Propriétés, utilisation et sources dans l'environnement

Le trichloroéthylène ( $\text{CHCl}=\text{CCl}_2$ ; masse moléculaire relative de 131,4), aussi appelé TCE et trichloroéthène, est un liquide incolore qui a une odeur fétide. Ses seuils olfactifs sont de 546-1 092  $\text{mg}/\text{m}^3$  dans l'air et de 0,31  $\text{mg}/\text{L}$  dans l'eau (Amoore et Hautala, 1983; Ruth, 1986). À la température ambiante, le TCE est un liquide volatil non visqueux qui a un point d'ébullition de 86,7 °C. Moyennement soluble dans l'eau (1,1-1,4 g/L), le TCE a un faible coefficient de partage *n*-octanol/eau ( $\log K_{ow}$  2,29-2,42), une tension de vapeur élevée (8,0-9,9 kPa à 20-25 °C; McNeill, 1979; ATSDR, 1989) et une constante de la loi d'Henry de 1,1  $\text{kPa}\cdot\text{m}^3/\text{mol}$  à 25 °C (Hine et Mookerjee, 1975). Dans l'air, 1 ppm équivaut à 5,41  $\text{mg}/\text{m}^3$  à 20 °C et 101,3 kPa (Verschueren, 1983). Dans des conditions d'utilisation normales, on considère que le TCE est ininflammable et moyennement stable, mais il faut y ajouter des stabilisants (jusqu'à 2 % v/v) dans les utilisations commerciales.

L'utilisation du TCE a chuté dans les pays industrialisés depuis 1970 (McNeill, 1979). Au Canada, 90 % du TCE consommé sert dans des activités de dégraissage de pièces métalliques et le reste, dans des applications diverses comme les solvants pour textiles, les décapants, les revêtements et les résines vinyliques. Des produits domestiques et de consommation, tels que les correcteurs pour machine à écrire, peuvent aussi contenir du TCE. La production de TCE a cessé au Canada en 1985, mais on continue d'en importer. Au cours de la période de 1995 à 1999, la

demande annuelle totale a atteint en moyenne 220 tonnes au Canada. La demande de TCE a diminué récemment, ce qui peut être attribuable à plusieurs facteurs, dont les suivants : utilisation d'autres solvants pour le dégraissage des métaux, baisse du nombre d'entreprises de dégraissage des pièces métalliques et récupération et recyclage accrus des solvants par les utilisateurs (CPI, 2000). Les services qui présentent des rapports à l'Inventaire national des rejets de polluants d'Environnement Canada ont indiqué qu'on a recyclé environ 17 % du TCE pendant la période de 1996 à 2000 (Environnement Canada, 2000).

On croit que la majeure partie du TCE qui sert aux activités de dégraissage est rejetée dans l'atmosphère (EPA des États-Unis, 1985a). Les effluents industriels peuvent toutefois introduire du TCE dans les eaux de surface et les eaux souterraines (PISC, 1985). La mauvaise manipulation et l'élimination inappropriée du TCE dans les décharges sont les principales causes de contamination des eaux souterraines. Dans les eaux de surface, la volatilisation est la principale voie de dégradation, tandis que la photodégradation et l'hydrolyse jouent des rôles mineurs. Dans les eaux souterraines, le TCE se dégrade lentement sous l'action des micro-organismes. La biodégradation dans les eaux souterraines d'un autre polluant organique volatil, le tétrachloroéthylène (ou perchloroéthylène, PCE) peut aussi entraîner la formation de TCE (Major et coll., 1991).

#### **4.0 Exposition**

Les Canadiens et les Canadiennes peuvent être exposés au TCE par le biais de l'eau potable, de l'air et des aliments. De plus, un sol contaminé, l'utilisation de certains produits de consommation ou le milieu de travail peuvent constituer d'autres sources d'exposition pour certains segments de la population. Comme on a détecté la présence du TCE dans le lait maternel, les enfants allaités pourraient être exposés (EPA des États-Unis, 2001b). Bien qu'on dispose d'un certain nombre de données sur l'exposition, ces données sont jugées insuffisantes pour justifier une modification de 20 % du facteur d'attribution par défaut relatif à l'eau potable.

##### **4.1 Eau**

On a souvent détecté la présence de TCE dans l'eau naturelle et l'eau potable au Canada et dans d'autres pays. À cause de sa grande volatilité, les concentrations de TCE sont normalement faibles dans les eaux de surface ( $\leq 1 \mu\text{g/L}$ ). Dans les réseaux d'eau souterraine où la volatilisation et la biodégradation sont limitées, les concentrations peuvent toutefois être plus élevées s'il y a eu contamination dans les environs et lixiviation.

Comme les méthodes d'analyse se sont perfectionnées au fil des ans depuis le premier dosage de TCE, les concentrations qui, à une époque, étaient considérées comme « non détectables » sont désormais quantifiables. Pour cette raison, il n'est pas très utile d'utiliser les données antérieures sur le TCE, puisque les valeurs « non détectables » ont changé avec le temps.

On a détecté la présence de TCE dans l'eau brute et l'eau traitée dans 10 installations d'approvisionnement en eau potable de l'Ontario en 1983, à des concentrations variant de  $\leq 0,1$  à  $0,8 \mu\text{g/L}$  (Mann Testing Laboratories Ltd, 1983). En 1979, on a constaté la présence de TCE dans plus de la moitié des échantillons d'eau potable prélevés dans 30 usines de traitement du Canada.

Les concentrations moyennes s'établissaient à 1 µg/L ou moins et la concentration maximale était de 9 µg/L (Otson et coll., 1982).

Les données de surveillance réunies dans huit provinces canadiennes pendant la période de 1985 à 1990 ont indiqué que dans 95 % des 7 902 échantillons prélevés d'approvisionnements en eau potable (eau brute, traitée ou distribuée), les concentrations de TCE n'atteignaient pas 1 µg/L. La concentration maximale était de 23,9 µg/L (échantillon d'eau souterraine). Les échantillons où l'on a détecté la présence de TCE provenaient en majeure partie (75 %) de sources d'eau souterraine (ministère de la Santé nationale et du Bien-être social, 1993). Des données plus récentes sur l'eau brute (eau de surface et eau souterraine), l'eau traitée et l'eau distribuée provenant du Nouveau-Brunswick (1994-2001), de l'Alberta (1998-2001), du Yukon (2002), de l'Ontario (1996-2001) et du Québec (1985-2001) ont indiqué que plus de 99 % des échantillons contenaient du TCE à des concentrations inférieures ou égales à 1,0 µg/L. La concentration maximale s'est établie à 81 µg/L. La plupart des échantillons contenant des concentrations détectables de TCE provenaient de sources d'eau souterraine (Alberta Department of Environmental Protection, 2002; ministère de la Santé et du Mieux-être du Nouveau-Brunswick, 2002; ministère de l'Environnement et de l'Énergie de l'Ontario, 2002; Yukon Department of Health and Social Services, 2002; ministère de l'Environnement du Québec, 2003).

Une étude réalisée en 2000 sur 68 sources communautaires d'approvisionnement en eau des Premières nations du Manitoba (eau souterraine et eau de surface) a révélé que les concentrations de TCE étaient non détectables (<0,5 µg/L) (Yuen et Zimmer, 2001).

Les eaux souterraines constituent la seule source d'eau pour 25 à 30 % de la population canadienne (Statistique Canada, 1994). En 1995, on a procédé à une analyse nationale des données sur la présence de TCE pour déterminer l'importance de la contamination des eaux souterraines par le TCE et le nombre de personnes susceptibles d'être exposées par l'eau potable contaminée. La majorité des sites se trouvaient en Ontario et au Nouveau-Brunswick. L'étude était fondée sur des sources urbaines d'approvisionnement en eau souterraine. Sur les 481 sources municipales/communautaires d'approvisionnement en eau souterraine et 215 sources d'approvisionnement privées/domestiques (eau brute), 8,3 % et 3,3 % respectivement contenaient du TCE à des concentrations maximales moyennes de 25 µg/L et 1 680 µg/L, respectivement. Cette étude portait sur une compilation de données provenant d'un éventail de sources sur différentes périodes. Par conséquent, l'interprétation des données est rendue plus difficile par la gamme des limites de détection. Dans la majorité des endroits (93 %), les concentrations étaient non détectables (<0,01-10 µg/L), 3,6 % présentaient une concentration maximale de <1 µg/L, 1,4 % une concentration maximale de 1-10 µg/L, 0,43 % une concentration maximale de 10-100 µg/L et 1,3 %\* une concentration maximale de >100 µg/L (Raven and Beck Environmental Ltd., 1995).

---

\* L'information fournie n'a pas permis de déterminer la concentration exacte de TCE dans les sept sources privées/domestiques d'approvisionnement en eau (3,3 %) contenant des résidus détectables. C'est pourquoi, pour les besoins du présent calcul, on a supposé que toutes les concentrations étaient >100 µg/L.



On a calculé que cette étude a porté sur quelque 1,67 million des 7,1 millions de Canadiens et Canadiennes qui comptaient sur les eaux souterraines pour leur usage domestique en 1995. Sur les 1,67 million de Canadiens et Canadiennes sondés, 49 % s'approvisionnaient à des sources présentant des concentrations non détectables (<0,01-10 µg/L), 48,1 % à des sources ayant une concentration maximale de 1-10 µg/L, 2,1 % à des sources présentant une concentration maximale de 10-100 µg/L, et 0,8 % à des sources ayant une concentration maximale de >100 µg/L. En dépit des problèmes associés au vaste éventail de limites de détection indiquées dans cette étude, les résultats d'analyse ont indiqué que plus de 95 % des Canadiens et Canadiennes desservis par des eaux souterraines sont exposés à des concentrations de moins de 10 µg/L dans leur eau potable. En fait, ces chiffres représentent probablement un scénario de la pire éventualité, puisque les données d'échantillonnage portaient sur l'eau brute et ne sont donc peut-être pas représentatives de l'eau reçue au robinet (Raven and Beck Environmental Ltd., 1995).

#### 4.2 Exposition par voies multiples par l'eau potable

À cause de la volatilité du TCE et de sa solubilité dans les lipides, l'exposition peut aussi survenir par voie cutanée et par inhalation, surtout pendant le bain ou la douche. Aux fins d'évaluation de l'exposition globale au TCE, la contribution relative de chaque voie d'exposition doit être réévaluée; elle est exprimée en litres équivalents par jour (Leq/jour). Par exemple, une exposition par inhalation de 1,7 Leq/jour signifie que l'exposition quotidienne au TCE par inhalation est équivalente à l'ingestion additionnelle par une personne de 1,7 L d'eau par jour.

Bogen et coll. (1988) ont étudié l'exposition au TCE par ingestion, voie cutanée et inhalation due à l'usage de l'eau du robinet à des fins domestiques. Ils ont proposé des valeurs de Leq/jour à vie de 2,2 (ingestion), 2,9 (inhalation) et 2 (voie cutanée) pour des adultes de 70 kg. La valeur de l'exposition par ingestion était fondée sur les taux de consommation selon l'âge aux États-Unis; celle de l'exposition par voie cutanée a été calculée en utilisant un coefficient générique d'absorption par voie cutanée pour les composés organiques volatils, plutôt qu'une valeur spécifique au TCE. Outre le scénario de la douche, ces auteurs ont quantifié l'exposition par l'air domestique lorsqu'ils ont calculé la valeur Leq/jour dans le cas de l'exposition par inhalation.

Weisel et Jo (1996) ont conclu que l'exposition par voie cutanée et par inhalation produisait des doses internes semblables à celles qui découlent de l'ingestion d'eau du robinet et que leur contribution totale dépassait celle de l'exposition par ingestion. Toutefois, en l'absence de données sur les doses particulières à une voie d'exposition donnée et sur la concentration de TCE dans l'air, il n'est pas facile de vérifier leurs conclusions et leur calcul des valeurs de Leq/jour pour les diverses voies d'exposition.

Lindstrom et Pleil (1996) ont décrit des méthodes simples de calcul des doses possibles reçues par ingestion, voie cutanée et inhalation. En se fondant sur une concentration de 4,4 µg/L dans l'eau, ces auteurs ont calculé que la dose ingérée était plus importante que la dose inhalée à la suite d'une douche d'une durée de 10 minutes qui, elle, produisait une exposition plus importante que la voie cutanée.

Krishnan (2003) a calculé des valeurs de Leq/jour pour des expositions d'adultes et d'enfants (6, 10 et 14 ans) par voies cutanée et respiratoire au TCE (5 µg/L) dans l'eau potable dans le cas d'une douche d'une durée de 10 minutes et d'un bain d'une durée de 30 minutes, en se fondant sur la méthodologie de Lindstrom et Pleil (1996), en utilisant des modèles pharmacocinétiques à base physiologique (PCBP) et en tenant compte de la fraction absorbée (Laparé et coll., 1995; Lindstrom et Pleil, 1996; Poet et coll., 2000). La « fraction absorbée » dans le cas des expositions par voies cutanée et respiratoire tenait compte de la dose de TCE absorbée à la suite de l'exposition, ainsi que de la partie excrétée dans les 24 heures suivant l'exposition. On a supposé que 100 % de la peau était exposée dans le cas à la fois de la douche et du bain, et l'on a utilisé un coefficient d'absorption cutanée propre au TCE (Nakai et coll., 1999). On a supposé une absorption complète (100 %) de l'eau potable ingérée dans toutes les sous-populations, hypothèse étayée par l'importance de l'extraction hépatique du TCE (Laparé et coll., 1995).

Les valeurs de Leq/jour pour les expositions par voies respiratoire et cutanée étaient plus élevées pour toutes les sous-populations dans le cas du bain de 30 minutes que dans celui de la douche de 10 minutes, compte tenu de la durée plus longue de l'exposition. La valeur la plus élevée a atteint 3,9 Leq/jour (1,5 L par ingestion, 1,7 L par inhalation, 0,7 L par voie cutanée) chez les adultes. On considère que la valeur de 3,9 Leq/jour (arrondie à 4,0 Leq/jour) est conservatrice, puisque la plupart des Canadiens ne prennent pas tous les jours un bain d'une durée de 30 minutes. Si des personnes passent plus de 10 minutes dans une douche ou sont exposées au TCE par d'autres activités domestiques, la valeur calculée de 4,0 Leq/jour (qui inclut l'exposition par voies respiratoire et cutanée à la suite d'un bain de 30 minutes) devrait être adéquate.

#### 4.3 Air

Au cours d'études menées dans les années 1980 et 1990, on a détecté la présence de TCE dans l'air extérieur et intérieur au Canada. On a calculé les concentrations de TCE dans l'air à Toronto et à Montréal pendant un an (1984-1985) et à Sarnia et Vancouver pendant un mois (automne 1983). Les concentrations moyennes se sont établies à 1,9, 0,7, 1,2 et 1,0 µg/m<sup>3</sup> pour les quatre villes respectivement et ont atteint des maximums de 8,6, 1,7, 3,6 et 3,4 µg/m<sup>3</sup> respectivement (Environnement Canada, 1986). Les concentrations moyennes de TCE dans l'air ambiant dans 11 sites urbains et un site rural au Canada (1988-1990), calculées au cours d'une autre étude, ont varié de 0,07 à 0,45 µg/m<sup>3</sup> (Vancouver et Calgary respectivement), avec une valeur moyenne globale de 0,28 µg/m<sup>3</sup>, et l'on a calculé un maximum de 19,98 µg/m<sup>3</sup> à Montréal (Dann, 1993).

Des données plus récentes provenant des États-Unis mettent en évidence des concentrations similaires à celles mesurées au Canada. En 1998, les mesures effectuées dans l'air ambiant au moyen de 115 appareils de surveillance situés dans 14 États ont indiqué que les concentrations de TCE variaient de 0,01 à 3,9 µg/m<sup>3</sup>, et s'établissaient en moyenne à 0,88 µg/m<sup>3</sup>. Dans le cas des terres rurales, suburbaines, urbaines, commerciales et industrielles, les concentrations moyennes de TCE dans l'air (1985-1998) atteignaient 0,42, 1,26, 1,61, 1,84 et 1,54 µg/m<sup>3</sup> respectivement (EPA des États-Unis, 1999a).

La concentration moyenne dans l'air de quelque 750 maisons ayant fait l'objet d'une étude dans 10 provinces canadiennes en 1991 s'établissait à  $1,4 \mu\text{g}/\text{m}^3$ , avec un maximum de  $165 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (Otson et coll., 1992). Dans deux des maisons analysées, on a signalé qu'une douche prise à l'eau de puits contenant des niveaux très élevés de TCE ( $40 \text{ mg}$  de TCE/L) faisait passer de  $<0,5$  à  $67\text{-}81 \text{ mg}/\text{m}^3$  la concentration de TCE dans l'air de la salle de bains en moins de 30 minutes (Andelman, 1985). Il convient toutefois de signaler que les concentrations de TCE dans les sources d'approvisionnement en eau du Canada n'atteignent habituellement pas  $1 \mu\text{g}/\text{L}$ . Les valeurs Leq/jour indiquées ci-dessus semblent donc raisonnables.

#### 4.4 Alimentation

L'EPA des États-Unis (2001a) a conclu que l'exposition au TCE par l'alimentation était probablement faible et qu'il n'y avait pas suffisamment de données sur l'alimentation pour établir des estimations fiables de l'exposition. On a calculé que les doses quotidiennes de TCE provenant des aliments variaient de  $0,004$  à  $0,01 \mu\text{g}/\text{kg}$  p.c. par jour et de  $0,01$  à  $0,04 \mu\text{g}/\text{kg}$  p.c. par jour respectivement chez les adultes (20 à 70 ans) et les enfants (5 à 11 ans) du Canada (ministère de la Santé nationale et du Bien-être social, 1993). Ces chiffres reposaient sur des concentrations de TCE provenant d'enquêtes alimentaires réalisées aux États-Unis du milieu jusqu'à la fin des années 80, ainsi que de données canadiennes sur la consommation d'aliments. Au cours des dernières décennies, on a restreint rigoureusement l'utilisation du TCE dans la transformation des aliments en Amérique du Nord et l'élimination du TCE est contrôlée plus soigneusement dans d'autres secteurs d'activité. Il n'y a donc pas lieu de supposer que ces valeurs aient augmenté entre-temps.

#### 5.0 Méthodes d'analyse

Il y a plusieurs façons possibles de mesurer la concentration de TCE dans l'eau potable. À cause de la volatilité du TCE, les méthodes d'analyse sont basées sur la chromatographie gazeuse par purge et piégeage ou par analyse de la phase gazeuse par photo-ionisation ou détection par spectrométrie de masse. Il est aussi possible de capturer le TCE par extraction liquide-liquide suivie d'une analyse par chromatographie gazeuse et d'une détection de la conductivité électrolytique.

L'Environmental Protection Agency (EPA) des États-Unis a approuvé quatre méthodes de mesure de la concentration de TCE dans l'eau potable. La méthode EPA 502.2, fondée sur la chromatographie en phase gazeuse capillaire par purge et piégeage et des détecteurs de photo-ionisation et de conductivité électrolytique montés en série, a une limite de détection de l'ordre de  $0,01\text{-}3,0 \mu\text{g}/\text{L}$  (EPA des États-Unis, 1999b). La méthode EPA 524.2, qui utilise la chromatographie gazeuse capillaire par purge et piégeage conjuguée à des détecteurs par spectrométrie de masse montés en série, a une limite de détection de  $0,5 \mu\text{g}/\text{L}$  (EPA des États-Unis, 1999b). Celle de la méthode EPA 503.1, fondée sur la chromatographie gazeuse capillaire par purge et piégeage conjuguée à des détecteurs de conductivité par photo-ionisation, est de  $0,01\text{-}3,0 \mu\text{g}/\text{L}$  (EPA des États-Unis, 1999b). La méthode EPA 551.1 repose sur l'extraction liquide-liquide et la chromatographie gazeuse conjuguée à des détecteurs de capture d'électrons. Cette méthode présente une limite de détection de  $0,01 \mu\text{g}/\text{L}$  (EPA des États-Unis, 1999b).

Aux fins de la détermination du TCE dans l'eau, la limite pratique d'analyse quantitative (LPAQ) jugée atteignable par la plupart des bons laboratoires est de 5 µg/L.

## **6.0 Techniques de traitement**

### **6.1 Municipales**

On a constaté que les usines municipales de filtration de l'eau qui utilisent des techniques classiques de traitement de l'eau (coagulation, sédimentation, adoucissement par précipitation, filtration et chloration) ne réussissent pas à réduire les concentrations de TCE dans l'eau potable (Robeck et Love, 1983). Le strippage à l'air et le charbon activé sont deux techniques courantes de traitement de l'eau qui, une fois conjuguées, réussissent à éliminer le TCE.

On a constaté que le strippage à l'air réussit à éliminer des eaux souterraines des composés organiques volatils comme le TCE. Le strippage à l'air réussit à extraire d'importantes quantités de TCE de l'eau, mais les taux d'élimination sont faibles (Russell et coll., 1992).

L'adsorption sur charbon activé est très répandue pour éliminer de l'eau potable les composés organiques synthétiques comme le TCE si le lit de filtrage au charbon activé est assez épais (Russell et coll., 1992).

On a démontré que la conjugaison du strippage à l'air et du charbon activé en un traitement en deux étapes améliorerait l'élimination du TCE. Dans une usine municipale de traitement de l'eau conjuguant ces procédés, le strippage à l'air constitue la première étape du traitement, qui permet d'éliminer le gros du TCE de l'eau; le charbon activé constitue la deuxième étape, qui élimine de l'eau la majeure partie des résidus de TCE. Ces méthodes permettent de réduire à moins de 1 µg/L les concentrations de TCE dans les réseaux municipaux d'approvisionnement en eau potable (EPA des États-Unis, 1985b).

### **6.2 Résidentielles**

En général, on ne recommande pas d'utiliser les dispositifs de traitement de l'eau potable pour soumettre l'eau déjà traitée par la municipalité à un traitement supplémentaire. Lorsqu'un ménage tire son eau potable d'un puits privé, ou lorsque l'eau potable est contaminée par de faibles concentrations de TCE, les dispositifs résidentiels privés de traitement de l'eau potable peuvent constituer un moyen d'éliminer le TCE de l'eau potable.

