

anses

alimentation, environnement, travail



# Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel

## Le perchloroéthylène

Avis de l'Anses  
Rapport d'expertise collective

Octobre 2010

Édition scientifique



**anses**

alimentation, environnement, travail



# Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel

## Le perchloroéthylène

Avis de l'Anses

Rapport d'expertise collective

Octobre 2010

Édition scientifique

## AVIS

### de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

#### relatif à la proposition de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel

Evaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition  
sur le lieu de travail pour

#### Le perchloroéthylène

---

*L'Anses a pour mission de contribuer à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'alimentation, de l'environnement et du travail et d'évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.*

*Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du Code de la santé publique).*

---

Le présent avis de l'Anses reprend à son compte les travaux d'expertise conduits par l'Afsset. En effet, l'Anses est devenue juridiquement opérationnelle au 1er juillet 2010 suite à la parution du décret d'application de l'ordonnance du 8 janvier 2010 instituant sa création, et a repris les missions, les acquis et les valeurs de l'Afsset et l'Afssa.

#### 1. PRÉSENTATION DE LA QUESTION POSÉE

L'Anses a été saisie le 12 juin 2007 par la direction générale du travail afin de mener les travaux d'expertise nécessaires à la fixation de valeurs limites d'exposition professionnelle pour une vingtaine de substances dont le perchloroéthylène.

#### 2. CONTEXTE

Le comité scientifique européen chargé de mener l'expertise en matière de limites d'exposition professionnelle à des agents chimiques (CSLEP ou SCOEL dans sa dénomination anglaise) a émis un avis sur les effets sanitaires du perchloroéthylène (cf SCOEL/SUM/133, February 2008 for public consultation). Ce rapport d'expertise, soumis à consultation publique par la Commission européenne jusqu'au 15 janvier 2009, recommande, sur la base d'une analyse des effets sanitaires, une valeur limite (8 heures) de 20 ppm (soit 138 mg.m<sup>-3</sup>) et une valeur limite court terme (VLCT) sur 15 minutes de 40 ppm (soit 275 mg.m<sup>-3</sup>). Le comité européen propose d'attribuer une mention peau et

recommande également une valeur limite biologique de 0,4 mg de perchloroéthylène par ml de sang.

### 3. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) » avec pour objectif de respecter les points suivants : compétence, indépendance, transparence, traçabilité.

Ces problématiques relèvent des compétences du comité d'experts spécialisés (CES) « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » (CES « VLEP »). Ce dernier a mandaté deux rapporteurs (un pour la partie relative aux effets sanitaires et un second pour la partie relative à la métrologie) parmi les experts de ce CES pour la réalisation des travaux d'expertise.

Les travaux ont été soumis régulièrement au CES tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques et les conclusions ont été présentées et approuvées lors de la séance du 19 juin 2009 par le CES « VLEP ».

Cette expertise est ainsi issue d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires.

Le présent avis se fonde pour les aspects scientifiques sur le rapport final issu de cette expertise collective (rapport d'expertise collective en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel de juin 2009, portant sur l'évaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour le perchloroéthylène). Ce rapport a été approuvé par le comité d'experts spécialisés lors de sa séance du 19 juin 2009.

### 4. AVIS ET RECOMMANDATIONS

Conformément aux conclusions du rapport d'expertise collective de son comité d'experts spécialisés « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel », l'Anses estime qu'en l'état actuel des connaissances, ***un effet cancérogène lié à une exposition au perchloroéthylène ne peut être écarté***. Dans la mesure où les données actuellement disponibles sur la cancérogénicité ne permettent pas de dériver une relation dose-effet aux faibles doses et de faire la corrélation avec un excès de risque unitaire, l'Anses recommande de fixer une VLEP « pragmatique » basée sur un autre effet sanitaire (les effets neurotoxiques du perchloroéthylène).