Il existe de nombreux dispositifs de traitement résidentiels produits par divers fabricants, dont le prix est abordable et qui peuvent éliminer le TCE de l'eau potable pour la rendre conforme aux recommandations ou aux règlements en vigueur. Il est possible d'installer des systèmes de filtration au robinet (point d'utilisation) ou au point d'entrée de l'eau dans la maison. On préfère les systèmes au point d'entrée pour éliminer les COV comme le TCE, parce qu'ils fournissent de l'eau traitée pour le bain et la lessive, ainsi que pour la cuisson et la consommation. Des dispositifs de traitement au point d'utilisation homologués pour la réduction des COV, y compris le TCE, sont actuellement disponibles sur le marché. On ne trouve cependant pas dans les commerces de dispositifs homologués pour le traitement au point d'entrée, mais on peut les concevoir et les construire avec des matériaux certifiés. Il faut soumettre périodiquement à des analyses de laboratoire à la fois l'eau qui pénètre dans un

dispositif de traitement et l'eau qui en sort pour s'assurer que le dispositif de traitement est efficace.

Santé Canada ne recommande pas de marque particulière 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) et de l'American National Standards Institute (ANSI). Ces normes visent à protéger 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 ou un service est conforme aux normes en vigueur. Au Canada, le Conseil canadien des normes (CCN) ([www.scc.ca](http://www.scc.ca)) a accrédité les organismes suivants, qu'il autorise ainsi à certifier les dispositifs de traitement de l'eau potable qui satisfont aux normes susmentionnées de NSF et de l'ANSI :

- CSA International ([www.csa-international.org](http://www.csa-international.org));
- NSF International ([www.nsf.org](http://www.nsf.org));
- Water Quality Association ([www.wqa.org](http://www.wqa.org));
- Underwriters Laboratories Inc. ([www.ul.com](http://www.ul.com));
- Quality Auditing Institute ([www.qai.org](http://www.qai.org));
- International Association of Plumbing & Mechanical Officials ([www.iapmo.org](http://www.iapmo.org)).

Les dispositifs de traitement destinés à éliminer le TCE de l'eau non traitée (comme celle qui provient d'un puits privé) doivent être certifiés pour l'élimination du TCE ou des COV. Dans le cas du TCE, les dispositifs de traitement sont certifiés comme étant capables de ramener les concentrations de TCE d'un niveau moyen (d'amorce) d'influent de 0,3 mg/L à un maximum de 0,005 mg/L ou moins dans l'effluent traité (NSF International, 2005). Les dispositifs de traitement certifiés comme éliminant le TCE ou les COV comportent un type de technique d'adsorption, généralement du charbon activé, ou utilisent l'osmose inverse, généralement en combinaison avec un ou plusieurs filtres d'adsorption.

## **7.0 Cinétique et métabolisme**

### **7.1 Absorption**

Le TCE est facilement absorbé à la suite d'une exposition tant par voie orale que par voie respiratoire. L'absorption par voie cutanée est aussi possible, mais l'information disponible sur cette voie d'exposition est limitée. L'absorption du TCE par toutes les voies d'exposition, bien documentée, varie considérablement entre les espèces et à l'intérieur de celles-ci.

Chez les animaux, le TCE est absorbé rapidement et abondamment au niveau du tractus gastro-intestinal pour passer dans la circulation générale. Des études de bilans de masse portant sur le TCE identifié à l'aide d'un marqueur radioactif ont indiqué que les souris et les rats métabolisaient le TCE à un taux de 38-100 % et de 15-100 % respectivement après administration par voie orale dans de l'huile de maïs. Dans le cas des deux espèces, on a obtenu les valeurs les moins élevées à la suite d'un traitement au moyen de doses importantes de plus de

1 000 mg/kg p.c., ce qui laisse penser que le taux d'absorption était plus élevé à faible dose qu'à dose élevée chez les deux espèces (Daniel, 1963; Parchman et Magee, 1982; Dekant et Henschler, 1983; Dekant et coll., 1984; Buben et O'Flaherty, 1985; Mitoma et coll., 1985; Prout et coll., 1985; Rouisse et Chakrabarti, 1986). Des milieux différents ont un effet sur le taux d'absorption, qui est près de 15 fois plus élevé à la suite d'un dosage dans l'eau qu'à la suite d'une administration dans de l'huile de maïs. Dans l'ensemble, l'absorption du TCE par le tractus gastro-intestinal est importante, et presque complète à des concentrations très faibles. Même si l'on n'a pas trouvé d'études d'exposition portant sur l'absorption de TCE par voie orale chez les êtres humains, de nombreuses études sur l'ingestion accidentelle ou intentionnelle de TCE indiquent que l'absorption du TCE par le tractus gastro-intestinal chez les êtres humains sera probablement importante (Kleinfeld et Tabershaw, 1954; DeFalque, 1961; Bruning et coll., 1998).

L'absorption de TCE dans la circulation générale par voie pulmonaire se fait rapidement chez les animaux, mais les coefficients de partage sang:gaz chez les rongeurs varient selon les espèces, les souches et le sexe (Lash et coll., 2000). Après une exposition par inhalation à du TCE identifié à l'aide d'un marqueur radioactif à raison de 10 ou 600 ppmv pendant six heures, l'absorption pulmonaire nette était 10 fois plus élevée à la concentration plus élevée qu'à la concentration plus faible chez les rats, tandis qu'elle demeurerait sensiblement la même aux deux concentrations chez les souris exposées (Stott et coll., 1982). Chez les êtres humains, le TCE est absorbé rapidement et abondamment par les poumons et dans les capillaires alvéolaires. On a calculé que le coefficient de partage sang:air du TCE est d'environ 1,5 à 2,5 fois moins élevé chez les êtres humains que chez les rongeurs (Sato et coll., 1977; Monster, 1979; Clewell et coll., 1995). Dans des conditions non stables, l'absorption du TCE par les poumons est rapide au cours des 30 à 60 premières minutes d'exposition et diminue considérablement à mesure que les concentrations de TCE dans les tissus se rapprochent de l'état stable (Fernandez et coll., 1977; Monster et coll., 1979).

On a démontré qu'il y a absorption par voie cutanée chez les souris (Tsuruta, 1978) et les cobayes (Jakobson et coll., 1982), ainsi que chez des volontaires humains (Stewart et Dodd, 1964; Sato et Nakajima, 1978). La variabilité entre individus exclut toutefois toute interprétation significative de ces données.

## **7.2 Distribution**

Une fois absorbé, le TCE franchit facilement les membranes biologiques par diffusion et le système circulatoire le distribue partout dans les tissus et les organes. Des études effectuées sur des animaux (p. ex., Fernandez et coll., 1977; Dallas et coll., 1991; Fisher et coll., 1991) et sur des sujets humains (De Baere et coll., 1997) ont révélé la présence de TCE ou de ses métabolites dans la plupart des principaux organes et tissus. Le TCE est distribué principalement dans les poumons, le foie, les reins et le système nerveux central. Le TCE peut s'accumuler dans les tissus adipeux à cause de sa solubilité dans les lipides. La libération lente de TCE contenu dans les réserves adipeuses peut donc constituer une source interne d'exposition qui allonge en fin de compte la durée moyenne de résidence et de biodisponibilité du TCE (Fernandez et coll., 1977; Dallas et coll., 1991; Fisher et coll., 1991). Des facteurs liés à l'âge peuvent jouer sur la

distribution du TCE chez les êtres humains, ce qui indique que les enfants sont plus sensibles au TCE que les adultes (Pastino et coll., 2000).

### 7.3 Métabolisme

Le métabolisme du TCE se déroule principalement dans le foie, même s'il peut aussi se produire dans d'autres tissus, notamment les reins. Il y a deux grandes voies de métabolisme du TCE : l'oxydation par le cytochrome P-450 et la conjugaison au glutathion (GSH) par la glutathion-S-transférase (GST) (OEHHA, 1999; Lash et coll., 2000). Dans le foie, les enzymes cytochrome P-450 métabolisent le TCE en intermédiaire époxyde, qui se réarrange spontanément en chloral. Le chloral est ensuite métabolisé en trichloroéthanol (TCOH), en glucuronide de trichloroéthanol (TCOG) et en acide trichloroacétique (TCA) comme principaux métabolites. Dans certaines conditions, le complexe TCE-époxyde forme du chlorure de dichloroacétyle, qui se transforme en acide dichloroacétique (DCA). Le dioxyde de carbone, le N-(hydroxyacétyle)aminoéthanol et l'acide oxalique, que l'on considère tous comme des produits de l'hydrolyse d'un intermédiaire TCE-époxyde (Goeptar et coll., 1995), sont au nombre des autres métabolites mineurs.

Dans la voie de conjugaison, les espèces électrophiles réactives produites par oxydation sont désactivées par conjugaison à l'atome de soufre nucléophile du GSH. Cette réaction peut être catalysée par diverses GST cytosoliques et microsomales ou peut se produire spontanément par addition ou élimination non enzymatiques. Les conjugués qui en découlent sont soumis à une autre réaction métabolique et produisent divers métabolites, dont les plus importants sont les acides mercapturiques, excrétés rapidement dans l'urine (Goeptar et coll., 1995).

Le métabolisme oxydatif du TCE se déroule principalement dans le foie, même s'il peut se produire jusqu'à un certain point dans divers autres tissus, comme le poumon (Lash et coll., 2000). Quatre isozymes du cytochrome P-450 (et principalement la CYP2E1) oxydent le TCE (OEHHA, 1999; Lash et coll., 2000). On soupçonne qu'un époxyde électrophile intermédiaire (2,2,3-trichlorooxirane, ou complexe TCE-oxyde) se forme pendant le métabolisme oxydatif, mais on ne sait pas si le complexe TCE-oxyde existe sous forme libre (Lash et coll., 2000). Le complexe TCE-oxyde peut être métabolisé par plusieurs voies, dont la principale est le réarrangement spontané en chloral, qui est ensuite hydraté en hydrate de chloral (CH) (OEHHA, 1999). L'hydrate de chloral est métabolisé en acide TCA, qui est le principal métabolite du TCE dans le sang, et en TCOH. Le TCA et le TCOH peuvent être de nouveau métabolisés en acide DCA et TCOG respectivement.

La conjugaison GSH, causée par la GST, a aussi lieu principalement dans le foie, même si plusieurs autres tissus (rein, tractus biliaire et intestin) jouent un rôle (Lash et coll., 2000). Les réactions de conjugaison GSH se produisent plus lentement que les réactions d'oxydation catalysées par le cytochrome P-450. La GST convertit le TCE en S-(1,2-dichlorovinyle) glutathion (DCVG), qui est excrété dans la bile et réabsorbé ensuite par la circulation entérohépatique et transformé en conjugués de la cystéine, soit S-(1,1-dichlorovinyle)-L-cystéine (1,1-DCVC) et S-(1,2-dichlorovinyle)-L-cystéine (1,2-DCVC) (Lash et coll., 2000; Clewell et coll., 2001). La 1,1-DCVC peut subir une N-acétylation et être excrétée dans l'urine ou métabolisée par une enzyme lyase en métabolites réactifs, y compris un thioacétaldéhyde, tandis

que la 1,2-DCVC peut être métabolisée par la N-acétyltransférase et excrétée dans l'urine ou convertie par la  $\beta$ -lyase en métabolites réactifs, y compris un thiocétène (Clewell et coll., 2001). Il est donc clair que l'exposition au TCE expose les tissus à un mélange complexe de métabolites (OEHHA, 1999; EPA des États-Unis, 2001a).

On croit que la circulation entérohépatique du TCOG joue un rôle très important dans le maintien des niveaux d'acide TCA, ce qui a un impact majeur sur la dosimétrie et la clairance très élevée du TCE produite à faible dose par le métabolisme de premier passage dans le foie (Stenner et coll., 1997, 1998; Barton et coll., 1999). Ce mécanisme semble contrôler le comportement à faible dose des métabolites et favoriser essentiellement les métabolites oxydants. C'est une des raisons pour lesquelles la voie du GSH ne semble pas contribuer pour beaucoup à la clairance du TCE à faibles doses. Comme les métabolites oxydants sont clairement la cause des effets sur le foie (cancérogènes et autres), cela sous-entend que la voie orale est principalement reliée aux effets sur le foie, tandis que les autres voies peuvent toucher de préférence d'autres organes (p. ex., les reins) (il en est question dans une autre section).

Il y a plusieurs différences interspécifiques au niveau du métabolisme du TCE. Par exemple, les microsomes du foie humain sont moins actifs face au TCE que ceux du rat ou de la souris (Nakajima et coll., 1993) et les êtres humains métabolisent le TCE moins efficacement que les rongeurs. De plus, une comparaison des activités de la  $\beta$ -lyase rénale dans le rein indique aussi que les rats métabolisent la DCVC en métabolites réactifs de façon plus efficace que les êtres humains (Clewell et coll., 2000). Il y a aussi des différences intraspécifiques. Chez les êtres humains, on a observé des variations individuelles au niveau de l'expression et de l'activité enzymatiques, comme des variations individuelles des activités de la CYP1A2 et de la CYP2E1, par exemple. Les hommes présentent en outre des taux plus élevés de conjugaison avec le GSH que les femmes, et les polymorphismes génétiques peuvent agir sur les taux de conjugaison du GSH chez les êtres humains (Lash et coll., 2000).

Le DCA est métabolisé principalement par l'intermédiaire de la GSH transférase ( $\zeta$ ), une famille d'enzymes cytosoliques. Les taux de métabolisme du DCA sont très élevés comparativement à ceux du TCA et du TCE, ce qui explique pourquoi il est difficile de produire *in vivo* des concentrations suffisantes pour les mesurer. Il est toutefois peu probable qu'aux concentrations que l'on connaît dans l'environnement, le TCA cause le cancer du foie chez les êtres humains, si l'on tient compte de son mode d'action comme agent de prolifération de peroxyosomes et du fait qu'il a produit des tumeurs du foie seulement chez les souris, bien que l'on ait procédé à des tests adéquats chez les rats (DeAngelo et coll., 1997). Un des aspects du TCE qui préoccupe le plus, c'est sa conversion en DCA. Les contributions relatives du DCA et du TCA aux tumeurs du foie chez les souris ont récemment fait l'objet de discussions (Chen, 2000). Dans une communication récente (Bull et coll., 2002), on suggère fortement que le DCA contribue au cancer du foie chez les souris. Il est clair que le DCA est cancérogène à la fois chez les souris et chez les rats et que son mode d'action diffère de celui du TCA. C'est pourquoi on ne peut rejeter la cancérogénicité possible du DCA pour les êtres humains. Il est toutefois évident que même s'il peut y avoir formation de DCA pendant le métabolisme du TCE, il est très peu probable que les quantités produites soient significatives en termes de niveaux d'exposition environnementale au TCE.



#### **7.4 Excrétion**

La base de données sur l'élimination du TCE est grande et la clairance du TCE est bien définie autant chez les animaux que chez les êtres humains. Même si la cinétique de l'élimination du TCE et de ses métabolites varie selon la voie d'exposition, les voies d'élimination semblent les mêmes pour l'exposition par ingestion et l'exposition par inhalation. On n'a pas trouvé de données sur l'élimination du TCE et de ses métabolites à la suite d'une exposition par voie cutanée.

Le TCE est éliminé soit tel quel dans l'air expiré, soit par transformation métabolique et excrétion subséquente, principalement dans l'urine, sous forme de TCA, de TCOH ou de TCOG (à la suite d'une oxydation métabolique) ou (après conjugaison avec le GSH) de DCVG ou de N-acétyl-dichlorovinyle-L-cystéine (DCVCNac), conjugué de la cystéine. Des études réalisées sur des volontaires humains ont démontré qu'à la suite d'une exposition au TCE, il y a d'abord production de TCOH urinaire, production plus rapide et plus importante que celle de TCA urinaire. Au fil du temps, toutefois, la production de TCA finit par dépasser celle de TCOH (Nomiyama et Nomiyama, 1971; Muller et coll., 1974; Fernandez et coll., 1975; Sato et coll., 1977; Monster et Houtkooper, 1979; Monster et coll., 1979). De faibles quantités de TCE métabolisé sont excrétées dans la bile ou sous forme de TCOH dans l'air exhalé. Le TCE peut aussi être excrété dans le lait maternel (Pellizzari et coll., 1982; Fisher et coll., 1987, 1989).

Des études comparatives ont démontré que l'élimination est plus rapide chez les souris que chez les rats (Lash et coll., 2000). La formation de TCA, métabolite plus toxique, est aussi environ 10 fois plus rapide chez les souris que chez les rats. La cinétique différentielle de l'élimination aide donc à expliquer les différences entre espèces au niveau de la toxicité et de la toxicocinétique associées au TCE, étant donné que la toxicité du TCE est reliée à la formation de ses métabolites (Parchman et Magee, 1982; Stott et coll., 1982; Dekant et coll., 1984; Buben et O'Flaherty, 1985; Mitoma et coll., 1985; Prout et coll., 1985; Rouisse et Chakrabarti, 1986). Chez les êtres humains, on a constaté une hétérogénéité interindividuelle dans le cas du métabolisme et de l'élimination du TCE (Nomiyama et Nomiyama, 1971; Fernandez et coll., 1975; Monster et coll., 1976).

### **8.0 Effets sur la santé**

#### **8.1 Effets chez les êtres humains**

Les effets sur le système nerveux central sont les principaux effets qu'on a notés à la suite d'une exposition aiguë au TCE par inhalation chez les êtres humains : les symptômes comprennent la somnolence, la fatigue, les maux de tête, la confusion et des sensations d'euphorie (ATSDR, 1997). Une exposition simultanée au TCE et à l'éthanol provoque une inhibition marquée du métabolisme du TCE, ce qui entraîne une accumulation de TCE dans le sang et aggrave la dépression du système nerveux central (Muller et coll., 1975). On a aussi noté des effets sur le foie, les reins, l'appareil gastro-intestinal et la peau (ATSDR, 1997). Les solutions concentrées de TCE, très utilisé comme anesthésique inhalé chez les êtres humains, se sont révélées très irritantes pour le tractus gastro-intestinal et ont provoqué des nausées et des vomissements (DeFalque, 1961).

On a étudié les informations tirées d'expositions à moyen et à long terme aux TCE par les voies respiratoire et cutanée (ATSDR, 1997). Ces études ont indiqué que le système nerveux central était l'organe le plus sensible à la toxicité, suivi du foie et des reins, deuxièmes par leur sensibilité à la toxicité chronique causée par l'exposition au TCE. Des rapports d'études de cas portant sur des expositions professionnelles à moyen et à long termes mentionnent des effets comme des étourdissements, des maux de tête, de la somnolence, des nausées, de la confusion, une vision floue, un engourdissement du visage et de la faiblesse. Les effets hépatiques notés comprennent l'hépatomégalie et une élévation des concentrations sériques des enzymes hépatiques. Les effets sur les reins comprennent une élévation de la N-acétyl- $\beta$ -D-glucosaminidase. On a aussi observé des effets sur l'appareil cardiovasculaire, l'immunité, la reproduction, ainsi que des effets cancérogènes (ATSDR, 1997).

La démonstration de la toxicité génétique du TCE chez les êtres humains est en grande partie non concluante. Quatre études portant sur l'échange de chromatides sœurs (ECS) dans les cultures de lymphocytes périphériques provenant de travailleurs exposés ont révélé des effets nuls ou mineurs sur les fréquence d'ECS (Gu et coll., 1981a,b; Nagaya et coll., 1989; Bandom et coll., 1990; Seiji et coll., 1990). Bien que les études réalisées par Gu et coll. (1981a,b) suggèrent que le TCE ou un métabolite aurait pu causer des aberrations chromosomiques ou des ECS chez les êtres humains soumis à une exposition chronique, on ne peut exclure l'exposition à d'autres composés, y compris des contaminants du TCE. Konietzko et coll. (1978) ont constaté une incidence plus élevée de cellules hypodiploïdes et des ruptures de chromosomes plus fréquentes chez les travailleurs exposés que chez un groupe de témoins non jumelés. Les auteurs n'ont pas considéré que cette augmentation était biologiquement significative et n'ont produit aucune évaluation statistique des données. Rasmussen et coll. (1988) ont constaté une augmentation très importante de la fréquence des aberrations structurelles et des cellules hyperdiploïdes dans des lymphocytes de cultures provenant d'agents de dégraissage au TCE. Toutefois, et malgré le fait que le groupe témoin de cette étude était constitué de médecins et n'équivalait donc pas au groupe exposé, l'étude n'a pas tenu compte des habitudes de vie différentes des deux groupes et des facteurs de confusion comme le tabagisme, ni d'une exposition simultanée possible à de nombreuses autres substances, dont éventuellement des hydrocarbures aromatiques polycycliques génotoxiques.

La plupart des études épidémiologiques n'ont trouvé aucun lien entre les effets indésirables sur la reproduction des êtres humains et l'exposition au TCE dans l'eau potable contaminée (PISC, 1985; ATSDR, 1997). Bien qu'une étude épidémiologique portant sur 2 000 travailleurs et travailleuses exposés au TCE par inhalation n'a révélé aucune augmentation des malformations chez les bébés nés après l'exposition (PISC, 1985), on a trouvé un lien entre les cas de cardiopathies congénitales chez les enfants et un approvisionnement en eau potable contaminé par le TCE et d'autres produits chimiques semblables (PISC, 1985). Des facteurs de confusion comme, notamment, l'exposition possible à beaucoup d'autres contaminants ou composés qui produisent des métabolites semblables, l'absence de caractérisation des doses d'exposition et des populations exposées, et la non-caractérisation de la nature de la « cardiopathie congénitale » qui peut ne pas équivaloir nécessairement à une anomalie cardiaque, ont eu un effet sur ces études antérieures. L'utilisation de ces dernières dans l'établissement d'un lien de cause à effet entre le TCE et les anomalies cardiaques congénitales demeure donc très

limitée. Des études épidémiologiques plus récentes portant sur des femmes exposées à des solvants de dégraissage, y compris le TCE, ont signalé des risques élevés d'anomalies cardiaques chez leur progéniture (Goldberg et coll., 1990; Ferencz et coll., 1997; Wilson et coll., 1998). On a observé un surnombre important et statistiquement significatif de certaines malformations cardiaques : malformations obstructives du côté gauche (rapport de cotes [RC] = 6,0, intervalle de confiance [IC] à 95 % = 1,7-21,3) et hypoplasie du cœur gauche (RC = 3,4, IC à 95 % = 1,6-6,9) et risque attribuable\*\* de 4,6 % (Wilson et coll., 1998). On a aussi noté des défauts du tube neural à la suite d'une exposition professionnelle ou par l'eau potable à des solvants, y compris le TCE (Holmberg et Nurminen, 1980; Holmberg et coll., 1982; Bove et coll., 1995). Dans l'ensemble, ces études épidémiologiques manquent de clarté en fonction de la coexposition de fond. Dans une étude de Wilson et coll. (1998), par exemple, les chercheurs ont interrogé les sujets sur leur exposition « à des solvants ou composés de dégraissage », mais pas spécifiquement au TCE. On reconnaît toutefois généralement que des sujets travaillant dans des bases des forces aériennes sont exposés aux carburants d'aviation, ainsi qu'à d'autres solvants tous les jours (Stewart et coll., 1991), mais qu'il est peu probable que ces personnes connaissent les composés exacts contenus dans les agents de dégraissage ou les solvants. Ce qui indique que, compte tenu des études actuellement disponibles sur les êtres humains, on ne peut incriminer spécifiquement le TCE. On peut toutefois utiliser ces études comme données probantes d'appui qui complètent les effets sur le développement et la reproduction signalés à la suite d'études sur des animaux. Dans une étude au cours de laquelle on a évalué les paramètres du sperme chez des travailleurs exposés au TCE (Chia et coll., 1996), on a constaté une différence importante au niveau de la densité des spermatozoïdes entre des sujets peu exposés et des sujets très exposés. Au cours d'une étude récente portant sur un nombre limité de sujets, on a repéré la présence de TCE et de ses métabolites dans le sperme de travailleurs exposés au TCE (Forkert et coll., 2003), ce qui indique que le TCE peut jouer un rôle dans les effets observés sur les paramètres du sperme.

On a étudié la cancérogénicité du TCE au cours de plusieurs études épidémiologiques réalisées sur des populations exposées. Ces études n'ont pas permis d'observer de façon constante un lien entre un type spécifique de cancer et l'exposition au TCE. On a comparé, au cours de plusieurs études, l'apparition de cancers chez des populations exposées à de l'eau potable contaminée par diverses concentrations de TCE, mais l'interprétation des résultats de ces études est compliquée par des problèmes de méthodologie.

Le CIRC a étudié à fond les données probantes portant sur les cancers provoqués par le TCE chez les êtres humains (1995). Trois études de cohortes ont été considérées comme pertinentes pour l'évaluation du TCE. Deux d'entre elles, réalisées en Suède et en Finlande (Axelson et coll., 1994; Anttila et coll., 1995), portaient sur des sujets qu'on a suivis à la suite d'une exposition au TCE en mesurant la concentration de TCA dans leur urine. La troisième étude, réalisée aux États-Unis (Spirtas et coll., 1991), portait sur des travailleurs exposés au TCE pendant l'entretien d'avions militaires et de missiles. Certains d'entre eux ont aussi été exposés à

---

\*\* Le risque attribuable est le risque ou la différence de taux qu'il est possible d'attribuer à l'exposition (Rothman, 1986).

d'autres solvants. Aucune des études de cohortes disponibles n'a permis d'évaluer des facteurs de confusion possibles, comme le tabagisme (CIRC, 1995). Fait encore plus important, un risque élevé de cancer du foie et du tractus biliaire a été observé, en plus d'un risque moyennement élevé de lymphome non hodgkinien dans les études de cohortes. Il a été fait mention d'un risque légèrement accru de lymphome non hodgkinien dans les régions où l'eau souterraine est contaminée par le TCE (CIRC, 1995). Le nombre de cas de cancer du rein n'était pas élevé dans les études de cohortes, bien qu'une étude portant sur des travailleurs allemands exposés au TCE ait mis en évidence cinq cas de cancer du rein, comparativement à aucun dans un groupe témoin de comparaison (CIRC, 1995).

Après une méta-analyse des quatre études professionnelles (Garabrant et coll., 1988; Spirtas et coll., 1991; Axelson et coll., 1994; Anttila et coll., 1995), on a calculé les ratios standardisés de mortalité (RSM) suivants : cancer du foie, 1,32; cancer de la prostate, 1,09; cancer du rein, 1,09; cancer de la vessie, 1,15; lymphome non hodgkinien, 1,25. Le nombre restreint de cas (sauf dans le cas du cancer de la prostate), malgré le regroupement du nombre de cas des quatre études, limite toutefois l'interprétation des résultats. À cela s'ajoutent d'autres limitations, telles qu'une définition étroite des groupes exposés, le manque de données sur les facteurs de confusion possibles comme le tabagisme, l'alimentation et l'exposition à d'autres solvants, ainsi que l'absence de mesure directe de l'exposition personnelle.

Les auteurs d'une étude rétrospective de cohortes réalisée sur 169 travailleurs d'une usine de carton en Allemagne exposés au TCE pendant au moins un an entre 1956 et 1975 affirment qu'il y a un lien de cause à effet entre le cancer et l'exposition au TCE (Henschler et coll., 1995a,b). À la fin de l'étude en 1992, 50 membres du groupe étaient morts, dont 16 d'une tumeur maligne. Dans deux cas sur 16, la mort était attribuable à un cancer du rein (RSM= 3,28, par rapport à la population locale). On a diagnostiqué un cancer du rein chez cinq travailleurs : quatre avaient un hypernéphrome et le cinquième, un cancer urothélial du bassinet du rein (ratio standardisé d'incidence [RSI] = 7,77, IC à 95 % = 2,50-18,59). Une fois la période d'observation terminée, on a diagnostiqué deux tumeurs supplémentaires du rein (une tumeur rénale et une tumeur urothéliale) chez les membres du groupe d'étude. À la fin de l'étude, 52 membres du groupe témoin, qui était constitué de 190 travailleurs non exposés provenant de la même usine, étaient morts - 16 de tumeurs malignes, mais aucun du cancer du rein. On n'a diagnostiqué aucun cas de cancer du rein chez les membres du groupe témoin. Pour les sept cas de cancer du rein, la durée moyenne de l'exposition s'établissait à 15,2 ans (plage de 3 à 19,4 ans).

La famille multigénique de la GST encode des enzymes multifonctionnelles qui catalysent plusieurs réactions entre la GST et des composés électrophiles et hydrophobes (Raunio et coll., 1995). On sait qu'il y a un lien reconnu entre certains gènes défectueux de la GST et un risque accru de différents types de cancer. Une étude cas-témoin récente (Bruning et coll., 1997b) a porté sur le rôle des polymorphismes de la GST sur l'incidence de l'hypernéphrome dans deux groupes professionnels exposés à de fortes concentrations de TCE. Les données indiquent un risque plus élevé d'apparition d'hypernéphromes si les personnes exposées au TCE sont porteuses du gène GSTT1 ou GSTM1. Les auteurs ont conclu que ce polymorphisme génétique pouvait être un signe de prédisposition à l'hypernéphrome causé par le TCE. Ces résultats vont dans le sens de l'opinion selon laquelle le mode d'action du cancer du rein provoqué par le TCE fait intervenir des métabolites dérivés de la voie tributaire du GSH, du moins chez les êtres

humains. L'étude réalisée par Henschler et coll. (1995a), qui réaffirme la pertinence des incidences accrues de tumeurs du rein dans une cohorte de travailleurs du carton exposés au TCE, appuie ces résultats.

McLaughlin et Blot (1997) ont procédé à une analyse critique des études épidémiologiques du TCE et du perchloroéthylène (PCE) qui traitent du risque de cancer du rein. Selon eux, il y a peu d'indications d'un risque accru de cancer du rein attribuable à une exposition au TCE ou au PCE. Les rares études où il est question d'élévation du risque comportent d'importantes lacunes méthodologiques. Même s'il est à peu près impossible d'exclure de façon concluante, en se fondant sur des données épidémiologiques, une faible augmentation du risque de cancer du rein, il est clair que la totalité des données épidémiologiques n'appuient pas l'existence d'un lien de cause à effet avec le TCE ou le PCE (McLaughlin et Blot, 1997). Bien que McLaughlin et Blot (1997) aient critiqué l'étude de Henschler et coll. (1995a), il est impossible de ne pas prendre en compte les constatations de ces derniers (Henschler et coll., 1995ba), compte tenu particulièrement de la réponse des auteurs à la critique publiée (Henschler et coll., 1995b).

Wartenberg et coll. (2000) ont étudié plus de 80 communications et lettres publiées sur l'épidémiologie du cancer chez les personnes exposées au TCE. Ils y ont relevé des preuves d'une incidence excédentaire de cancer chez les cohortes professionnelles où l'exposition est évaluée plus rigoureusement, dans le cas du cancer du rein (risque relatif [RR] = 1,7, IC à 95 % = 1,1-2,7), du cancer du foie (RR = 1,9, IC à 95 % = 1,0-3,4) et du lymphome non hodgkinien (RR = 1,5, IC à 95 % = 0,9-2,3), ainsi que dans le cas du cancer du col de l'utérus, de la maladie de Hodgkin et du myélome multiple. Comme il y a toutefois peu d'études qui isolent l'exposition au TCE, l'exposition à d'autres solvants et facteurs de risque constitue probablement un facteur de confusion au niveau des résultats. On a réaffirmé plus récemment l'existence d'un lien positif entre le cancer du rein et une exposition professionnelle prolongée à de fortes concentrations de TCE (Bruning *et coll.*, 2003) dans une étude cas-témoin réalisée en Allemagne qui a porté sur 134 patients atteints de cancer du rein et 410 témoins, groupe constitué de travailleurs de secteurs d'activité entraînant et n'entraînant pas une exposition au TCE. Lorsqu'on a corrigé les résultats en fonction de l'âge, du sexe et du tabagisme, on a calculé un risque excédentaire significatif dans le cas des emplois occupés depuis le plus longtemps dans les industries entraînant une exposition au TCE (RC = 1,80, IC à 95 % = 1,01-13,32). On a constaté que toute exposition à des agents dégraissants constituait un facteur de risque de cancer du rein (RC = 5,57, IC à 95 % = 2,33-13,32), tandis qu'on a établi un lien entre les symptômes narcotiques autodéclarés, signe d'expositions de pointe, et un risque excédentaire de cancer du rein (RC = 3,71, IC à 95 % = 1,80-7,54). Les niveaux d'exposition professionnelle mesurés au cours de l'étude étaient toutefois très élevés et il est peu probable que l'exposition environnementale les atteigne. L'exposition prolongée à des concentrations élevées a probablement un effet sur le métabolisme du TCE et la production nette de métabolites actifs, cause sous-jacente de l'apparition de cancer du rein chez les travailleurs de l'industrie exposés dans le contexte de leurs activités professionnelles.

L'information moléculaire sur le gène suppresseur de la tumeur de von Hippel Landau (VHL) constitue une nouvelle caractéristique récente de la base de données sur le cancer dans le cas du TCE. On a établi un lien entre des mutations du gène suppresseur de la tumeur de VHL et

le risque accru d'hypernéphrome. Des études récentes démontrent qu'il est possible d'établir un lien entre l'exposition au TCE et les mutations du gène suppresseur de la tumeur de VHL chez les patients atteints d'hypernéphrome (Bruning et coll., 1997a; Brauch et coll., 1999). Bruning et coll. (1997a) ont étudié la mutation du gène suppresseur de la tumeur de VHL par polymorphisme de conformation de l'ADN à simple brin (PCAS) chez 23 patients atteints d'hypernéphrome dont l'exposition professionnelle à de fortes concentrations de TCE était documentée. On a constaté des mutations du gène suppresseur de la tumeur de VHL chez tous les patients (100 %) atteints d'hypernéphrome à la suite d'une exposition au TCE, ce qui représente un taux plus élevé que la fréquence naturelle (33-55 %) chez les patients non exposés atteints d'hypernéphrome. Au cours d'une étude de suivi pendant laquelle ils ont déterminé des mutations du gène suppresseur de la tumeur de VHL par PCAS et séquençage direct des mutations dans les tissus rénaux de 44 patients atteints d'hypernéphrome à la suite d'une exposition au TCE, Brauch et coll. (1999) ont constaté des mutations du gène suppresseur de la tumeur de VHL chez 75 % des patients exposés au TCE et noté que 39 % présentaient une mutation de C à T au niveau du nucléotide 454. Les transitions de C à T chez les patients témoins atteints d'hypernéphrome étaient relativement rares (6 % de l'incidence totale). Au cours de l'étude de Brauch et coll. (1999), on a détecté des mutations du gène suppresseur de la tumeur de VHL chez les patients exposés à des concentrations moyennes et élevées de TCE, mais non à de faibles concentrations, même si trois patients seulement avaient été classés comme ayant été faiblement exposés. Ces données indiquent un lien très significatif ( $p = 0,0006$ ) entre l'exposition au TCE et la multiplicité des mutations du gène suppresseur de la tumeur de VHL.

Dans l'ensemble, et bien que plusieurs études aient indiqué l'existence d'un lien positif entre une exposition aux solvants et le cancer chez les êtres humains, une étude plus poussée s'impose afin de mieux spécifier les agents précis à l'origine de ce risque et d'évaluer l'ordre de grandeur du risque en question (Wartenberg et coll., 2000).

## **8.2 Effets chez les animaux de laboratoire et *in vitro***

On a analysé de nombreuses études portant sur un vaste éventail de paramètres ultimes fondés sur des expositions répétées par voie orale au TCE (NTP, 1985, 1986, 1990; Barton et coll., 1996; Kaneko et coll., 1997). Comme le TCE est très peu soluble dans l'eau, les études qui ont utilisé l'eau comme milieu sont peu nombreuses (Tucker et coll., 1982); certaines études sur l'exposition par l'eau potable ou par gavage d'eau ont toutefois utilisé des agents émulsifiants. De nombreuses études présentent donc des facteurs de confusion attribuables à l'utilisation de l'huile de maïs comme milieu, qui modifie les caractéristiques pharmacocinétiques du TCE et a un effet sur le métabolisme des lipides et d'autres phénomènes pharmacodynamiques. La neurotoxicité, l'hépatotoxicité, la néphrotoxicité et la toxicité pulmonaire chez les animaux adultes sont au nombre des effets systémiques les mieux documentés. Les effets sur la reproduction et sur le développement ont également été étudiés de façon approfondie.

### *8.2.1 Toxicité aiguë*

On a signalé des effets neurologiques, pulmonaires, rénaux et cardiaques chez des animaux soumis à une exposition aiguë au TCE (ATSDR, 1993, 1997). Les tests comportant une exposition aiguë des rats et des souris ont démontré que le TCE avait une faible toxicité à la suite

d'une exposition par inhalation et une toxicité moyenne à la suite d'une exposition par voie orale (RTECS, 1993; ATSDR, 1997). On a calculé que dans le cas du TCE, les valeurs  $DL_{50}$  à la suite d'une exposition aiguë par voie orale d'une durée de 14 jours s'établissaient à 2 400 mg/kg p.c. chez les souris (Tucker et coll., 1982) et à 4 920 mg/kg p.c. chez les rats (Smyth et coll., 1969; PISC, 1985; ATSDR, 1993, 1997). On a calculé que la  $CL_{50}$  à la suite d'une inhalation d'une durée de quatre heures s'établissait à 12 500 ppm chez les rats (Siegel et coll., 1971) et à 8 450 ppm chez les souris (Fan, 1988). Une révision d'études portant sur l'exposition de lapins au TCE par voie cutanée indique que l'irritation cutanée fait son apparition après 24 heures à 0,5 ml et que des changements dégénératifs de la peau font leur apparition dans les 15 minutes à 1 ml chez les cobayes (Fan, 1988). L'instillation de 0,1 mL dans des yeux de lapin a provoqué une conjonctivite et une kératite, mais les sujets se sont rétablis entièrement dans les deux semaines.

### 8.2.2 Exposition de courte durée

Au cours d'une étude d'une durée de 13 semaines portant sur l'exposition par voie orale, on a administré à des rats Fischer 344/N et à des souris B6C3F1 (10 par sexe par dose) du TCE dans de l'huile de maïs par gavage, à des doses pouvant atteindre 1 000 mg/kg p.c. par jour chez les rats femelles et 2 000 mg/kg p.c. par jour chez les rats mâles, ou 6 000 mg/kg p.c. par jour chez les souris des deux sexes, pendant cinq jours par semaine (NTP, 1990). Le poids corporel a diminué chez les rats mâles à une dose de 2 000 mg/kg p.c. par jour. On a signalé une vasculite pulmonaire atteignant les petites veines chez les rats femelles à une dose de 1 000 mg/kg p.c. par jour. On a constaté une cytomégalie et une caryomégalie bénignes à moyennes des cellules épithéliales des tubules rénaux chez les rats exposés à une dose de 1 000 mg/kg p.c. par jour (femelles) ou de 2 000 mg/kg p.c. par jour (mâles). La dose sans effet nocif observé (NOAEL, de l'anglais « no observed adverse effect level ») chez les rats a été établie à 1 000 mg/kg p.c. par jour (mâles) et 500 mg/kg p.c. par jour (femelles). Chez les souris, on a constaté des diminutions de la survie chez les deux sexes et un gain de poids corporel chez les mâles à des doses de 750 mg/kg p.c. et plus par jour. On a établi un lien entre des doses de 3 000 mg/kg p.c. et plus par jour d'une part, et une nécrose centrilobulaire, une calcification multifocale du foie, ainsi qu'une cytomégalie et une caryomégalie bénignes à moyennes des cellules épithéliales des tubules rénaux d'autre part chez les deux sexes. On a calculé une NOAEL de 375 mg/kg p.c. par jour chez les souris.

On a évalué l'exposition au TCE par l'eau potable au cours d'études subchroniques (Sanders et coll., 1982; Tucker et coll., 1982). On a administré à des souris albinos exogames CD-1 et ICR (140 par sexe par dose) du TCE dans une solution à 1 % d'Emulphor dans de l'eau potable à des doses de 0, 0,1, 1,0, 2,5 ou 5,0 mg/L (équivalant à 0, 18,4, 216,7, 393 ou 660 mg/kg p.c. par jour) pendant quatre à six mois. Les femelles exposées à des doses de 5,0 mg/L et les mâles exposés à des doses de 2,5 mg/L et plus ont consommé moins d'eau que les témoins. On a constaté une baisse du gain de poids corporel chez les deux sexes et une augmentation ( $p < 0,05$ ) du poids des reins chez les mâles à une dose de 5,0 mg/L. À une dose de 5,0 mg/L, on a en outre constaté une élévation des concentrations de protéines et de cétones urinaires chez les deux sexes, des baisses des numérations leucocytaires et érythrocytaire chez les mâles, une altération des temps de coagulation chez les deux sexes et une diminution des temps de Quick chez les

femelles. À des doses de 2,5 mg/L, on a constaté une hépatomégalie et une élévation des concentrations de protéines et de cétones urinaires chez les mâles. On a constaté une inhibition de l'immunité humorale, de l'immunité à médiation cellulaire et de la colonisation de cellules souches de la moelle osseuse chez les femelles exposées à des doses de 2,5 mg/L et plus. On a fixé la plus faible dose avec effet nocif observé (LOAEL, de l'anglais « lowest observed adverse effect level ») à 2,5 mg/L en se fondant sur une baisse de la consommation d'eau, l'hépatomégalie, les élévations des concentrations de protéines et de cétones urinaires chez les mâles (indication d'effets rénaux) et les changements des paramètres immunitaires chez les femelles. À la suite de ces études, on a fixé la NOAEL à 1,0 mg/L (ce qui équivaut à 216,7 mg/kg p.c. par jour). Dans plusieurs études antérieures sur l'exposition par voie orale réalisées chez des animaux, les chercheurs n'avaient pas documenté les preuves de néphrotoxicité chez des souris ou des rats exposés au TCE (Stott et coll., 1982).

Plusieurs études ont évalué la toxicité du TCE pour les rongeurs à la suite d'une exposition de courte durée par inhalation. Au cours d'une étude d'une durée de 14 semaines portant sur l'exposition par inhalation, on a exposé des rats à 0, 49, 175 ou 330 ppmv de TCE pendant quatre heures par jour, cinq jours par semaine, pendant 14 semaines. On a exposé des sujets d'un autre groupe à 55 ppmv de TCE pendant huit heures par jour, cinq jours par semaine, pendant 14 semaines. Le poids absolu et relatif du foie des animaux exposés a augmenté de façon significative ( $p < 0,01$ ) comparativement aux témoins, même si les résultats des tests des fonctions hépatique et rénale des animaux exposés sont demeurés dans les limites normales (Kimmerle et Eben, 1973). Une étude au cours de laquelle des souris, des rats et des gerbilles (de souches non précisées) ont été exposés sans interruption par inhalation à une concentration de 150 ppmv de TCE pendant 30 jours a produit une augmentation significative ( $p < 0,05$ ) du poids du foie des sujets des trois espèces (Kjellstrand et coll., 1981). On a aussi signalé des effets rénaux attribuables à une exposition au TCE par inhalation (Kjellstrand et coll., 1981, 1983a,b). On a constaté une augmentation du poids des reins ( $p < 0,05$ ) de gerbilles mâles et femelles exposées sans interruption pendant 30 jours à des niveaux de 150 ppmv de TCE. Chez des souris NMRI exposées sans interruption à 37, 75, 150 ou 300 ppmv de TCE pendant 30 jours, le poids des reins a augmenté de façon significative ( $p < 0,05$ ) à une concentration de 75 ppmv chez les mâles et de plus de 150 ppmv chez les femelles. Il n'y a pas eu d'effets rénaux évidents chez les autres souches de souris (Kjellstrand et coll., 1983a).