L'Anses recommande par conséquent de fixer pour le perchloroéthylène :

- une **valeur limite d'exposition professionnelle sur 8 heures (VLEP-8h) à 20 ppm** soit  $138 \text{ mg.m}^{-3}$  ;
- une **valeur limite court terme sur 15 minutes (VLCT-15min) à 40 ppm** soit  $275 \text{ mg.m}^{-3}$ .

Cette VLEP-8h à 20 ppm ( $138 \text{ mg.m}^{-3}$ ) a pour objectif de prévenir, sur les lieux de travail, d'éventuels effets neurotoxiques. La valeur a été élaborée à partir des résultats de trois études (Ferroni *et al.* de 1992 ; Stewart *et al.* de 1977 et Stewart *et al.* de 1981) qui sont convergentes pour estimer que les premiers effets neurotoxiques (LOAEC) ont pu être observés chez l'homme autour d'une valeur de 100 ppm. L'application d'un facteur de

sécurité de 5 à ce LOAEC est jugé suffisante pour prendre en compte à la fois, les effets neurologiques mineurs qui ont été observés à des concentrations inférieures à 100 ppm, mais dont les preuves n'ont pas été estimées concluantes, et une éventuelle variabilité interindividuelle.

La valeur limite court terme à 40 ppm (275 mg.m<sup>-3</sup>) est recommandée sur la base de deux études d'expositions contrôlées chez l'homme considérées comme les plus pertinentes (Rowe *et al.* de 1952 et Stewart *et al.* de 1961) afin de limiter les pics d'exposition et de prévenir ainsi d'éventuels effets neurotoxiques et d'irritation.

Ces valeurs sont identiques à celles recommandées par le SCOEL dans son projet de 2008 et par le DECOS en 2004.

L'Anses **ne recommande pas** d'attribuer la « **mention peau** » au perchloroéthylène car des données d'exposition contrôlées à des vapeurs chez l'homme permettent de conclure que la contribution de l'exposition par voie cutanée n'est pas significative par rapport à la voie inhalatoire.

Après analyse, des méthodes de mesure validées convenant pour l'évaluation des expositions professionnelles ont été identifiées. Ces méthodes permettent non seulement la mesure de la valeur limite 8 heures de 20 ppm (138 mg.m<sup>-3</sup>) mais également celle de la VLCT à 40 ppm (275 mg.m<sup>-3</sup>).

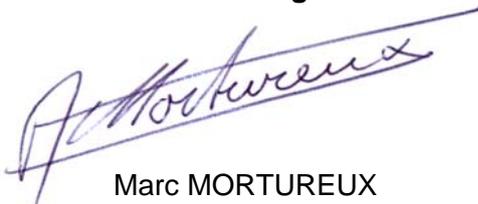
A l'issue de cette expertise, l'Anses estime utile de souligner que les mesures de prévention du risque chimique prévoient que le principe ALARA<sup>1</sup> (aussi bas que raisonnablement possible) soit appliqué y compris en présence d'une substance suspectée d'un effet cancérigène.

En outre, l'Anses recommande :

- le développement de solutions permettant à terme de substituer le perchloroéthylène par des agents chimiques et/ou des procédés moins nocifs afin de réduire les risques pour la santé et la sécurité des travailleurs, dans la mesure où un effet cancérigène lié à une exposition au perchloroéthylène ne peut être écarté ;
- la mise en place d'une veille active sur les données bibliographiques nouvelles produites sur le perchloroéthylène, dans la mesure où il est classé comme cancérigène de catégorie 3 par l'union européenne.

Fait en six exemplaires,

**Le directeur général**



Marc MORTUREUX

---

<sup>1</sup> As Low As Reasonably Achievable.

---

**Expertise en vue de la fixation de valeurs limites  
d'exposition à des agents chimiques en milieu  
professionnel**

**Evaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des  
niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour  
le perchloroéthylène [N° CAS : 127-18-4]**

---

**RAPPORT  
d'expertise collective**

**CES « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en  
milieu professionnel »**

**Juin 2009**

## Mots clés

---

VLEP, valeurs limites, fixation, niveaux d'exposition, milieu professionnel, agents chimiques, expertise, perchloroéthylène, tétrachloroéthylène, effets sur la santé, métrologie, méthodes de mesure, lieu de travail, valeur référence, solvant halogéné, solvant organique

---

**ADOPTION DU RAPPORT D'EXPERTISE PAR LE COMITE D'EXPERTS SPECIALISES**

---

Le présent rapport d'expertise collective a été adopté par le CES « expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » le 19 juin 2009.