### 8.2.3 Exposition de longue durée et cancérogénicité

On a établi un lien entre l'administration, à des rats et des souris, de fortes doses de TCE par gavage pendant des périodes prolongées et une néphropathie et des changements dégénératifs caractéristiques de l'épithélium des tubules rénaux (NCI, 1976), mais on a signalé une néphrose toxique, caractérisée par la cytomégalie de l'épithélium des tubules rénaux, au cours d'études de dosage du cancer réalisées chez des souris et des rats (NTP, 1983, 1988, 1990). On a étudié la toxicité du TCE chez des rats F344 et des souris B6C3F1 (50 par sexe par dose) auxquels on a administré des doses de TCE de 0, 500 ou 1 000 mg/kg p.c. par jour (rats) et de 0 ou 1 000 mg/kg p.c. par jour (souris) dans de l'huile de maïs, cinq jours par semaine pendant 103 semaines. La survie a diminué chez les rats et les souris mâles, mais non chez les femelles (NTP, 1983). Une néphrose toxique, décrite comme une cytomégalie de l'épithélium des tubules rénaux, a fait son



apparition à une dose de 500 mg/kg p.c. par jour et plus chez les rats et de 1 000 mg/kg p.c. par jour chez les souris. On a établi des LOAEL de 500 mg/kg p.c. par jour chez les rats et de 1 000 mg/kg p.c. par jour chez les souris dans le cas des effets de longue durée. On n'a pas déterminé de NOAEL (NTP, 1990).

Des études portant sur la cancérogénicité du TCE administré par voie orale à des rongeurs ont démontré la présence de tumeurs hépatiques reliées au traitement chez les souris des deux sexes et de tumeurs rénales chez les rats des deux sexes (NCI, 1976; NTP, 1983, 1988, 1990). On a aussi démontré que l'exposition au TCE par voie orale augmentait le nombre de lymphomes malins chez les souris femelles (EPA des États-Unis, 2001a). On a également signalé une augmentation de l'incidence de tumeurs à cellules interstitielles du testicule chez les rats mâles. À cause des lacunes de l'étude, on n'a toutefois pas pu interpréter de façon concluante les données sur l'incidence des tumeurs à cellules interstitielles (NTP, 1988). Les études sur la cancérogénicité du TCE absorbé par inhalation ont révélé la présence de tumeurs reliées au traitement dans les poumons de souris femelles et mâles (Fukuda et coll., 1983; Maltoni et coll., 1986), les testicules de rats (Maltoni et coll., 1986), le système lymphoïde (lymphomes) de souris femelles (Henschler et coll., 1980), les reins de rats mâles et le foie de souris des deux sexes (Maltoni et coll., 1986). L'utilisation de matériau d'essai impur (TCE) que l'on a stabilisé avec d'autres composés reconnus en soi comme cancérogènes, comme l'épichlorhydrine, a toutefois constitué un facteur de confusion dans les premières études sur l'exposition par voie orale.

Au cours d'un dosage biologique de la cancérogénicité chez les rongeurs où on a administré du TCE par gavage (NTP, 1983), on a constaté une augmentation importante des cas des carcinomes hépatocellulaires ( $p < 0,05$ ) chez les souris mâles (13/49 par rapport à 8/48 chez les témoins) et d'adénomes hépatocellulaires ( $p < 0,05$ ) chez les souris femelles (8/49 comparativement à 2/48 chez les témoins) (Tableau 1). Les rats ne présentaient pas de tumeurs hépatiques reliées au traitement. Chez les rats mâles qui ont reçu 1 000 mg/kg p.c. par jour et qui ont survécu jusqu'à la fin de l'étude, on a enregistré une incidence plus élevée ( $p = 0,028$ ) d'adénocarcinomes des tubules rénaux (3/16 comparativement à 0/33 chez les témoins, Tableau 1). Ces tumeurs rénales ont été jugées biologiquement significatives compte tenu de la rareté des tumeurs du rein dans cette souche de rats.

**Tableau 1. Évaluation de la cancérogénicité chez des rongeurs auxquels on a administré du TCE par gavage<sup>a,b</sup>**

Dose (mg/kg p.c. par jour)	Souris B6C3F1 <sup>c</sup>		Rats F344/N <sup>c</sup>
	Mâles, incidence des carcinomes hépatocellulaires	Femelles, incidence des adénomes hépatocellulaires	Mâles, incidence des adénocarcinomes des tubules rénaux
0	8/48	2/48	0/49
500	n.d.	n.d.	0/49
1000	13/49	8/49	3/49

<sup>a</sup> D'après NTP (1983).

<sup>b</sup> TCE ne contenant pas d'épichlorhydrine stabilisé avec 8 ppm de diisopropylamine par gavage, 5 jours par semaine pendant 103 à 107 semaines.

<sup>c</sup> n = 50 par sexe par dose.

Au cours d'une autre étude sur la cancérogénicité (NTP, 1988) exposant quatre souches différentes de rats (ACI, August, Marshall et Osborne-Mendel) au TCE par gavage, les rats Osborne-Mendel mâles ont montré une augmentation statistiquement significative ( $p < 0,05$ ) de l'incidence des adénomes et adénocarcinomes du rein (Tableau 2). L'incidence des tumeurs à cellules interstitielles du testicule a aussi augmenté chez les rats Marshall mâles (Tableau 2). Des vérifications plus attentives de cette étude ont toutefois indiqué que la documentation de nombreux aspects de l'étude comportait des lacunes et ne pouvait permettre une interprétation appropriée des données signalées sur l'incidence des tumeurs, quoique, compte tenu de la rareté des tumeurs du rein chez les rats, les constatations de l'étude ont quand même été jugées importantes. On n'a pas signalé d'autres tumeurs reliées au traitement chez ces souches de rats.

**Tableau 2. Évaluation de la cancérogénicité chez des rongeurs auxquels on a administré du TCE par gavage<sup>a,b</sup>**

Dose (mg/kg p.c. par jour)	Incidence <sup>c</sup> des tumeurs du rein chez les rats Osborne-Mendel (mâles)	Incidence <sup>c</sup> des tumeurs à cellules interstitielles du testicule chez les rats Marshall (mâles)
0 (témoin non exposé)	0/46	16/46
0 (témoin milieu)	0/47	17/46
500	6/44	21/33
1000	2/33	32/39

<sup>a</sup> D'après NTP (1988).

<sup>b</sup> TCE ne contenant pas d'épichlorhydrine administré par gavage dans de l'huile de maïs, 5 jours par semaine pendant 103 semaines.

<sup>c</sup> n = 50 par sexe par dose, corrigé en fonction de la survie.

Au cours d'une étude plus récente sur la cancérogénicité (NTP, 1990), lorsqu'on a administré à des souris B6C3F1 et à des rats F344/N du TCE par gavage, on a constaté une augmentation importante ( $p < 0,05$ ) des incidences de carcinomes et d'adénomes hépatocellulaires combinés ( $p < 0,05$ ) chez les souris femelles (Tableau 3). On n'a pas observé de tumeurs rénales reliées à l'exposition chez les souris. Même si les auteurs de l'étude ont jugé les résultats équivoques à cause de la survie réduite chez les groupes exposés, les incidences des tumeurs rénales chez les rats étaient statistiquement significatives ( $p < 0,05$ ) lorsqu'on les a corrigées en fonction de la survie réduite et elles ont été jugées significatives sur le plan toxicologique parce que les tumeurs du rein sont rares chez les rats (Tableau 3).

**Tableau 3. Évaluation de la cancérogénicité chez des rongeurs auxquels on a administré du TCE par gavage<sup>a,b</sup>**

Dose (mg/kg p.c. par jour)	Incidence <sup>c</sup> des carcinomes et adénomes hépatocellulaires combinés chez les souris B6C3F1		Incidence <sup>c</sup> des adénomes et adénocarcinomes des tubules rénaux chez les rats mâles F344/N
	Mâle	Femelle	
0 (témoin non exposé)	14/48	6/48	0/48
0 (témoin milieu)	n.d.	n.d.	0/46
500	n.d.	n.d.	2/46
1000	39/50	22/49	3/33

<sup>a</sup> D'après NTP (1990).

<sup>b</sup> TCE ne contenant pas d'épichlorhydrine administré par gavage dans de l'huile de maïs, 5 jours par semaine pendant 103 à 107 semaines.

<sup>c</sup>  $n = 50$  par sexe par dose, corrigé en fonction de la survie.

Au cours d'une étude de longue durée portant sur la cancérogénicité reliée à l'exposition par inhalation (Maltoni et coll., 1986), corrigée en fonction de la survie, l'incidence accrue des adénocarcinomes des tubules rénaux chez les rats mâles était statistiquement significative ( $p < 0,05$ ) (EPA des États-Unis, 2001a) (Tableau 4). Les auteurs ont signalé un manque d'importance statistique mais indiqué que les constatations étaient biologiquement significatives à cause de la rareté des adénocarcinomes des tubules rénaux chez les animaux témoins et de la rareté des tumeurs du rein chez les témoins historiques (0/460) (Maltoni et coll., 1986).

**Tableau 4. Évaluation de la cancérogénicité chez des rats Sprague-Dawley auxquels on a administré du TCE par inhalation<sup>a,b</sup>**

Dose (mg/m <sup>3</sup> )	Incidence <sup>c</sup> des adénocarcinomes des tubules rénaux chez les rats mâles
0	0/120
112,5	0/118
337,5	0/116
675	4/122

<sup>a</sup> Extrait de Maltoni et coll. (1986).

<sup>b</sup> Administré 7 heures par jour, 5 jours par semaine, pendant 104 semaines.

<sup>c</sup>  $n = 120$  par sexe par dose, corrigé en fonction de la survie.

Dans l'ensemble, les études sur la cancérogénicité chez les animaux réalisées au moyen de TCE pur ont montré qu'une exposition chronique à ce composé par voie orale causait des tumeurs malignes du foie chez les souris des deux sexes et des tumeurs du rein chez les rats mâles, tandis qu'une exposition par inhalation entraînait l'apparition de lymphomes chez les souris femelles, de tumeurs malignes du foie et du poumon chez les souris des deux sexes, et de tumeurs malignes du rein chez les rats mâles.

#### 8.2.4 Mutagenicité/génotoxicité

On a procédé à tout un éventail de dosages biologiques couvrant une large plage de paramètres génétiques pour évaluer les effets génotoxiques possibles du TCE ou de ses métabolites. On a évalué les effets dommageables pour l'ADN ou les chromosomes chez des bactéries, des champignons, des levures, des végétaux, des insectes, des rongeurs et des êtres humains. Les paramètres génétiques mesurés par ces dosages biologiques comprennent la mutation directe et la mutation inverse, l'ECS, la synthèse d'ADN non programmée, la conversion de gènes, les aberrations chromosomiques, la formation de micronoyaux et la recombinaison mitotique. On a aussi examiné l'induction de la réparation de l'ADN et la formation de liaisons covalentes avec l'ADN.

Les données sur la génotoxicité du TCE sont souvent contradictoires, en partie à cause de la présence d'impuretés ou d'agents stabilisants mutagènes dans le milieu d'essai. Il se peut en fait que l'information tirée d'un grand nombre des premières études ne suffise pas pour procéder à l'évaluation complète de la génotoxicité possible du TCE, car il y a peu d'études qui ont précisé la catégorie et la pureté du TCE analysé. En outre, certains échantillons de TCE utilisés contenaient un agent stabilisant mutagène et on a utilisé dans d'autres dosages biologiques des échantillons purs sans agent stabilisant, qui ont pu se décomposer en produits chimiques mutagènes, aggravant ainsi la confusion dans l'interprétation de l'importance des constatations.

Des études de génotoxicité réalisées jusqu'au milieu des années 90 ont souvent donné des résultats contradictoires; c'est pourquoi les données probantes indiquant que le TCE ou ses métabolites sont de puissants agents mutagènes sont très limitées. Le TCE a une faible activité à la fois *in vitro* et *in vivo*, provoquant des réactions de recombinaison, y compris l'ECS, et des aneuploïdies, y compris des micronoyaux. Il semble toutefois incapable de provoquer des mutations géniques ou des aberrations chromosomiques structurelles (Crebelli et Carere, 1989; Fahrig et coll., 1995). On a aussi remarqué que le TCE provoquait une augmentation de la synthèse de l'ADN et de la mitose dans le foie de souris *in vivo* (Dees et Travis, 1993). En dépit de l'absence apparente de génotoxicité « typique », le TCE pourrait jouer un rôle dans l'expression de mutations provoquées par un agent cancérigène parce qu'il peut induire une recombinaison et une aneuploïdie (Fahrig et coll., 1995). En général, on a démontré que le TCE, le TCA et le DCA pouvaient causer des ruptures des brins d'ADN dans les cellules de foie de rongeurs *in vivo* et dans des cultures, à des concentrations élevées, sous forme soit de molécules parentes, soit de métabolites (Bull, 2000). Les résultats de certaines études semblent toutefois contredire ces constatations (Styles et coll., 1991; Chang et coll., 1992) et l'on ne sait toujours pas trop si les ruptures des brins d'ADN sont provoquées par le TCE même ou par ses métabolites.

On a réalisé de nombreuses études sur la génotoxicité des principaux métabolites du TCE. Au cours d'une étude récente, Moore et Harrington-Brock (2000) ont conclu que le TCE et ses métabolites CH, DCA et TCA devaient être présents à de très fortes doses pour être génotoxiques, et qu'il n'y avait pas suffisamment de renseignements pour tirer des conclusions dans le cas du TCOH et de ses conjugués DCVC et DCVG. L'information disponible ne permet donc pas de conclure de façon absolue que le TCE provoquera la formation de tumeurs chez les êtres humains par un mode d'action mutagène.

Dans l'ensemble, même si les données sur la génotoxicité ne sont pas entièrement concluantes, elles semblent indiquer que le TCE a un effet génotoxique faible, probablement indirect, à fortes doses. On ne peut donc écarter d'emblée la mutagénicité possible de ce composé.

#### 8.2.5 Toxicité pour la reproduction et le développement

Les effets génésiques, embryotoxiques/fœtotoxiques et tératogènes du TCE ont été étudiés chez plusieurs espèces (Smith et coll., 1989; Dawson et coll., 1990, 1993; Johnson et coll., 1998a,b). Au cours d'une étude sur la toxicité pour la reproduction de l'exposition par inhalation, on a exposé des rats Long-Evans à des doses de 1 800 ppmv de TEC pendant six heures par jour, cinq jours par semaine pendant 12 semaines avant l'accouplement; pendant six heures par jour, sept jours par semaine pendant la gestation jusqu'au jour 21 de la gestation; ou : pendant six heures par jour, cinq jours par semaine, pendant deux semaines avant l'accouplement, et pendant six heures par jour, sept jours par semaine, pendant la gestation jusqu'au jour 21 de la gestation. Une ossification incomplète du sternum, signe de retard de la maturation, a été relevée chez les animaux exposés pendant la gestation, tandis qu'on a constaté une baisse importante du gain de poids après la naissance chez les petits des sujets du groupe exposé avant l'accouplement. On n'a pas observé de toxicité maternelle, de tératogénicité ni d'autres effets sur les paramètres de la reproduction (Dorfmueller et coll., 1979).

Au cours d'une étude sur la toxicité pour la reproduction qui a porté sur deux générations, on a soumis des rats Fischer 344 mâles et femelles à une alimentation contenant du TCE en microcapsules à des doses d'environ 0,75, 150 ou 300 mg/kg p.c. par jour, en commençant sept jours avant l'accouplement et jusqu'à la naissance de la génération F<sub>2</sub>. Bien que le poids du testicule et de l'épididyme gauches ait diminué chez les sujets des générations F<sub>0</sub> et F<sub>1</sub>, on n'a pas observé de changements histopathologiques connexes. On a attribué les changements de poids à une toxicité générale plutôt qu'à une toxicité pour la reproduction (NTP, 1986). Au cours d'une étude semblable de toxicité pour la reproduction portant sur deux générations, on a constaté chez les souris CD-1 auxquelles on a administré des doses de TCE pouvant atteindre 750 mg/kg p.c. par jour une réduction de 45 % de la motilité des spermatozoïdes chez les mâles F<sub>0</sub> et de 18 % chez les mâles F<sub>1</sub>, mais il n'y a eu aucun effet relié au traitement sur l'accouplement, la fertilité ou la reproduction effective chez les animaux F<sub>0</sub> ou F<sub>1</sub> (NTP, 1985).

On a réalisé de nombreuses études sur la tératogénicité du TCE administré à la fois par voie orale et par inhalation. Des souris Swiss Webster exposées par inhalation à 300 ppm de TCE pendant sept heures par jour pendant les jours 6 à 15 de la gestation n'ont pas présenté de signes observables de toxicité maternelle ni de tératogénicité reliées à l'exposition (Leong et coll., 1975). Lorsqu'on a exposé par inhalation des souris Swiss Webster et des rats Sprague-Dawley à 1 600 mg/m<sup>3</sup> (300 ppmv) de TCE pendant sept heures par jour pendant les jours 6 à 15 de la gestation, on a observé une baisse significative ( $p < 0,05$ ) du gain de poids chez la mère et des signes d'hémorragie dans les ventricules cérébraux, mais aucun effet tératogène ni génésique (Schwetz et coll., 1975). On a par ailleurs signalé une baisse importante du poids du fœtus et une augmentation des résorptions fœtales chez les rats (souche non précisée) exposés à 100 ppmv de TCE pendant quatre heures par jour pendant les jours 8 à 21 de la gestation (Healy et coll., 1982).

Au cours d'une étude portant sur les effets d'une exposition au TCE sur le développement et la reproduction, on a exposé des rats femelles Sprague-Dawley à des doses de 0, 1,5 ou 1 100 ppm (équivalant à 0, 0,18 ou 132 mg/kg p.c. par jour) de TCE dans l'eau potable en suivant un des trois régimes suivants de dosage : pendant trois mois avant la gestation; pendant deux mois avant la gestation et 21 jours au cours de la gestation; ou pendant 21 jours durant la gestation seulement (Dawson et coll., 1993). On n'a observé aucune toxicité maternelle à aucune concentration ni à aucun régime de dose. On a observé une augmentation de l'incidence des malformations cardiaques chez les fœtus (3 % témoins, 8,2 % et 9,2 %), chez les animaux exposés aux deux doses (0,18 ou 132 mg/kg p.c. par jour), chez les mères exposées avant et pendant la gestation, et à la dose élevée seulement (132 mg/kg p.c. par jour) (10,4 % contre 3 % chez les témoins) chez les animaux exposés uniquement pendant la gestation. La LOAEL a été fixée à 0,18 mg/kg p.c. par jour, compte tenu de l'incidence accrue de malformations cardiaques chez les fœtus nés de mères exposées avant et pendant la gestation. L'étude comportait toutefois des limites, car elle a exprimé l'incidence des malformations seulement en fonction du nombre total de fœtus du groupe exposé à la dose et n'a pas essayé d'établir l'incidence des malformations cardiaques par portée. En dépit de cette lacune, l'étude appuie des constatations semblables concernant une augmentation des malformations congénitales établies à la suite d'études épidémiologiques (Goldberg et coll., 1990; Bove et coll., 1995), même s'il n'y pas de lien dose-réponse clair.

Une étude subséquente (Fisher et coll., 2001) réalisée sur des rats Sprague-Dawley qui ont reçu des doses de TCE, TCA et DCA pouvant atteindre 400 mg/kg p.c. par jour n'a pas réussi à reproduire les malformations cardiaques signalées dans l'étude de Dawson et coll. (1993). Il y avait toutefois, entre les deux études, des différences conceptuelles qui peuvent expliquer en partie la non-convergence des résultats. Premièrement, dans l'étude de Fisher et coll. (2001), on a utilisé l'huile de soja comme milieu, tandis que dans celle de Dawson et coll. (1993), les chercheurs ont utilisé l'eau. Deuxièmement, au cours de l'étude de Fisher et coll. (2001), on a administré une dose très forte de TCE (400 mg/kg p.c. par jour) dans l'huile de soja sous forme de bols au cours des jours 5 à 16 seulement de la gestation, tandis que dans l'étude de Dawson et coll. (1993), les chercheurs ont administré des doses relativement plus faibles de TCE dans l'eau potable (maximum 1 100 ppm, ou 129 mg/kg p.c. par jour) *ad libitum* soit durant toute la gestation (jours 1 à 21 de la gestation) soit avant et pendant celle-ci. La forme de l'agent d'essai et le moment de l'administration de la dose peuvent tous deux expliquer en partie les variations entre les deux études. Troisièmement, l'étude de Fisher et coll. (2001) a présenté une incidence de fond très élevée de malformations cardiaques (par portée) chez les fœtus des témoins dans le cas d'une exposition par l'huile de soja (52 %), taux beaucoup plus élevé que l'incidence de malformations cardiaques enregistrées chez les témoins parallèles dans le cas d'une exposition par l'eau potable (37 %), tandis que l'étude de Dawson et coll. (1993) a signalé une incidence beaucoup plus faible de malformations cardiaques (25 % des fœtus) chez les fœtus de témoins pour une exposition par l'eau. L'incidence de fond élevée de malformations cardiaques associées au milieu chez les témoins dans l'étude de Fisher et coll. (2001) pourrait avoir masqué les effets chez les sujets des groupes traités au TCE. Enfin, il se peut aussi que de légères différences entre les souches chez les rats Sprague-Dawley et des différences au niveau de la pureté des agents d'essai utilisés puissent expliquer la non-convergence des constatations des deux études. Curieusement, l'étude de Fisher et coll. (2001) n'a pas réussi à reproduire de malformations cardiaques chez les animaux exposés à de fortes doses de TCA ou de DCA qui, comme on l'avait démontré auparavant, avaient causé des malformations cardiaques chez des rats Sprague-Dawley (Johnson et coll., 1998a,b) et des rats Long Evans (Smith et coll., 1989, 1992; Epstein et coll., 1992).

Une récente étude sur la toxicité pour le développement réalisée par Johnson et coll. (2003) a utilisé un concept et un protocole expérimental semblables à ceux qu'on a utilisés dans l'étude de Dawson et coll. (1993), et a pu corroborer l'apparition des malformations cardiaques liées au traitement signalées dans l'étude de Dawson et coll. (1993). Au cours de cette étude (Johnson et coll., 2003), on a exposé des rates Sprague-Dawley enceintes au TCE pendant toute la gestation. On a constaté une augmentation significative du pourcentage de cœurs anormaux chez les sujets traités. Le pourcentage des portées dont les petits présentaient une anomalie cardiaque a varié de 0 à 66,7 % chez les animaux traités, comparativement à 16,4 % chez les témoins (Tableau 5). Bien que l'étude semble indiquer la présence d'une relation dose-réponse dont les effets commencent à se manifester à une faible dose de 250 µg/L (0,048 mg/kg p.c. par jour) et une NOAEL de 2,5 µg/L (0,00045 mg/kg p.c. par jour), un examen plus approfondi montre que cette relation n'est pas aussi claire qu'il le paraît à prime abord.

**Tableau 5. Incidence des cas de malformation du cœur chez les portées de rats femelles Sprague-Dawley exposées au TCE pendant toute la durée de la gestation<sup>a</sup>**

Concentration de TCE dans l'eau potable	Dose de TCE (mg/kg p.c. par jour)	% de portées de rats avec cœurs anormaux	% rats aux cœurs anormaux
0 <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>	16,4	2,2
2,5	0,00045	0	0
250	0,048	44,4	45
1 500	0,218	38,5	5
1 100 000	129	66,7	10,5

<sup>a</sup> D'après Johnson et coll. (2003).

<sup>b</sup> De l'eau distillée a été utilisée pour le groupe témoin.

Bien que les auteurs de l'étude concluent que leurs données appuient la tératogénicité cardiaque du TCE, ce qui semble tout à fait raisonnable, leur affirmation selon laquelle le seuil se situe au-dessous de 250 µg/L semble moins certaine lorsqu'on analyse de près la relation dose-réponse. Les auteurs signalent que les doses, même celle qui n'a pas d'effet, dépassent de loin celles qu'indiquent les études épidémiologiques; il faudrait toutefois plus de données à cet égard, avec éventuellement des groupes de doses plus importants et une plage plus étendue de doses. Ce résultat, qui découle d'une exposition de très courte durée (aiguë), mérite d'être étudié de près et est choisi comme paramètre critique compte tenu des données actuellement disponibles.

#### 8.2.6 Modes d'action du TCE

La similitude entre les effets cancérogènes provoqués par le composé d'origine et ses métabolites appuie la conclusion selon laquelle les métabolites du TCE causent principalement des tumeurs du foie et du rein observées au cours de dosages biologiques du TCE. C'est particulièrement vrai dans le cas des hypernéphromes, conclusion qu'appuient aussi des preuves de dépendance d'isozymes de la GST chez les êtres humains et d'adduits de l'ADN formés à partir des métabolites de DCVC génotoxiques. La mutation du gène suppresseur de la tumeur de VHL suivie de l'induction de la néoplasie peut constituer le mode d'action des hypernéphromes provoqués par le TCE chez les êtres humains (Bruning et coll., 1997a). On a en fait constaté de multiples mutations des gènes suppresseurs de la tumeur de VHL, et principalement des changements de C à T, y compris du nucléotide 454, chez les patients atteints d'un hypernéphrome qui ont été exposés pendant longtemps à de fortes concentrations de TCE (Bruning et coll., 1997b; Brauch et coll., 1999). Ces constatations appuient la conclusion selon laquelle l'exposition à de fortes concentrations de TCE présente un risque élevé de cancer du rein chez les êtres humains.

La complexité du métabolisme et de la clairance du TCE complique l'identification d'un métabolite auquel on pourrait attribuer les effets produits par le TCE. Il y a plus d'un mode d'action qui peut expliquer la cancérogénicité provoquée par le TCE et on a avancé plusieurs hypothèses à cet égard. Il est fort probable que de nombreux événements seraient significatifs



pour l'apparition de tumeurs chez les rongeurs dans les conditions de dosage biologique. On ne connaît toutefois pas avec certitude les événements qui pourraient être plus pertinents pour l'exposition humaine au TCE aux concentrations présentes dans l'environnement.

On a pensé que la cancérogenèse dans le foie de souris survenait parallèlement à la prolifération des peroxysomes (PP) dans le foie causée par des métabolites du TCE. Même si l'on a établi un lien entre la PP et la cancérogenèse, on ne connaît pas le mécanisme réel de la cancérogenèse relié à la PP (Bull, 2000). La PP est plus importante chez les souris que chez les rats (Bogen et Gold, 1997). L'opinion qui prévaut au sujet de la cancérogenèse dans le foie de souris provoquée par le TCE est que ces tumeurs apparaissent parallèlement à la PP dans le foie, causées par des métabolites du TCE (Elcombe, 1985; Elcombe et coll., 1985; Goldsworthy et Popp, 1987; Melnick et coll., 1987; DeAngelo et coll., 1989; Cattley et coll., 1998). On a toutefois remis en question le rôle de la PP comme mode d'action de la cancérogenèse dans le foie des êtres humains. Comme on n'a pas observé de PP chez les êtres humains, il est peu probable que les agents à l'origine de ces résultats chez le rongeur constituent un danger de cancer du foie pour les êtres humains.

Il est probable que la modification des voies de transmission des signaux cellulaires par le TCA et le DCA, qui provoquent des altérations de la réplication, de la sélection et de l'apoptose (mort programmée) cellulaires contribue considérablement à l'hépatocarcinogénicité du TCE et de ses métabolites (Bull, 2000). La capacité du TCA d'activer le récepteur activé de la prolifération des peroxysomes (PPAR) et la cascade de réponses qui en découlent, y compris les effets sur la transcription des gènes, constituent un exemple de transmission de signaux par les cellules. On a démontré aussi que l'exposition au DCA agit sur d'autres voies de transmission des signaux cellulaires, et les perturbations observées éclairent des hypothèses relatives au mode d'action qui ont trait à l'induction des tumeurs par le DCA.

On a évalué et jugé peu probable la possibilité que la PP joue un rôle dans la néphrotoxicité provoquée par le TCE (Lash et coll., 2000). Même si l'on a signalé que le TCE provoquait la PP dans le rein de rats et de souris, et que les souris y réagissaient davantage, on n'a pas montré qu'il provoquait le cancer du rein chez la souris. Les études indiquent en outre que les peroxysomes rénaux réagissent en général moins que les peroxysomes hépatiques aux agents de prolifération des peroxysomes (Lash et coll., 2000).

L'alpha-2u globuline est un constituant majeur des protéines urinaires particulier aux rats mâles et l'on pensait auparavant que son accumulation contribuait à l'apparition de tumeurs rénales causées par le TCE. Des renseignements plus récents indiquent que le TCE ne provoque pas d'accumulation d' $\alpha_{2u}$  globuline (Goldsworthy et coll., 1988). On a en outre déterminé que le TCE cause des dommages rénaux tant chez les rats mâles que chez les femelles (Barton et Clewell, 2000). C'est pourquoi l'accumulation d' $\alpha_{2u}$  globuline ne semble pas constituer un mode d'action de la néphrotoxicité causée par le TCE, comme on le croyait auparavant.

Au cours de dosages biologiques sur la génotoxicité de *Salmonella*, on a démontré que les deux intermédiaires de la cystéine et du GSH formés pendant le métabolisme du TCE, soit DCVC et DCVG, peuvent provoquer des mutations ponctuelles. L'intermédiaire DCVC provoque en outre l'expression de proto-oncogènes, y compris c-jun, c-fos et c-myc, dans des

tumeurs de foie de souris (Tao et coll., 2000a,b). On croit que le proto-oncogène c-myc joue un rôle dans le contrôle de la prolifération et de l'apoptose cellulaires, ce qui pointe aussi le doigt vers des mécanismes épigénétiques dans l'induction de tumeurs hépatiques chez la souris. On a aussi démontré que l'intermédiaire DCVC de la cystéine provoque des ruptures bicaténares de l'ADN et une synthèse non programmée de l'ADN dans les cellules LLC-PK<sub>1</sub> (Lash et coll., 2000). Ces données indiquent aussi que les intermédiaires DCVC et DCVG peuvent causer des dommages primaires à l'ADN dans des cellules de mammifères (OEHHA, 1999). D'autres données probantes appuient le mode d'action cytotoxique. Des dosages biologiques effectués par le National Cancer Institute et le National Toxicology Program ont montré qu'une néphrose toxique a fait son apparition chez la plupart des rats exposés de façon chronique au TCE et une cytomégalie, qui était la plus évidente chez les rats mâles, a fait son apparition chez plus de 90 % des rats (et des souris). Outre ces constatations, les tumeurs rénales ont augmenté chez les rats mâles seulement. Les conjugués du TCE, soit 1,2 DCVC et S-(2,2-dichlorovinyle)-L-cystéine (2,2-DCVC), ainsi que les acides mercapturiques correspondants – N-acétyle-S-(1,2-dichlorovinyle)-L-cystéine (1,2-DCVNa) et N-acétyle-S-(2,2-dichlorovinyle)-L-cystéine (2,2-DCVC) – sont néphrotoxiques pour les rongeurs et, peut-être aussi, pour les êtres humains. Ces composés peuvent provoquer une nécrose des tubules proximaux et d'autres lésions dans le rein de rat après une conversion en intermédiaires mutagènes réactifs causée par la  $\beta$ -lyase, conjugué de la cystéine cytosolique (Goeptar et coll., 1995).

On croit que les tumeurs rénales provoquées par le TCE peuvent découler d'une nécrose cellulaire et de l'activation de mécanismes de réparation qui entraînent la prolifération cellulaire. L'étude de ce mode d'action a aussi porté avant tout sur les intermédiaires DCVG et DCVC. Par l'intermédiaire de l'enzyme  $\beta$ -lyase ou d'autres mécanismes enzymatiques, ces métabolites entraînent la production d'espèces réactives qui peuvent être à l'origine de la néphrotoxicité (Lash et coll., 2000; Vaidya et coll., 2003). Les espèces réactives peuvent provoquer une dysfonction des mitochondries, une alkylation des protéines ou de l'ADN et un stress oxydatif. Ces effets provoquent des effets cytotoxiques supplémentaires, ainsi que des réactions de réparation et de prolifération dans un continuum qui peut déboucher sur une tumorigenèse (Lash et coll., 2000; Vaidya et coll., 2003). La formation *in vivo* de DCVG et de DCVC chez les animaux et les êtres humains indique que ce mode d'action peut être pertinent pour l'évaluation du mode d'action chez les êtres humains. Même si la cytotoxicité peut jouer un rôle important dans le cancer du rein provoqué par le TCE chez les rongeurs, on ne sait pas trop quel rôle elle joue dans le cas des cancers provoqués chez les êtres humains par une exposition à des concentrations de TCE moins élevées que celles qui sont reconnues comme clairement néphrotoxiques.

On a aussi posé en hypothèse que l'acide formique joue un rôle dans la néphrotoxicité (Green et coll., 1998). L'exposition au TCE entraîne une augmentation de l'excrétion d'acide formique qui peut avoir un lien avec la carence en folate. On a signalé une néphrotoxicité chez les êtres humains et les lapins exposés à l'acide formique. Il n'y a toutefois pas de données qui indiquent que l'acide formique provoque des tumeurs rénales (Bogen et Gold, 1997).

On croit que l'accumulation de CH, métabolite du TCE, est à l'origine de la cancérogénicité pulmonaire causée par le TCE, car l'exposition au CH provoque des lésions pulmonaires identiques aux tumeurs causées par le TCE (Green et coll., 1997; Green, 2000). On croit que l'accumulation de CH dans les cellules de Clara du poumon entraîne l'apparition de tumeurs pulmonaires en causant des dommages cellulaires et en provoquant une réplication cellulaire compensatoire qui entraîne à son tour la formation de tumeurs (Green et coll., 1997; Green, 2000). On croit que le mécanisme par lequel le CH provoque la formation de tumeurs chez les animaux n'est peut-être pas pertinent pour les humains, car l'enzyme CYP2E1 est peu active dans les poumons humains (Green et coll., 1997; Green, 2000). On a provoqué l'apparition de tumeurs pulmonaires chez des souris femelles exposées au TCE (Odum et coll., 1992). On a constaté la présence d'une lésion particulière, caractérisée par la vacuolisation des cellules de Clara, chez les souris seulement; des souris exposées au chloral à une concentration de 100 ppm dans l'air présentaient des lésions semblables. On a constaté des effets légers seulement à la suite d'une inhalation de TCOH et l'administration de TCA par voie intrapéritonéale n'a produit aucun effet. Ces résultats suggèrent que la toxicité pulmonaire aiguë du TCE peut être attribuable à l'accumulation de chloral dans les cellules de Clara chez les souris. Comme le chloral est aussi génotoxique, la toxicité observée à la suite d'expositions intermittentes est susceptible d'exacerber tout effet génotoxique par une prolifération cellulaire compensatoire chez les rongeurs.

En conclusion, le mode d'action tumorigène du TCE peut être attribué à des phénomènes non génotoxiques reliés à la cytotoxicité; à la prolifération des peroxyosomes et à une altération de la transmission des signaux des cellules; à des phénomènes génotoxiques comme la production de métabolites génotoxiques tels que le chloral et le DCVC; ou à la production d'espèces réagissant à l'oxygène reliée à l'induction des peroxyosomes dans le foie. On ne peut écarter le rôle possible de plusieurs métabolites mutagènes ou cancérogènes du TCE, compte tenu particulièrement des données probantes à l'appui que constituent les adduits de l'ADN humain formés à partir de métabolites génotoxiques de l'intermédiaire DCVC et des données portant sur la mutation des gènes suppresseurs de la tumeur de VHL chez les patients atteints d'un cancer du rein et ayant été exposés au TCE (Bruning et coll., 1997a).

L'information sur le mode d'action des effets non cancérogènes du TCE est plus limitée et les hypothèses reposent en grande partie sur des observations d'activités communes avec d'autres agents. Les principaux effets sur le système endocrinien associés à une exposition au TCE comprennent l'apparition de tumeurs du testicule (cellules de Leydig) chez les rats (Maltoni et coll., 1988; NTP, 1988). On a constaté que le TCE et ses métabolites TCA et TCOH se dissocient dans les organes reproducteurs mâles des rats à la suite d'une exposition par inhalation (Zenick et coll., 1984). On a identifié les mêmes composés dans le liquide séminal d'êtres humains exposés au TCE au travail (Forkert et coll., 2003).

En général, les agents qui ont un effet sur les concentrations d'hormones stéroïdiennes comme la testostérone, l'estradiol et l'hormone lutéinisante provoqueront aussi des tumeurs à cellules de Leydig chez le rat (Cook et coll., 1999). On a aussi démontré que les produits chimiques qui provoquent la prolifération des peroxyosomes induisent des tumeurs à cellules de

Leydig en modulant l'expression du facteur de croissance par l'estradiol (Cook et coll., 1999). Les produits chimiques qui provoquent la prolifération des peroxyosomes induisent l'activité de l'aromatase hépatique, qui peut augmenter les concentrations d'estradiol dans le sérum et le testicule. L'augmentation des concentrations d'estradiol dans le liquide interstitiel peut moduler des facteurs de croissance, y compris le facteur de croissance transformant- $\alpha$  (TGF $\alpha$ ), et stimuler la prolifération des cellules de Leydig (Cook et coll., 1999). Étant donné que chez les rats comme chez les êtres humains, les hormones stéroïdes sont régies par l'axe hypothalamique-pituitaire-testiculaire, les agents qui provoquent chez les rats des tumeurs à cellules de Leydig en perturbant cet axe présentent peut-être un risque pour les êtres humains (Cook et coll., 1999). L'apparition de tumeurs à cellules de Leydig chez les rats exposés au TCE peut donc signaler un trouble du système endocrinien et être un indicateur de troubles endocriniens possibles chez les êtres humains. Des recherches plus poussées s'imposent sur les effets d'une perturbation du système endocrinien dans la population humaine exposée au TCE.

Les études portant sur les hypothèses relatives aux modes d'action dans le cas des effets sur le développement observés à la suite d'une exposition au TCE, au TCA et au DCA, ainsi que les données spécifiques à l'exposition au TCE, sont aussi rares. Les malformations oculaires (microphthalmie et anophthalmie) chez les rats et les malformations cardiaques chez les rats et les êtres humains sont au nombre des effets sur le développement qu'on a associés à l'exposition au TCE ou à ses métabolites. On a signalé des cas de microphthalmie chez des êtres humains nés d'une mère exposée à l'alcool et à l'acide rétinoïque. Comme le TCE, l'acide rétinoïque et l'éthanol agissent tous deux sur les récepteurs des peroxyosomes. Il se peut que l'activation du récepteur- $\alpha$  activé de la prolifération des peroxyosomes (PPAR $\alpha$ ) joue un rôle important dans l'apparition d'anomalies oculaires à la suite d'une exposition au TCE, même s'il n'y a actuellement pas de données qui appuient cette hypothèse (Narotsky et Kavlock, 1995; Narotsky et coll., 1995).

On évalue à l'heure actuelle le mode d'action de la tératogénicité cardiaque provoquée par le TCE pour déterminer si l'expression génique critique pour un développement normal du cœur est affectée pendant la cardiogenèse. Un traitement au TCE (équivalant à 110 ppm) a produit une inhibition dépendante de la dose de la transformation des cellules du mésenchyme (événement critique dans le développement du cœur) dans les cellules souches des valvules et des cloisons du cœur *in vitro* (Boyer et coll., 2000). Même si le débat se poursuit au sujet des données expérimentales qui établissent un lien entre des anomalies cardiaques observées au cours de dosages du développement, le TCE semble avoir un effet sur des événements importants pour le développement du cœur, événements qui correspondent à une induction d'anomalies cardiaques (Boyer et coll., 2000).

Le TCA et le DCA, métabolites du TCE, produisent tous deux des anomalies cardiaques chez les rats (Smith et coll., 1989, 1992; Epstein et coll., 1993; Johnson et coll., 1998a,b). Le DCA se concentre aussi dans les mitochondries du myocarde du rat (Kerbey et coll., 1976), franchit librement le placenta (Smith et coll., 1992) et présente une toxicité reconnue pour les tissus qui tirent leur énergie de la glycolyse (Stacpoole et coll., 1979; Katz et coll., 1981; Yount et coll., 1982; Cicmanec et coll., 1991). Des recherches plus poussées sur le TCE et ses

métabolites s'imposent pour expliquer plus complètement les modes d'action possibles dans le cas des effets observés dans des protocoles de développement normalisés.

## 9.0 Classification et évaluation

### 9.1 Évaluation du risque de cancer

Il y a maintenant plusieurs études épidémiologiques qui indiquent que le TCE est cancérigène et qui mentionnent constamment les mêmes tissus cibles et les mêmes types de tumeurs. Certaines ne sont toutefois pas suffisamment significatives sur le plan statistique ou comportent des facteurs de confusion attribuables à une exposition simultanée à d'autres substances présentes dans l'eau potable ou en contexte industriel et peuvent donc ne pas suffire pour déduire l'existence d'un lien de cause à effet entre le TCE et le cancer chez les êtres humains. Les preuves de la cancérigénité du TCE chez deux espèces de rongeurs sont néanmoins suffisantes, même si les sites et les types de tumeurs varient selon le sexe et l'espèce. La pertinence de ces constatations pour les êtres humains est étayée par la concordance des tissus cibles entre les animaux et les êtres humains dans le cas des cancers et des autres effets et la prise en considération d'informations mécanistes dans le contexte des différences métaboliques interspécifiques. On a observé une cancérigénité chez des animaux exposés au TCE à la fois par inhalation et par ingestion et les réponses ont tendance à augmenter avec la dose.

Plusieurs métabolites du TCE sont génotoxiques et certains sont reconnus comme étant cancérigènes ou probablement cancérigènes pour l'être humain. On soupçonne certains métabolites du TCE d'être cancérigènes et de faire intervenir des mécanismes non génotoxiques comme la cytotoxicité et l'altération de la transmission des signaux des cellules, deux phénomènes qui peuvent être pertinents pour les êtres humains. De plus, certains des métabolites du TCE excrétés par des animaux qui ont une tumeur ressemblent aux métabolites excrétés par des êtres humains atteints de cancers semblables (Birner et coll., 1993; Lash et coll., 2000). Une masse importante de données probantes indique que plusieurs mécanismes différents causent la cancérigénité observée du TCE chez les animaux et semblent reliés au mécanisme des effets des métabolites du TCE. Il se peut que les réponses tumorales différentes au TCE soient attribuables aux différences pharmacocinétiques entre les sexes et les espèces.

Les augmentations importantes des tumeurs du rein chez le rat (NTP, 1983, 1990), des tumeurs du poumon chez la souris (Fukuda et coll., 1983; Maltoni et coll., 1986, 1988; NTP, 1988) et des tumeurs du testicule chez le rat (Maltoni et coll., 1986, 1988; NTP, 1988) sont les principaux résultats jugés les plus pertinents dans l'évaluation du poids des données probantes sur la cancérigénité du TCE chez les êtres humains. Même si la pertinence pour les êtres humains des tumeurs du poumon observées chez la souris soulève des doutes, il est impossible de conclure que le mécanisme ayant provoqué les tumeurs n'est pas pertinent pour les êtres humains exposés au TCE. Des dosages *in vitro* et *in vivo* indiquent que le TCE semble en outre faiblement génotoxique (PISC, 1985).

Compte tenu du poids suffisant de la preuve de cancérigénité dans deux espèces d'animaux de laboratoire, il est possible de classer le TCE dans le groupe II (probablement

cancérogène pour l'être humain). Le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC, 1995), qui considère maintenant le TCE comme substance du groupe 2A, probablement cancérogène pour l'être humain, a confirmé ce classement.

L'évaluation du risque de cancer que pose le TCE était fondée sur des tumeurs du rein que l'on a observées chez des rats des deux sexes et chez des êtres humains. Les données probantes relatives aux tumeurs du rein sont raisonnables à plusieurs niveaux. Même si les tumeurs étaient peu nombreuses, les constatations étaient reproductibles. De telles tumeurs sont rares chez les rats et leur apparition chez des animaux dosés a donc été jugée biologiquement significative. On a aussi observé de telles tumeurs chez des rats Sprague-Dawley exposés au TCE par inhalation (Maltoni et coll., 1986). Il y a des similitudes entre les sites et les caractéristiques histopathologiques des tumeurs observées dans les dosages biologiques chez des patients humains et des rats (Vamvakas et coll., 1993, 1998). Les métabolites dérivés des intermédiaires probables de la bioactivation du TCE sont identiques chez les êtres humains et chez les animaux de laboratoire (Dekant et coll., 1986; Birner et coll., 1993). De faibles augmentations des tumeurs rénales chez les rats mâles à des doses provoquant des dommages rénaux ne peuvent être jugées non pertinentes pour les êtres humains; les données épidémiologiques appuient la conclusion selon laquelle le TCE peut causer le cancer du rein chez les humains. Les nouvelles données probantes qui associent l'exposition au TCE chez les êtres humains à une transformation (mutation du gène VHL) au niveau du nucléotide 454 sont des données probantes importantes propres à l'exposition au TCE qui produisent une empreinte génétique associant des tumeurs rénales à l'exposition au TCE (Bruning et coll., 1997a,b).

On a utilisé le modèle linéaire à stades multiples (LSM) (Santé Canada, 2003a) pour calculer les risques unitaires dans le cas des types de tumeurs du rein observées chez les rats. La génotoxicité possible associée à certains métabolites du TCE, et en particulier le DCVC et le DCVG, justifie l'utilisation d'un modèle linéaire (LSM), même si l'utilisation d'une méthode non linéaire pourrait se défendre vu que le TCE pourrait avoir un mode d'action mixte (mutagénicité et cytogénicité) et que le rat est plus sensible à la néphropathie. On a calculé les risques unitaires dans le cas des données portant sur les tumeurs du rein (NTP, 1988, 1990). On a appliqué un coefficient d'échelle allométrique au calcul du risque unitaire final en supposant qu'un rat pèse 0,35 kg et un être humain, 70 kg.

Les risques unitaires calculés (Santé Canada, 2003a) pour des adénomes du tubule et des adénocarcinomes du rein regroupés chez des rats (souches ACI, Augusta, Marshall et Osborne-Mendel) à la suite d'une exposition au TCE par voie orale d'une durée de 103 semaines (NTP, 1988, 1990) se sont établis à  $8,11 \times 10^{-4}$  (mg/kg p.c. par jour)<sup>-1</sup> chez les mâles et à  $5,82 \times 10^{-4}$  (mg/kg p.c. par jour)<sup>-1</sup> chez les femelles, tandis que les risques unitaires dans le cas des adénocarcinomes des tubules rénaux chez les rats à la suite d'une exposition par inhalation d'une durée de 104 semaines (Maltoni et coll., 1986) se sont établis à  $1,20 \times 10^{-4}$  (mg/m<sup>3</sup>)<sup>-1</sup> chez les mâles et à  $8,1 \times 10^{-5}$  (mg/m<sup>3</sup>)<sup>-1</sup> chez les femelles. Le risque unitaire de  $8,11 \times 10^{-4}$  (mg/kg p.c. par jour)<sup>-1</sup> pour les adénomes du tubule et les adénocarcinomes du rein combinés chez les rats mâles (étude d'une exposition par voie orale) a été choisi parmi les valeurs ci-dessus. Il correspond au risque unitaire le plus élevé et constitue donc la valeur la plus conservatrice.

En se fondant sur l'évaluation du risque de cancer et en supposant un risque de cancer « de minimis » (essentiellement négligeable) de  $10^{-6}$ , on peut calculer la concentration maximale acceptable (CMA) de TCE dans l'eau potable de la façon suivante :

$$\text{CMA} = \frac{70 \text{ kg} \times 10^{-6}}{8,11 \times 10^{-4} (\text{mg/kg p.c. par jour})^{-1} \times 4,0 \text{ Leq/jour}} \approx 0,022 \text{ mg/L (22 } \mu\text{g/L)}$$

où :

- 70 kg représente le poids moyen d'un adulte;
- $10^{-6}$  représente le niveau de minimis de risque de cancer individuel excédentaire théorique pendant toute une vie;
- $8,11 \times 10^{-4} (\text{mg/kg p.c. par jour})^{-1}$  représente le risque unitaire calculé à partir du modèle LSM\*\*\*;
- 4,0 Leq/jour représente le volume quotidien d'eau consommée par un adulte, qui tient compte de l'exposition par des voies multiples (voir la section « Exposition »).

On a calculé de la même façon des valeurs de risque unitaire en utilisant la méthode LSM pour les différents types de tumeurs pertinents (y compris les tumeurs du foie, du testicule et les lymphomes) observés au cours des études sur la cancérogénicité du TCE pour les rongeurs. On a utilisé ces valeurs de risque unitaire pour estimer des valeurs recommandées, que l'on a ensuite comparées à la valeur calculée à partir du paramètre final ci-dessous de reproduction et de développement. Dans l'ensemble, même lorsqu'on utilise le modèle LSM qui est probablement plus conservateur, les valeurs recommandées fondées sur la cancérogénicité dépassent celles que l'on a calculées comme paramètre final pour le système reproducteur et le développement.

## 9.2 Évaluation du risque d'effets autres que le cancer

Dans le cas des effets autres que le cancer, il est possible de calculer une dose journalière admissible (DJA) en tenant compte de toutes les études et en choisissant l'effet critique qui se produit à la dose la plus faible, en choisissant une dose (ou un point de départ) à laquelle l'effet critique n'est pas observé ou se produirait à une incidence relativement faible (p. ex., 10 %) et en réduisant cette dose par un facteur d'incertitude afin de tenir compte des différences entre les conditions de l'étude et celles de l'exposition environnementale des êtres humains.

Le choix de l'étude sur la toxicité pour le développement (Dawson et coll., 1993) utilisée pour évaluer le risque d'effets autres que le cancer reposait sur la pertinence du milieu utilisé (eau potable), la faible dose à laquelle des effets ont été observés (qui coïncide avec la plus faible dose avec effet nocif observé dans toutes les études animales analysées), la gravité de l'effet critique (malformations cardiaques) et la présence de preuves d'effets semblables (p. ex.,

---

\*\*\* On a converti les estimations de cancérogénicité en équivalent pour les êtres humains (en  $(\text{mg/kg p.c. par jour})^{-1}$ ) en utilisant un facteur d'échelle allométrique  $(0,35/70)^{1/4}$  pour extrapoler les données du rat à l'être humain adulte de 70 kg.

anomalies cardiaques) tirées d'études épidémiologiques (Lagakos et coll., 1986; Goldberg et coll., 1990; MDPH, 1994; Bove et coll., 1995), ainsi que l'observation de malformations semblables dans des études réalisées sur des métabolites du TCE (Smith et coll., 1989, 1992; Epstein et coll., 1992, 1993; Johnson et coll., 1998a,b). Bien qu'il soit reconnu que l'étude de Dawson et coll. (1993) ne constitue pas l'étude idéale à utiliser pour une évaluation des risques en raison de ses limitations méthodologiques intrinsèques, elle a été choisie pour le calcul de la recommandation car on l'a considérée comme la meilleure étude disponible ayant utilisé l'eau potable comme milieu d'exposition et ayant examiné le paramètre le plus sensible (à savoir, les effets sur la reproduction). De plus, les anomalies cardiaques signalées par Dawson et coll. (1993) ont été corroborées par Johnson et coll. (2003). Bien que l'étude de Johnson et coll. (2003) puisse être utilisée pour l'évaluation des risques, on a estimé que celle de Dawson et coll. (1993) était plus appropriée comme étude clé, car elle montre une relation dose-réponse plus claire. Enfin, le choix d'une étude clé ayant examiné les effets sur la reproduction a été fait sur la base de recherches en progression en matière d'effets du TCE sur le développement et par mesure de prudence (en d'autres termes, pour assurer une protection contre d'éventuels effets sur la reproduction, même si la relation de cause à effet n'a pas été entièrement établie sur le plan scientifique).

Comme on a seulement trouvé une LOAEL au cours de l'étude critique, on a utilisé la méthode de dose repère ou « Benchmark dose » (BMD) pour calculer la NOAEL. Cette méthode est acceptée depuis peu pour l'évaluation du risque d'effets autres que le cancer (Haag-Gronlund et coll., 1995; EPA des États-Unis, 1995) en raison des nombreux avantages qu'elle offre par rapport à la méthodologie NOAEL/LOAEL/facteur d'incertitude. La dose repère, par exemple, est dérivée de données tirées de la courbe dose-réponse complète pour l'effet critique plutôt que du groupe de dose unique à la NOAEL ; il est possible de la calculer à partir d'ensembles de données où l'on n'a pas déterminé la NOAEL (comme dans le cas présent), ce qui évite d'avoir à appliquer un facteur d'incertitude supplémentaire à la LOAEL (PISC, 1994; Barton et Das, 1996; Clewell et coll., 2000). On a suggéré pour la dose repère une limite de confiance plus faible comme substitut approprié de la NOAEL (Crump, 1984; Barton et Das, 1996). On définit plus précisément une dose repère à limite de confiance plus faible (BMDL) comme une estimation avec limite de confiance plus basse à 95 % dans le cas de la dose qui correspond à un niveau de risque de 1 à 10 % de plus que les niveaux de fond (Barton et Das, 1996). La définition de la dose repère comme limite de confiance plus basse explique la puissance statistique et la qualité des données (PISC, 1994).

C'est pourquoi on a utilisé la méthode BMD (Santé Canada, 2003b) pour calculer une dose à laquelle l'effet critique ne serait pas observé ou aurait une incidence relativement faible, compte tenu des données sur la tératogénicité tirées de l'étude critique de Dawson et coll. (1993). Même s'il s'agit de données sur la toxicité pour le développement, on a utilisé des techniques normalisées de dosage biologique puisqu'on ne disposait pas de données individuelles sur la mère et ses petits. Les données sur la toxicité pour le développement comportent habituellement une variation extrabinomiale attribuable à « l'effet de portée », c'est-à-dire que les petits de la même mère se ressemblent plus qu'ils ressemblent à ceux d'autres mères. À cause du manque de



données, on n'a pu tenir compte de cette variabilité dans la présente analyse. Le principal scénario de dosage comprenait une exposition des mères à la fois avant et pendant la gestation, puisque cette exposition représente le plus fidèlement celle à laquelle on s'attendrait dans la population humaine. Plus précisément, l'incidence d'anomalies cardiaques chez les petits s'est établie à 7/238 (2,9 %), 23/257 (8,2 %) et 40/346 (9,2 %) à des doses de 0, 1,5 mg/L et 1 100 mg/L (0, 0,18 et 132 mg/kg p.c. par jour).

On a utilisé le logiciel THRESH pour calculer, à partir des données tirées de ce régime de dosage, la BMD et sa limite de confiance plus basse à 95 % correspondant à une augmentation de 1 %, 5 % et 10 % du risque supplémentaire de malformations cardiaques chez le fœtus par rapport au risque naturel (Howe, 1995). On a soumis l'ajustement du modèle à un test chi-carré de détermination du manque d'ajustement qui a produit une valeur p significative de <0,0001. Le modèle ajusté a produit des BMD inférieures BMDL<sub>01</sub>, BMDL<sub>05</sub> et BMDL<sub>10</sub> de 0,014, 0,071 et 0,146 mg/kg p.c. par jour respectivement (Santé Canada, 2003b).

On a choisi la valeur BMDL<sub>10</sub> comme valeur par défaut, comme on l'a proposé et fait ailleurs (Haag-Grondlund et coll., 1995; Barton et Das, 1996). Cette valeur demeure une estimation incertaine de la NOAEL pour les raisons suivantes : (1) les données ne précisent pas la forme de la courbe dose-réponse dans la plage des valeurs de BMDL<sub>10</sub>; (2) on a utilisé deux groupes de doses seulement pour estimer la valeur BMDL<sub>10</sub>, puisqu'on a éliminé le groupe supérieur afin de supprimer le manque d'ajustement; (3) on n'est pas certain du niveau de BMDL qui représente le mieux la NOAEL. Appliquant la même méthode d'évaluation du risque d'effets autres que le cancer dans le cas du TCE, Haag-Grondlund et coll. (1995) ont toutefois observé que toutes les doses sans effet observé (NOEL) étaient plus élevées que la dose repère correspondant à un risque supplémentaire de 1 %, et que 42 % des NOEL et 93 % des doses minimales entraînant un effet observé (LOEL) étaient plus élevées que la dose repère, ce qui correspondait à un risque supplémentaire de 10 %. C'est pourquoi on a choisi la valeur BMDL<sub>10</sub> de 0,146 mg/kg p.c. par jour, qui représente le mieux la NOAEL.

On peut calculer ainsi la DJA dans le cas du TCE :

$$DJA = \frac{0,146 \text{ mg/kg p.c. par jour}}{100} = 0,00146 \text{ mg/kg p.c. par jour (1,46 } \mu\text{g/kg p.c. par jour)}$$

où :

- 0,146 mg/kg p.c. par jour représente la valeur BMDL<sub>10</sub> calculée de la façon décrite ci-dessus;
- 100 représente le facteur d'incertitude (×10 pour tenir compte de la variation interspécifique, ×10 pour tenir compte de la variation intraspécifique).

À partir de la DJA calculée au moyen de la méthode BMD, on peut calculer la CMA de la façon suivante :

$$\text{CMA} = \frac{0,00146 \text{ mg/kg p.c. par jour} \times 70 \text{ kg} \times 0,2}{4,0 \text{ Leq/jour}} = 0,00511 \text{ mg/L} (5,11 \text{ } \mu\text{g/L})$$

où :

- 0,00146 mg/kg p.c. par jour représente la DJA calculée ci-dessus;
- 70 kg représente le poids moyen d'un adulte;
- 0,2 représente la valeur implicite du facteur d'attribution pour l'eau potable;
- 4,0 Leq/jour représente le volume quotidien d'eau consommée par un adulte, qui tient compte de l'exposition par des voies multiples (voir la section « Exposition »).

Une autre approche, plus classique, aurait été de calculer une valeur en partant des concentrations utilisées dans l'étude effectuée en 1993 par Dawson et coll. (0, 1,5 et 1 100 ppm) et en convertissant ces données en doses reflétant la consommation réelle (Tardif, 2004). En se basant sur les quantités ingérées indiquées ( $\mu\text{L}/\text{jour}$  de TCE), sur un poids corporel moyen de 306 g par rat (gain de poids moyen de 112 g pendant le traitement) et sur la densité du TCE, qui est de 1,44 g/ml, les concentrations de 0, 1,5 et 1 100 ppm correspondraient alors à des doses de 0, 1,18 et 70 mg/kg p.c. par jour, respectivement. L'utilisation d'une LOAEL de 1,18 mg/kg par jour et d'un facteur d'incertitude approprié de 1 000 donnerait une valeur de 4,13  $\mu\text{g/L}$ . L'utilisation d'une telle approche permettrait d'obtenir une valeur cohérente avec la CMA recommandée de 5  $\mu\text{g/L}$ .

## 10.0 Justification

Les paramètres finaux des risques de cancer et d'effets autres que le cancer ont été pris en compte dans le calcul de la CMA de 0,005 mg/L (5  $\mu\text{g/L}$ ) pour le TCE dans l'eau potable.

Les études effectuées sur les animaux ont permis d'établir des liens entre l'exposition au TCE et divers types de tumeurs tant chez les rats (rein et testicules) que chez les souris (poumons et foie). Les preuves de cancérogénicité provenant de l'ingestion de TCE par l'eau potable sont étayées par des études épidémiologiques qui indiquent une corrélation positive entre l'exposition au TCE et le cancer chez les humains, bien que la présence d'autres produits chimiques soit un facteur portant à confusion quand on veut confirmer l'association. Des recherches plus poussées sont toutefois nécessaires pour mieux cerner les agents spécifiques responsables de ce risque pour la santé, ainsi que pour estimer l'ampleur du risque. Le TCE a été classifié comme étant « probablement cancérogène pour les humains » puisque les preuves de cancérogénicité observées chez les animaux et lors des études épidémiologiques donnent à penser qu'il existe un lien positif entre l'exposition au TCE et le cancer.

L'analyse du risque de cancer lié au TCE est fondée sur des tumeurs du rein observées chez des rats mâles et femelles. Des tumeurs semblables ont aussi été observées dans le cadre de certaines études épidémiologiques effectuées auprès de travailleurs industriels exposés en raison de leur emploi. La méthode linéaire à stades multiples a servi à calculer les risques unitaires pour les types de tumeur du rein observés chez les rats. Une concentration maximale acceptable (CMA) de TCE dans l'eau potable de 0,022 mg/L (22  $\mu\text{g/L}$ ) peut être établie en fonction de l'évaluation du risque de cancer. Cette évaluation est fondée sur un risque de cancer « de minimis » de  $10^{-6}$ , qui est considéré comme « essentiellement négligeable ».

Le choix de l'étude sur la toxicité pour le développement utilisée pour évaluer le risque d'effets autres que le cancer reposait sur plusieurs facteurs : la pertinence du milieu utilisé (eau potable); la faible dose à laquelle on a observé les effets (qui coïncide avec la plus faible dose avec effet nocif observé dans toutes les études animales analysées); la gravité de l'effet critique (malformations cardiaques) et la présence de preuves d'effets semblables (p. ex., anomalies cardiaques) tirées d'études épidémiologiques; et l'observation de malformations semblables suite à l'exposition aux métabolites du TCE. On a utilisé la méthode BMD pour calculer la NOAEL, qui tient compte de la LOAEL observée dans l'étude clé. Une concentration maximale acceptable (CMA) pour le TCE dans l'eau potable de 0,005 mg/L (5 µg/L) peut être calculée à partir des effets observés sur le développement.

La plus faible des deux CMA calculées (0,005 mg/L) a été choisie comme valeur recommandée, car elle protège la santé humaine des effets cancérogènes et non cancérogènes. La CMA est mesurable par les méthodes d'analyse disponibles et est atteignable par les techniques de traitement tant municipales que résidentielles.

## 11.0 Bibliographie

Alberta Department of Environmental Protection (2002) Communications personnelles de K. Pongar à N. Edmonds, Santé Canada.

Amoore, J.E. et Hautala, E. (1983) Odor as an aid to chemical safety: odor thresholds compared with threshold limit values and volatilities for 214 industrial chemicals in air and water dilution. *J. Appl. Toxicol.*, 3 : 272-290.

Andelman, J.B. (1985) Inhalation exposure in the home to volatile organic contaminants of drinking water. *Sci. Total Environ.*, 47 : 443-460.

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 : 797-806.

ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry) (1989) Toxicological profile for trichloroethylene. Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA. 139 p. (ATSDR/TP-88/24).

ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry) (1993) Toxicological profile for trichloroethylene. Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA.

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

Axelsson, O., Selden, A., Andersson, K. et Hogstedt, C. (1994) Updated and expanded Swedish cohort study on trichloroethylene and cancer risk. *J. Occup. Med.*, 36 : 556-562.

Barton, H.A. et Clewell III, H.J. (2000) Evaluating non cancer effects of trichloroethylene: Dosimetry, mode of action, and risk assessment. *Environ. Health Perspect.*, 108 (Suppl. 2) : 323-334.

Barton, H.A. et Das, S. (1996) Alternatives for a risk assessment on chronic noncancer effects from oral exposure to trichloroethylene. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 24 : 269-285.

- Barton, H.A., Flemming, C.D. et Lipscomb, J.C. (1996) Evaluating human variability in chemical risk assessment: hazard identification and dose response assessment for non-cancer oral toxicity of trichloroethylene. *Toxicology*, 11 : 271-287.
- Barton, H.A., Bull, R., Schultz, I. et Andersen, M.E. (1999) Dichloroacetate (DCA) dosimetry: Interpreting DCA-induced liver cancer dose response and the potential for DCA to contribute to trichloroethylene-induced liver cancer. *Toxicol. Lett.*, 106 : 9-21.
- Birner, G., Vamvakas, S., Dekant, W. et Henschler, D. (1993) Nephrotoxicity and genotoxic N-acetyl-S-dichlorovinyl-L-cysteine is a urinary metabolite after occupational 1,1,2-trichloroethylene exposure in humans: implications for risk of trichloroethylene exposure. *Environ. Health Perspect.*, 99 : 281-284.
- Bogen, K.T. et Gold, L.S. (1997) Trichloroethylene cancer risk: simplified calculation of PBPK-based MCLs for cytotoxic end points. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 25 : 26-42.
- Bogen, K.T., Hall, L.C., Perry, L., Fish, R., McKone, T.E., Dowd, P., Patton, S.E. et Mallon, B. (1988) Health risk assessment of trichloroethylene (TCE) in California drinking water. Environmental Sciences Division, Lawrence Livermore National Laboratory, University of California, Livermore, CA.
- Bove, F.L., Fulcomer, M.C. et Klotz, J.B. (1995) Public drinking water contamination and birth outcomes. *Am. J. Epidemiol.*, 141 : 850-862.
- Boyer, A.S., Finch, W.T. et Runyan, R.B. (2000) Trichloroethylene inhibits development of embryonic heart valve precursors *in vitro*. *Toxicol. Sci.*, 53 : 109-117.
- Brandom, W.F., McGavran, L., Bistline, R.W. et Bloom, A.D. (1990) Sister chromatid exchanges and chromosome aberration frequencies in plutonium workers. *Int. J. Radiat. Biol.*, 58 : 195-207.
- Brauch, H., Weirich, G., Hornauer, M.A., Storkel, S., Wohl, T. et Bruning, T. (1999) Trichloroethylene exposure and specific somatic mutations in patients with renal cell carcinoma. *J. Natl. Cancer Inst.*, 91 : 854-861.
- Bruning, T., Weirich, G., Hornauer, M.A., Hofler, H. et Brauch, H. (1997a) Renal cell carcinomas in trichloroethylene (TRI) exposed persons are associated with somatic mutations in the Von Hippel-Lindau (VHL) tumour suppressor gene. *Arch. Toxicol.*, 71 : 332-335.
- Bruning, T., Lammert, M., Kempkes, M., Their, R., Golka, K. et Bolt, H.M. (1997b) Influence of polymorphisms of GSTM1 and GSTT1 for risk of renal cell cancer in workers with long-term high occupational exposure to trichloroethylene. *Arch. Toxicol.*, 71 : 596-599.
- Bruning, T., Vamvakas, S., Makropoulos, V. et Birner, G. (1998) Acute intoxication with trichloroethylene: clinical symptoms, toxicokinetics, metabolism, and development of biochemical parameters for renal damage. *Toxicol. Sci.*, 41 : 157-165.
- Bruning, T., Pesch, B., Weisenhutter, B., Rabstein, S., Lammert, M., Baumuller, A. et Bolt, H.M. (2003) Renal cell cancer risk and occupational exposure to trichloroethylene: Results of a consecutive case-control study Arnsberg, Germany. *Am. J. Ind. Med.*, 43(3) : 274-285.
- 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 : 105-122.

- Bull, R.J. (2000) Mode of action for liver tumor induction by trichloroethylene and its metabolites, trichloroacetate and dichloroacetate. *Environ. Health Perspect.*, 108(Suppl. 2) : 241-259.
- Bull, R.J., Orner, G.A., Cheng, R.S., Stillwell, L., Stauber, A.J., Sasser, L.B., Lingohr, M.K. et Thrall, B.D. (2002) The contribution of dichloroacetate and trichloroacetate to liver tumor induction in mice by trichloroethylene. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 182 : 55-65.
- Cattley, R.C., DeLuca, J., Elcombe, C., Fenner-Crisp, P., Lake, B.G., Marsman, D.S., Pastoor, T.A., Popp, J.A., Robinson, D.E. et Schewtz, B. (1998) Do peroxisome proliferating compounds pose a hepatocarcinogenic hazard to humans? *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 27 : 47-60.
- 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. Mut.* 20 : 277-288.
- Chen, C.W. (2000) Biologically based dose-response model for liver tumors induced by trichloroethylene. *Environ. Health Perspect.*, 108(Suppl 2) : 335-342.
- Chia, S.E., Ong, C.N., Tsakok, M.F.H. et Ho, A. (1996) Semen parameters in workers exposed to trichloroethylene. *Reprod. Toxicol.*, 10: 295-299.
- Cicmanec, J.L., Condie, L.W. et Olson, G.R. (1991) 90-day toxicity study of dichloroacetate in dogs. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 17 : 376-389.
- CIRC (Centre international de recherche sur le cancer) (1995). Trichloroethylene. Dans : Drycleaning, some chlorinated solvents, and other industrial chemicals. Centre international de recherche sur le cancer, Lyon (France). p. 75-158. (Monographies du CIRC sur l'évaluation des risques de cancer chez les humains, Vol. 63).
- Clewell, H.J., Gentry, P.R., Gearhart, J.M., Allen, B.C. et Andersen, M.E. (1995) Considering pharmacokinetic and mechanistic information in cancer risk assessments for environmental contaminants: examples with vinyl chloride and trichloroethylene. *Chemosphere*, 31 : 2561-2578.
- Clewell, H.J., Gentry, R.P., Covington, T.R. et Gearhart, J.M. (2000) Development of a physiologically based pharmacokinetic model of trichloroethylene and its metabolites for use in risk assessment. *Environ. Health Perspect.*, 108 (Suppl. 2) : 283-305.
- Clewell, H., Barton, H., Maull, E. et Andersen, M. (2001) Under what conditions is trichloroethylene likely to be a carcinogen in humans. *Hum. Ecol. Risk Assess.*, 7(4) : 687-716.
- Cook, J.C., Klinefelter, G.R., Hardisty, J.F., Sharpe, R.M. et Foster, P.M. (1999) Rodent Leydig cell tumorigenesis: a review of the physiology, pathology, mechanisms and relevance to humans. *Crit. Rev. Toxicol.*, 29 : 169-261.
- CPI (Camford Products Information Services Inc.) (2000) Trichloroethylene. CPI Product Profiles, Camford Products Information Services Inc., Toronto (Ontario).
- Crebelli, R. et Carere, A. (1989) Genetic toxicology of 1,1,2-trichloroethylene. *Mutat. Res.*, 221 : 11-37.
- Crump, K.S. (1984) A new method for determining allowable daily intakes. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 4 : 854-871.

- Dallas, C.E., Gallo, J.M., Ramanathan, R., Muralidhara, S. et Bruckner, J.V. (1991) Physiological pharmacokinetic modeling of inhaled trichloroethylene in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 110 : 303-314.
- Daniel, J.W. (1963) The metabolism of <sup>36</sup>Cl-labelled trichloroethylene and tetrachloroethylene in the rat. *Biochem. Pharmacol.*, 12 : 795-802.
- Dann, T. (1993) Unpublished data on concentrations of trichloroethylene at Canadian sites. Environnement Canada, Ottawa (Ontario) [cité dans Ministère de la Santé nationale et du Bien-être social, 1993].
- Dawson, B.V., Johnson, P.D., Goldberg, S.J. et Ulreich, J.B. (1990) Cardiac teratogenesis of trichloroethylene and dichloroethylene in a mammalian model. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 16 : 1304-1309.
- Dawson, B.V., Johnson, P.D., Goldberg, S.J. et Ulreich, J.B. (1993) Cardiac teratogenesis of halogenated hydrocarbon-contaminated drinking water. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 21 : 1466-1472.
- DeAngelo, A.B., Daniel, F.B., McMillan, L., Wernsing, P. et Savage, R.E., Jr. (1989) Species and strain sensitivity to the induction of peroxisome proliferation by chloroacetic acids. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 101 : 285-298.
- 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 : 425-445.
- De Baere, S., Meyer, E., Dirinck, I., Lambert, W., Piette, M., Van Peteghem, C. et De Leenheer, A. (1997) Tissue distribution of trichloroethylene and its metabolites in a forensic case. *Anal. Toxicol.*, 21 : 223-227.
- Dees, C. et Travis, C. (1993) The mitogenic potential of trichloroethylene in B6C3F1 mice. *Toxicol. Lett.*, 69 : 129-137.
- DeFalque, R.J. (1961) Pharmacology and toxicology of trichloroethylene. A critical review of world literature. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2 : 665-688.
- Dekant, W. et Henschler, D. (1983) New pathways of trichloroethylene metabolism. *Dev. Toxicol. Environ. Sci.*, 11 : 399-402.
- Dekant, W., Metzler, M. et Henschler, D. (1984) Novel metabolites of trichloroethylene through dechlorination reactions in rats, mice, and humans. *Biochem. Pharmacol.*, 33 : 2021-2037.
- Dekant, W., Metzler, M. et Henschler, D. (1986) Identification of S-1,2-dichlorovinyl-N-acetylcysteine as a urinary metabolite of trichloroethylene: A possible explanation of its nephrocarcinogenicity in male rats. *Biochem. Pharmacol.*, 3 : 2455-2458.
- Dorfmueller, M.A., Henne, S.P., York, R.G., Bornschein, R.L. et Hanson, J.M. (1979) Evaluation of teratogenicity and behavioral toxicity with inhalation exposure of maternal rats to trichloroethylene. *Toxicology*, 14 : 153-166.
- Elcombe, C.R. (1985) Species differences in carcinogenicity and peroxisome proliferation due to trichloroethylene: a biochemical human hazard assessment. *Arch. Toxicol., Suppl.* 8 : 6-17.
- Elcombe, C.P., Rose, M.S. et Pratt, I.S. (1985) Biochemical, histological, and ultrastructural changes in rat and mouse liver following administration of trichloroethylene: Possible relevance to species differences in hepatocarcinogenicity. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 79 : 365-376.

Environnement Canada (1986). Toxic organic data summary. Division de la mesure de la pollution, Service de la protection de l'environnement, Ottawa (Ontario).

Environnement Canada (2000). Inventaire national des rejets de polluants (<http://www.ec.gc.ca/pdb/npri/>).

EPA des États-Unis (1985a) Health assessment document for trichloroethylene. EPA des États-Unis, Washington, DC, juillet (EPA/600/8-82/006F).

EPA des États-Unis (1985b) National primary drinking water regulations, volatile synthetic organic compounds. Fed. Regist., 50(219) : 46902.

EPA des États-Unis (1995) The use of the benchmark dose approach in health risk assessment. Risk Assessment Forum, EPA des États-Unis, Washington, DC (EPA/630/R-94/007).

EPA des États-Unis (1999a) AIRDATA. Office of Air Quality Planning and Standards, EPA des États-Unis, Research Triangle Park, NC.

EPA des États-Unis (1999b) UCMR List 1 and List 2 chemical analytical methods and quality control manual. Office of Water, EPA des États-Unis, Washington, DC.

EPA des États-Unis (2001a) Trichloroethylene health risk assessment: synthesis and characterization. External review draft. Office of Research and Development, EPA des États-Unis, Washington, DC, août (EPA/600/P-01/002A).

EPA des États-Unis (2001b) Sources, emission and exposure for trichloroethylene (TCE) and related chemicals. Office of Research and Development, EPA des États-Unis, Washington, DC (EPA/600/R-00/099).

Epstein, D.L., Nolen, G., Randall, J.L., Christ, S.A., Read, E.J., Stober, J.A. et Smith, M.K. (1992) Cardiopathic effects of dichloroacetate in the fetal Long-Evans rat. *Teratology*, 46 : 225-235.

Epstein, D.L., Nolen, G., Randall, J.L., Christ, S.A., Read, E.J., Stober, J.A. et Smith, M.K. (1993) Cardiopathic effects of dichloroacetate in the Long-Evans rat fetus. *Teratology*, 47 : 529.

Fahrig, R., Madle, S. et Baumann, H. (1995) Genetic toxicology of trichloroethylene (TCE). *Mutat. Res.*, 340 : 1-36.

Fan, A.M. (1988) Trichloroethylene: water contamination and health risk assessment. *Rev. Environ. Contam. Toxicol.*, 101 : 55-92.

Ferencz, C., Loffredo, C.A. et Correa-Villasenor, A. (1997) Perspectives in pediatric cardiology. Vol. 5. Genetic and environmental risk factors of major cardiovascular malformation. The Baltimore-Washington infant study 1981-1989. Futura Publishing, New York, NY.

Fernandez, J.G., Humbert, B.E., Droz, P.O. et Caperos, J.R. (1975) Exposition au trichloroéthylène. Bilan de l'absorption, de l'excrétion et du métabolisme sur des sujets humains. *Arch. Mal. Prof. Med. Trav. Secur. Soc. (Paris)*, 36 : 397-407.

Fernandez, J.G., Droz, P.O., Humbert, B.E. et Caperos, J.R. (1977) Trichloroethylene exposure simulation of uptake, excretion, and metabolism using a mathematical model. *Br. J. Ind. Med.*, 34 : 43-55.

- Fisher, J.W., Andersen, M.E., Clewell, H.J. et Taylor, D. (1987) Kinetics of trichloroethylene in pregnant and lactating rats and rat pups. *Toxicology*, 47 : 206-207.
- Fisher, J.W., Whittaker, T.A. et Taylor, D.H. (1989) Physiologically based pharmacokinetic modeling of the pregnant rat: a multiroute exposure model for trichloroethylene and its metabolite, trichloroacetic acid. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 99 : 395-414.
- Fisher, J.W., Gargas, M.L., Allen, B.C. et Andersen, M.E. (1991) Physiologically based pharmacokinetic modeling with trichloroethylene and its metabolite, trichloroacetic acid, in the rat and mouse. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 109 : 183-195.
- Fisher, J.W., Channel, S.R., Eggers, J.S., Johnson, P.D., MacMahon, K.L., Goodyear, C.D., Sudberry, G.L., Warren, D.A., Latendresse, J.R. et Graeter, L.J. (2001) Trichloroethylene, trichloroacetic acid, and dichloroacetic acid: Do they affect fetal rat heart development? *Int. J. Toxicol.*, 20 : 257-267.
- Forkert, P.G., Lash, L., Tardif, R., Tanphaichitr, N., Vandevort, C. et Moussa, M. (2003) Identification of trichloroethylene and its metabolites in human seminal fluid of workers exposed to trichloroethylene. *Drug Metab. Dispos.*, 31(3) : 306-311.
- Fukuda, K., Takemoto, K. et Tsuruta, H. (1983) Inhalation carcinogenicity of trichloroethylene in mice and rats. *Ind. Health*, 21 : 243-254.
- Garabrant, D.H., Held, J., Langholz, B. et Bernstein, L. (1988) Mortality of aircraft manufacturing workers in southern California. *Am. J. Ind. Med.*, 13 : 686-693.
- Goeptar, A.R., Commandeur, J.N.M., van Ommen, B., van Bladeren, P.J. et Vermeulen, N.P.E. (1995) Metabolism and kinetics of trichloroethylene in relation to toxicity and carcinogenicity. Relevance of the mercapturic acid pathway. *Chem. Res. Toxicol.*, 8 : 3-21.
- Goldberg, S.J., Lebowitz, M.D., Graver, E.J. et Hicks, S. (1990) An association of human congenital cardiac malformations and drinking water contaminants. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 16 : 155-164.
- Goldsworthy, T.L. et Popp, J.A. (1987) Chlorinated hydrocarbon-induced peroxisomal enzyme activity in relation to species and organ carcinogenicity. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 86 : 225-233.
- Goldsworthy, T.L., Lyght, O., Burnett, V. et Popp, J.A. (1988) Potential role of  $\alpha_2$ -globulin, protein droplet accumulation, and cell replication in the renal carcinogenicity of rats exposed to trichloroethylene, perchloroethylene, and pentachloroethane. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 96 : 367-379.
- Green, T. (2000) Pulmonary toxicity and carcinogenicity of trichloroethylene: species differences and modes of action. *Environ. Health Perspect.*, 108(Suppl. 2) : 261-264.
- Green, T., Mainwaring, G.W. et Foster, J.R. (1997) Trichloroethylene-induced mouse lung tumors: Studies of the mode of action and comparisons between species. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 37 : 125-130.
- Green, T., Dow, J., Foster, J.R. et Hext, P.M. (1998) Formic acid excretion in rats exposed to trichloroethylene: a possible explanation for renal toxicity in long-term studies. *Toxicology*, 127 : 39-47.
- Gu, Z.W., Sele, B., Chmara, D., Jalbert, P., Vincent, M., Vincent, F., Marka, P. et Faure, J. (1981a) Effets du trichloroéthylène et de ses métabolites sur le taux d'échanges de chromatides-sœurs. *Ann. Genet.*, 24 : 105-106.



- Gu, Z.W., Sele, B., Jalbert, P., Vincent, M., Vincent, F., Marka, C., Chmara, D. et Faure, J. (1981b) Induction d'échanges entre les chromatides sœurs (SCE) par le trichloroéthylène et ses métabolites. *Toxicol. Eur. Res.*, 111(2) : 63-67.
- Haag-Gronlund, M., Fransson-Steen, R. et Victorin, K. (1995) Application of the benchmark method to risk assessment of trichloroethylene. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 21 : 261-269.
- Healy, T.F.J., Poole, T.R. et Hopper, A. (1982) Rat fetal development and maternal exposure to trichloroethylene at 100 p.p.m. *Br. J. Anaesthesiol.*, 54 : 337-341.
- Henschler, D.H., Romen, W., Elsasser, H.M., Reichert, D., Eder, E. et Radwan, Z. (1980) Carcinogenicity study of trichloroethylene by long-term inhalation in three animal species. *Arch. Toxicol.*, 43 : 237-248.
- Henschler, D., Vamvakas, S., Lammert, M., Dekant, W., Kraus, B., Thomas, B. et Ulm, K. (1995a) Increased incidence of renal cell tumors in a cohort of cardboard workers exposed to trichloroethylene. *Arch. Toxicol.*, 69 : 291-299.
- Henschler, D., Vamvakas, S., Lammert, M., Dekant, W., Kraus, B., Thomas, B. et Ulm, K. (1995b) Increased incidence of renal cell tumors in a cohort of cardboard workers exposed to trichloroethylene. [Réponses à des commentaires sur Henschler et coll., 1995a]. *Arch. Toxicol.*, 70 : 131-133.
- Hine, J. et Mookerjee, P.K. (1975) The intrinsic hydrophilic character of organic compounds. Correlations in terms of structural contributions. *J. Org. Chem.*, 40 : 292-303.
- Holmberg, P.C. et Nurminen, M. (1980) Congenital defects of the central nervous system and occupational factors during pregnancy: a case-referent study. *Am. J. Ind. Med.*, 1 : 167-176.
- Holmberg, P.C., Hernberg, S., Kurppa, K., Rantala, K. et Riala, R. (1982) Oral clefts and organic solvent exposure during pregnancy. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 50 : 371-376.
- Howe, R.B. (1995) THC: A computer program to compute a reference dose from continuous animal toxicity data using the benchmark dose method. ICF Kaiser Engineers, Inc., Ruston, LA.
- Jakobson, I., Wahlberg, J.E., Holmberg, B. et Johansson, G. (1982) Uptake via the blood and elimination of 10 organic solvents following epicutaneous exposure of anesthetized guinea pigs. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 63 : 181-167.
- Johnson, P.D., Dawson, B.V. et Goldberg, S.J. (1998a) A review: trichloroethylene metabolites: potential cardiac teratogens. *Environ. Health Perspect.*, 106(Suppl. 4) : 995-999.
- Johnson, P.D., Dawson, B.V. et Goldberg, S.J. (1998b) Cardiac teratogenicity of trichloroethylene metabolites. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 32 : 540-545.
- Johnson, P.D., Goldberg, S.J., Mays, M.Z. et Dawson, B.V. (2003) Threshold of trichloroethylene contamination in maternal drinking waters affecting fetal heart development in the rat. *Environ. Health Perspect.*, 111(3) : 289-292.
- Kaneko, T., Wang, P. et Sato, A. (1997) Assessment of health effects of trichloroethylene. *Ind. Health*, 35 : 301-324.
- Katz, R., Tai, C.N., Diener, R.M., McConnell, R.F. et Semonick, D.E. (1981) Dichloroacetate, sodium: 3-month oral toxicity studies in rats and dogs. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 57 : 273-287.

Kerbey, A.L., Randle, P.J., Cooper, R.H., Whitehouse, S., Pask, H.T. et Denton, R.M. (1976) Regulation of pyruvate dehydrogenase in rat heart. *Biochem. J.*, 154 : 327-348.

Kimmerle, G. et Eben, A. (1973) Metabolism, excretion and toxicology of trichloroethylene after inhalation. 1. Experimental exposure on rats. *Arch. Toxicol.*, 30 : 115-126.

Kjellstrand, P., Kanje, M., Mansson, L., Bjerkemo, M., Mortensen, I., Lanke, J. et Holmquist, B. (1981) Trichloroethylene: effects on body and organ weights in mice, rats, and gerbils. *Toxicology*, 21 : 105-115.

Kjellstrand, P., Holmquist, B., Mandahl, N. et Bjerkemo, H. (1983a) Effects of continuous trichloroethylene inhalation on different strains of mice. *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 53 : 369-374.

Kjellstrand, P., Holmquist, B., Alm, P., Kanje, M., Romare, S., Jonsson, I., Mansson, L. et Bjerkemo, H. (1983b) Trichloroethylene: further studies of the effects on body and organ weights and plasma butyrylcholinesterase activity in mice. *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 53 : 375-384.

Kleinfeld, M. et Tabershaw, I.R. (1954) Trichloroethylene toxicity — Report of five fatal cases. *Arch. Ind. Hyg. Occup. Med.*, 10 : 141-143.

Konietzko, H., Haberlandt, W., Heilbronner, H., Reill, G. et Weichardt, H. (1978) [Études chromosomiques portant sur des travailleurs exposés au trichloroéthylène.] *Arch. Toxicol.*, 40 : 201-206 (en allemand).

Krishnan, K. (2003) Evaluation of the relative importance of dermal and inhalation routes of exposure for trichloroethylene. Rapport soumis au Bureau de la qualité de l'eau et de la santé, Programme de la sécurité des milieux, Santé Canada, Ottawa (Ontario). p. 1-19.

Lagakos, S.W., Wessen, B.J. et Zelen, M. (1986) An analysis of contaminated well water and health effects in Woburn, Massachusetts. *J. Am. Stat. Assoc.*, 81 : 583-596.

Laparé, S., Tardif, R. et Brodeur, J. (1995) Effect of various exposure scenarios on the biological monitoring of organic solvents in alveolar air. II. 1,1,1-Trichloroethane and trichloroethylene. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 67 : 375-394.

Lash, L., Parker, J. et Scott, C. (2000) Modes of action of trichloroethylene for kidney tumorigenesis. *Environ. Health Perspect.*, 108(Suppl. 2) : 225-240.

Leong, K.J., Schwetz, B.A. et Gehring, P.J. (1975) Embryo and fetotoxicity of inhaled trichloroethylene, perchloroethylene, methylchloroform and methylene chloride in mice and rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 33 : 136-137.

Lindstrom, A.B. et Pleil, J.D. (1996) A methodological approach for exposure assessment studies in residences using volatile organic compound-contaminated water. *J. Air Waste Manage. Assoc.*, 46(11) : 1058-1066.

Major, D.W., Hodgins, E.W. et Butler, B.J. (1991) Field laboratory evidence of *in situ* biotransformation of tetrachloroethene to ethene and ethane at a chemical transfer facility in North Toronto. Dans : On-site bioreclamation: Processes for xenobiotic and hydrocarbon treatment. R.E. Hinchee et R.F. Olfenbuttel (dir.). Battelle Memorial Institute, Columbus, OH; Butterworth-Heinmann, Boston, MA. p.147-171.

Maltoni, C., Lefemine, G. et Cotti, G. (1986) Archives of research on industrial carcinogenesis. Vol. V. Experimental research on trichloroethylene carcinogenesis. Princeton Scientific Publishing Co., Inc., Princeton, NJ.

- Maltoni, C., Lefemine, G., Cotti, G. et Perino, G. (1988) Long-term carcinogenic bioassays on trichloroethylene administered by inhalation to Sprague-Dawley rats and Swiss and B6C3F1 mice. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 534 : 316-351.
- Mann Testing Laboratories Ltd. (1983) GC/MS analysis of 51 volatile pollutants in raw and treated water, Phase II. Rapport présenté à la Direction de l'hygiène du milieu, ministère de la Santé nationale et du Bien-être social, Ottawa (Ontario), juillet.
- McLaughlin, J.K. et Blot, W.J. (1997) A critical review of epidemiology studies of trichloroethylene and perchloroethylene and risk of renal-cell cancer. *Arch. Occup. Environ. Health*, 70 : 222-231.
- McNeill, W.C. (1979) Trichloroethylene. Dans : Kirk-Othmer encyclopedia of chemical technology. Vol. 5. 3<sup>e</sup> éd. John Wiley & Sons, New York, NY. p. 745-753.
- MDPH (Massachusetts Department of Public Health) (1994) Final report of the Woburn Environmental and Birth Study. Vol. 1. Analysis of reproductive outcomes and environmental exposures in Woburn, MA. Draft for public comment. Bureau of Environmental Health Assessment, Massachusetts Department of Public Health, Boston, MA.
- Melnick, R.L., Jameson, C.W., Goehl, T.J., Maronpot, R.R., Collins, B.J., Greenwell, A., Harrington, F.W., Wilson, R.E., Tomaszewski, K.E. et Agarwal, D.K. (1987) Application of microencapsulation for toxicology studies. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 9 : 432-442.
- Ministère de l'Environnement et de l'Énergie de l'Ontario (2002). Communication personnelle de A. Socha à N. Edmonds, Santé Canada.
- Ministère de l'Environnement du Québec (2003) Communication personnelle de H. Tremblay à N. Edmonds, Santé Canada.
- Ministère de la Santé et du Mieux-être du Nouveau-Brunswick (2002). Communications personnelles de R. Albert à N. Edmonds, Santé Canada.
- Ministère de la Santé nationale et du Bien-être social (1993) Trichloroéthylène. Document d'appui, articles de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* (LCPE) qui ont trait à la santé, rapport d'évaluation des substances d'intérêt prioritaire. Ottawa (Ontario).
- Mitoma, C., Steeger, T., Jackson, S.E., Wheeler, K.P., Rogers, J.H. et Milman, H.A. (1985) Metabolic disposition study of chlorinated hydrocarbons in rats and mice. *Drug Chem. Toxicol.*, 8 : 183-194.
- 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 : 311-317.
- Monster, A.C. et Houtkooper, J.M. (1979) Estimation of individual uptake of trichloroethylene, 1,1,1-trichloroethane and tetrachloroethylene from biological parameters. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 42 : 319-323.
- Monster, A.C., Boersma, C. et Duba, W.C. (1976) Pharmacokinetics of trichloroethylene in volunteers, influence of workload and exposure concentration. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 38 : 87-102.
- Monster, A.C., Boersma, C. et Duba, W.C. (1979) Kinetics of trichloroethylene in repeated exposure of volunteers. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 42 : 283-292.

- Moore, M.M. et Harrington-Brock, K. (2000) Mutagenicity of trichloroethylene and its metabolites: Implications for risk assessment of trichloroethylene. *Environ. Health Perspect.*, 108 (Suppl. 2) : 215-225.
- Muller, G., Spassovski, M. et Henschler, D. (1974) Metabolism of trichloroethylene in man. II. Pharmacokinetics of metabolites. *Arch. Toxicol.*, 32 : 283-295.
- Muller, G., Spassovski, M. et Henschler, D. (1975) Metabolism of trichloroethylene in man. III. Interaction of trichloroethylene and ethanol. *Arch. Toxicol.*, 33 : 173-189.
- Nagaya, T., Ishikawa, N. et Hata, H. (1989) Sister-chromatid exchanges in lymphocytes of workers exposed to trichloroethylene. *Mutat. Res.*, 222 : 279-282.
- Nakai, J.S., Stathopoulos, P.B., Campbell, G.L., Chu, I., Li-Muller, A. et Aucoin, R. (1999) Penetration of chloroform, trichloroethylene, and tetrachloroethylene through human skin. *J. Toxicol. Environ. Health*, 58(3) : 157-170.
- Nakajima, T., Wang, R., Elovaara, E., Park, S., Gelboin, H. et Vainio, H. (1993) Cytochrome P450-related differences between rats and mice in the metabolism of benzene, toluene and trichloroethylene in liver microsomes. *Biochem. Pharmacol.*, 45 : 1079-1085.
- Narotsky, M.G. et Kavlock, R.J. (1995) A multidisciplinary approach to toxicological screening. II. Developmental toxicity. *J. Toxicol. Environ. Health*, 45 : 145-171.
- Narotsky, M.G., Weller, E.A., Chinchilli, V.M. et Kavlock, R.J. (1995) Nonadditive developmental toxicity in mixtures of trichloroethylene, di(2-ethylhexyl) phthalate, and heptachlor in a 5 x 5 x 5 design. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 27 : 203-216.
- NCI (National Cancer Institute) (1976) Carcinogenesis bioassay of trichloroethylene. National Institutes of Health, Public Health Service, U.S. Department of Health, Education and Welfare, Bethesda, MD (NCI-CGTR-2; NIH 76-802).
- Nomiyama, K. et Nomiyama, H. (1971) Metabolism of trichloroethylene in humans. Sex difference in urinary excretion of trichloroacetic acid and trichloroethanol. *Int. Arch. Arbeitsmed.*, 28 : 37-48.
- NSF International (2005) NSF product and service listings, NSF certified drinking water treatment units (<http://www.nsf.org/Certified/DWTU/>).
- NTP (National Toxicology Program) (1983) NTP technical report on the carcinogenesis studies of trichloroethylene (without epichlorohydrin) (CAS No.79-01-6) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies). Draft report. National Institutes of Health, Public Health Service, U.S. Department of Health, Education and Welfare, Research Triangle Park, NC (NIH Publication No. 83-1799).
- NTP (National Toxicology Program) (1985) Trichloroethylene: reproduction and fertility assessment in CD-1 mice when administered in the feed. National Institutes of Health, Public Health Service, U.S. Department of Health, Education and Welfare, Research Triangle Park, NC. (NIH Publication No. 86-068)
- NTP (National Toxicology Program) (1986) Trichloroethylene: reproduction and fertility assessment in F344 rats when administered in the feed. National Institutes of Health, Public Health Service, U.S. Department of Health, Education and Welfare, Research Triangle Park, NC (NIH Publication No. 86-085).

- NTP (National Toxicology Program) (1988) Toxicology and carcinogenesis studies of trichloroethylene (CAS No. 79-01-6) in four strains of rats (ACI, August, Marshall, Osborne-Mendel) (gavage studies). National Institutes of Health, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Research Triangle Park, NC (NTP Technical Report Series No. 273; NIH Publication No. 88-2525).
- NTP (National Toxicology Program) (1990) Carcinogenesis studies of trichloroethylene (without epichlorohydrin) (CAS No. 79-01-6) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies). National Institutes of Health, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Research Triangle Park, NC (NTP Technical Report Series No. 243).
- Odum, J., Foster, J.R. et Green, T. (1992) A mechanism for the development of Clara cell lesions in the mouse lung after exposure to trichloroethylene. *Chem.-Biol. Interact.*, 83 : 135-153.
- OEHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment) (1999) Public health goal for trichloroethylene in drinking water. California Environmental Protection Agency, Sacramento, CA. 102 p.
- Otson, R., Williams, D.T. et Bothwell, P.D. (1982) Volatile organic compounds in water at thirty Canadian potable water treatment facilities. *J. Assoc. Off. Anal. Chem.*, 65 : 1370.
- Otson, R., Fellin, P. et Whitmore, R. (1992) A national pilot study on occurrence of airborne VOCs in residences — design and progress. Presented at the 1992 U.S. Environmental Protection Agency/Air and Waste Management Association Symposium on “Measurement of Toxic and Related Air Pollutants,” 4-8 mai, 1992, Durham, NC [cité dans ministère de la Santé nationale et du Bien-être social, 1993].
- Parchman, L.G. et Magee, P.N. (1982) Metabolism of  $^{14}\text{C}$ -trichloroethylene to  $^{14}\text{CO}_2$  and interaction of a metabolite with liver DNA in rats and mice. *J. Toxicol. Environ. Health*, 9 : 797-813.
- Pastino, G.M., Yap, W.Y. et Carroquino, M. (2000) Human variability and susceptibility to trichloroethylene. *Environ. Health Perspect.*, 108(Suppl 2) : 201-204.
- Pellizzari, E.D., Hartwell, T.D. et Harris, B.S. (1982) Purgeable organic compounds in mother's milk. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 28 : 322-328.
- PISC (Programme international sur la sécurité des substances chimiques) (1985) Trichloroethylene. Programme international sur la sécurité des substances chimiques, Organisation mondiale de la santé (Genève) (Critères d'hygiène de l'environnement 50).
- PISC (Programme international sur la sécurité des substances chimiques) (1994). Assessing human health risks of chemicals: derivation of guidance values for health-based exposure limits. Programme international sur la sécurité des substances chimiques, Organisation mondiale de la santé (Genève) (Critères d'hygiène de l'environnement 170).
- Poet, T.S., Corley, R.A., Thrall, K.D., Edwards, J.A., Tanojo, H., Weitz, K.K., Hui, X., Maibach, H.I. et Wester, R.C. (2000) Assessment of the percutaneous absorption of trichloroethylene in rats and humans using MS/MS real-time breath analysis and physiologically based pharmacokinetic modeling. *Toxicol. Sci.*, 56 : 61-72.
- Prout, M.S., Provan, W.M. et Green, T. (1985) Species differences in response to trichloroethylene. Pharmacokinetics in rats and mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 79 : 389-400.

Rasmussen, K., Sabroe, S., Wohler, M., Ingerslev, H.J., Kappel, B. et Nielsen, J. (1988) A genotoxic study of metal workers exposed to trichloroethylene. Sperm parameters and chromosome aberrations in lymphocytes. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 60 : 419-423.

Raunio, H., Husgafvel-Pursiainen, K., Antilla, A., Heitanen, E., Hirvonen, A. et Pelkonen, O. (1995) Diagnosis of polymorphism in carcinogen-activating and inactivating enzymes and cancer susceptibility — a review. *Gene*, 159 : 113-121.

Raven and Beck Environmental Ltd. (1995) Survey of tetrachloroethylene and trichloroethylene occurrences in Canadian groundwater. Rapport préparé pour la Division de la surveillance et des critères, Santé Canada, Ottawa (Ontario).

Robeck, G.G. et Love, O.T. (1983) Removal of volatile organic contaminants from groundwater. *Environ. Microbiol.*, 53 : 949-954.

Rothman, K.J. (1986) *Modern epidemiology*. Little Brown and Company, Boston, MA.

Rouisse, L. et Chakrabarti, S.K. (1986) Dose-dependent metabolism of trichloroethylene and its relevance to hepatotoxicity in rats. *Environ. Res.*, 40 : 450-458.

RTECS (Registry of Toxic Effects of Chemical Substances) (1993) RTECS online database. National Toxicology Information Program, National Library of Medicine, U.S. Department of Health and Human Services, Bethesda, MD.

Russell, H.H., Matthews, J.E. et Sewell, G.W. (1992) TCE removal from contaminated soil and groundwater. U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC (EPA/540/S-92/002).

Ruth, J.H. (1986) Odor threshold and irritation levels of several chemical substances. A review. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, 47 : 148-151.

Sanders, V.M., Tucker, A.N., White, J.K.L., Jr., Kauffmann, B.M., Hallett, P., Carchman, R.A., Borzelleca, F. et Munson, A.E. (1982) Humoral and cell-mediated immune status in mice exposed to trichloroethylene in the drinking water. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 62 : 358-368.

Santé Canada (1998). Exposure factors for assessing total daily intake of priority substances by the general population of Canada. Section des substances d'intérêt prioritaire, Bureau des dangers des produits chimiques, Santé Canada, Ottawa (Ontario).

Santé Canada (2003a) Unit risks for TCE in drinking water. Section des statistiques biologiques, Direction générale de la santé environnementale et de la sécurité des consommateurs, Santé Canada, Ottawa (Ontario), mars.

Santé Canada (2003b) Benchmark dose for TCE in drinking water. Section des statistiques biologiques, Direction générale de la santé environnementale et de la sécurité des consommateurs, Santé Canada, Ottawa (Ontario), avril.

Sato, A. et Nakajima, T. (1978) Differences following skin or inhalation exposure in the absorption and excretion kinetics of trichloroethylene and toluene. *Br. J. Ind. Med.*, 35 : 43-49.

Sato, A., Nakajima, T., Fujiwara, Y. et Murayama, M. (1977) A pharmacokinetic model to study the excretion of trichloroethylene and its metabolites after an inhalation exposure. *Br. J. Ind. Med.*, 34 : 56-63.

Schwetz, B.A., Leong, B.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 : 84-96.

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 : 171-176.

Siegel, J., Jones, R.A., Coon, R.A. et Lyon, J.P. (1971) Effects on experimental animals of acute repeated and continuous inhalation exposures to dichloroacetylene mixtures. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 18 : 168-174.

Smith, M.K., Randall, J.L., Read E.J. et Stober, J.A. (1989) Teratogenic activity of trichloroethylene in the rat. *Teratology*, 40 : 445-451.

Smith, M.K., Randall, J.L. et Read E.J. (1992) Developmental toxicity of dichloroacetate in the rat. *Teratology*, 46 : 217-223.

Smyth, H.F., Carpenter, C., Weil, C.S., Pozzani, U.C., Striegel, J.A. et Nycum, J.S. (1969) Range-finding toxicity data. VII. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, 30 : 470-476.

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 : 515-530.

Stacpoole, P.W., Moore, G.W. et Kornhauser, D.M. (1979) Toxicity of chronic dichloroacetate. *N. Engl. J. Med.*, 300 : 372.

Statistique Canada (1994). L'activité humaine et l'environnement, 1994. Ministère de l'Industrie, des Sciences et de la Technologie, Ottawa (Ontario). 300 p. [cité dans Raven and Beck Environmental Ltd., 1995].

Stenner, R.D., Merdink, J.L., Templin, M.V., Stevens, D.K., Springer, D.L. et Bull, R.J. (1997) Enterohepatic recirculation of trichloroethanol glucuronide as a significant source of trichloroacetate in the metabolism of trichloroethylene. *Drug Metabol. Dispos.*, 25 : 529-535.

Stenner, R.D., Merdink, J.L., Fisher, J.W. et Bull, R.J. (1998) Physiologically-based pharmacokinetic model for trichloroethylene considering enterohepatic circulation of major metabolites. *Risk Anal.*, 18 : 261-269.

Stewart, P.A., Lee, J.S. et Marano, D.E. (1991) Retrospective cohort mortality study of workers at an aircraft maintenance facility: II. Exposures and their assessment. *Br. J. Ind. Med.*, 48 : 531-537.

Stewart, R.D. et Dodd, H.C. (1964) Absorption of carbon tetrachloride, trichloroethylene, tetrachloroethylene, methylene chloride, and 1,1,1-trichloroethane through human skin. *J. Am. Ind. Hyg. Assoc.*, 25 : 439-446.

Stott, W.T., Quast, J.F. et Watanabe, P.G. (1982) The pharmacokinetics and macromolecular interactions of trichloroethylene in mice and rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 62 : 137-151.

Styles, J.A., Wyatt, I. et Coutts, C. (1991) Trichloroacetic acid: studies on uptake and effects on hepatic DNA and liver growth in mouse. *Carcinogenesis*, 12 : 1715-1719.

Tao, L., Yang, S., Xie, M., Kramer, P.M. et Pereira, M.A. (2000a) Hypomethylation and overexpression of c-jun and c-myc protooncogenes and increased DNA methyltransferase activity in dichloroacetic and trichloroacetic acid-promoted mouse liver tumors. *Cancer Lett.*, 158 : 185-193.

Tao, L., Yan, S., Xie, M., Kramer, P.M. et Pereira, M.A. (2000b) 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 : 399-407.

Tardif, R. (2004). Révision d'un document produit par Santé Canada (TCE). Rapport soumis au Bureau de la qualité de l'eau et de la santé, Programme de la sécurité des milieux, Santé Canada, Ottawa (Ontario). p. 1-4.

Tsuruta, H. (1978) Percutaneous absorption of trichloroethylene in mice. *Ind. Health*, 15: 145-151.

Tucker, A.N., Sanders, V.M., Barnes, D.W., Bradshaw, T.J., White, K.L., Jr., Sain, L.E., Borzelleca, J.F. et Munson, A.E. (1982) Toxicology of trichloroethylene in the mouse. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 62 : 351-357.

Vaidya, V.S., Shankar, K., Lock, E.A., Bucci, T.J. et Mehendale, H.M. (2003) Renal injury and repair following S-1,2 dichlorovinyl-L-cysteine administration to mice). *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 188(2) : 110-121.

Vamvakas, S., Dekant, W. et Henschler, D. (1993) Nephrocarcinogenicity of haloalkenes and alkynes. Dans : Renal disposition and nephrotoxicity of xenobiotics. Academic Press, San Diego, CA. p. 323-342.

Vamvakas, S., Brüning, T., Thomasson, B., Lammert, M., Baumuller, A., Bolt, H.M., Dekant, W., Birner, G., Henschler, D. et Ulm, K. (1998) Renal cell cancer correlated with occupational exposure to trichloroethene. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 124 : 374-382.

Verschueren, K. (1983) Handbook of environmental data on organic chemicals. 2<sup>e</sup> éd. Van Nostrand Reinhold Company, New York, NY.

Wartenberg, D., Reyner, D. et Scott, C.S. (2000) Trichloroethylene and cancer. *Epidemiologic evidence. Environ. Health Perspect.*, 108 (Suppl. 2) : 161-176.

Weisel, C.P. et Jo, W.-K. (1996) Ingestion, inhalation, and dermal exposures to chloroform and trichloroethene from tap water. *Environ. Health Perspect.*, 104: 48-51.

Wilson, P.D., Loffredo, C.A., Correa-Villaseñor, A. et Ferencz, C. (1998) Attributable fraction for cardiac malformations. *Am. J. Epidemiol.*, 148 : 414-423.

Yount, E.A., Felten, S.Y., O'Connor, B.L., Peterson, R.G., Powell, R.S., Yum, M.N. et Harris, R.A. (1982) Comparison of the metabolic and toxic effects of 2-chloropropionate and dichloroacetate. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 222 : 501-508.

Yuen, W. et Zimmer, J. (2001) Manitoba First Nation community water supplies 2000. Rapport préparé pour la Direction générale de la santé des Premières Nations et des Inuits, Santé Canada, par le Saskatchewan Research Council, Regina (Saskatchewan) (SRC Publication No. 10497-1C01).

Yukon Department of Health and Social Services (2002). Communications personnelles de P. Brooks à N. Edmonds, Santé Canada.



Zenick, H., Blackburn, K., Hope, E., Richdale, N. et Smith, M.K. (1984) Effects of trichloroethylene exposure on male reproductive function in rats. *Toxicology*, 31 : 237-250.

## Annexe A : Liste des sigles

ADN	acide désoxyribonucléique
ANSI	American National Standards Institute
BMD	dose benchmark (dose repère)
BMDL	limite de confiance plus basse à 95 % de la dose repère
BMDL <sub>x</sub>	estimation avec limite de confiance plus basse à 95 % pour une dose correspondant à un niveau de risque de x % de plus que les niveaux de fond
CH	hydrate de chloral
CL <sub>50</sub>	concentration létale médiane
CMA	concentration maximale acceptable
COV	composé organique volatile
CYP	cytochrome P450
DCA	acide dichloroacétique
DCVC	S-dichlorovinyle-L-cystéine
1,1-DCVC	S-(1,1-dichlorovinyle)-L-cystéine
1,2-DCVC	S-(1,2-dichlorovinyle)-L-cystéine
2,2-DCVC	N-acétyle-S-(2,2-dichlorovinyle)-L-cystéine
DCVG	S-(1,2-dichlorovinyl) glutathione
DCVNa	N-acétyle-S-dichlorovinyle-L-cystéine
1,2-DCVNa	N-acétyle-S-(1,2-dichlorovinyl)-L-cysteine
2,2-DCVNa	N-acétyle-S-(2,2-dichlorovinyl)-L-cysteine
DJA	dose journalière admissible
DL <sub>50</sub>	dose létale médiane
ECS	échange de chromatides sœurs
EPA	Environmental Protection Agency (États-Unis)
GSH	glutathion
GST	glutathion-S-transférase
IC	intervalle de confiance
kg p.c.	kilogramme de poids corporel
Leq	litre équivalent
LOAEL	plus faible dose avec effet nocif observé
LOEL	dose minimale entraînant un effet observé

LPAQ	limite pratique d'analyse quantitative
LSM	linéaire à stades multiples
NOAEL	dose sans effet nocif observé
NOEL	dose sans effet observé
NSF	NSF International
PCAS	polymorphisme de conformation de l'ADN à simple brin
PCBP	pharmacocinétiques à base physiologique
PCE	perchloroéthylène (tétrachloroéthène)
PP	prolifération des peroxyosomes
PPAR	récepteur activé de la prolifération des peroxyosomes
ppb	partie par milliard
ppm	partie par million
ppmv	partie par million en volume
RC	rapport de cotes
RR	risque relatif
RSI	ratio standardisé d'incidence
RSM	ratio standardisé de mortalité
TCA	acide trichloroacétique
TCE	trichloroéthylène ou trichloroéthène
TCOG	glucuronide de trichloroéthanol
TCOH	trichloroéthanol
TGF	facteur de croissance transformant- $\alpha$
VHL	von Hippel Landau