**Président**

M. François PAQUET

**Membres**

M. BINET Stéphane ;  
Mme BISSON Michèle  
Mme DIERS Brigitte ;  
Mme DONNADIEU-CLARAZ Marie ;  
M. FALCY Michel ;  
Mme FALSON Françoise ;  
M. FASTIER Antony ;  
Mme GRIMBUHLER Sonia  
Mr HAGUENOER Jean-Marie  
Mme IWATSUBO Yuriko ;  
Mme Kerdine-ROEMER Saadia ;  
M. LECARPENTIER Christian ;  
Mme MACE Tatiana  
Mme MATRAT Mireille ;  
Mme NISSE Catherine  
Mme PILLIERE Florence  
Mme RAMBOURG Marie-Odile  
M. SANDINO Jean-Paul ;  
M. SLOIM Michel  
M. SOYEZ Alain  
Mme STOKLOV Muriel ;  
Mme TELLE-LAMBERTON Maylis  
M. VIAU Claude ;  
M. VINCENT Raymond.

---

**PARTICIPATION AFSSET**

---

**Coordination scientifique**

Mme Mounia El Yamani – secrétaire scientifique du CES

Mme Dominique Brunet – référente scientifique du CES

**Contribution scientifique**

Mme Marie-Laure Cointot

M. Hugues Modelon

Mme Eléna Nerrière-Catelinouis

Mme Amandine Paillat

**Secrétariat administratif**

Mme Véronique Quesnel

## **EXPERTISE COLLECTIVE :**

### **SYNTHÈSE ET CONCLUSIONS**

**Relatives à « l'expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel »**

Portant sur l'évaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour le perchloroéthylène [N° CAS : 127-18-4]

---

Ce document synthétise et présente les travaux du Comité d'Experts Spécialisés.

---

### **Présentation de la question posée**

L'Afsset a été saisie le 12 juin 2007 par la direction générale du travail afin de mener les travaux d'expertise nécessaires à la fixation de valeurs limites d'exposition professionnelle pour le perchloroéthylène.

Le comité scientifique d'experts européens chargé de mener l'expertise en matière de limites d'exposition professionnelle à des agents chimiques (CSLEP ou SCOEL selon la dénomination anglaise) a rendu un avis sur les effets sanitaires du perchloroéthylène en février 2008 (cf SCOEL/SUM/155 de février 2008). Ce comité d'experts recommande, sur la base d'une analyse des effets sanitaires, les valeurs limites suivantes :

- une valeur moyenne sur 8 heures de 20 ppm ;
- une valeur limite court-terme (15 min) de 40 ppm.

Le SCOEL recommande également l'attribution d'une mention « peau » pour indiquer que l'absorption cutanée du perchloroéthylène peut contribuer à une augmentation substantielle de la charge corporelle.

La direction générale du travail a demandé à l'Afsset de faire une lecture critique du rapport du SCOEL sur le perchloroéthylène et de prendre position sur les valeurs limites d'exposition en milieu professionnel recommandées par cet organisme. En cas de désaccord l'Afsset doit sur des considérations sanitaires, proposer de nouvelles valeurs d'exposition en milieu professionnel.

### **Organisation de l'expertise**

L'Afsset a confié au Comité d'Experts Spécialisés (CES) « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » l'instruction de cette saisine. Ce

dernier a mandaté deux rapporteurs parmi les experts de ce CES pour la réalisation des rapports de synthèse.

Les travaux des rapporteurs ont été soumis régulièrement au CES. Les rapports produits tiennent compte des observations et éléments complémentaires transmis par les autres membres du CES.

Ces travaux d'expertise sont ainsi issus d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires. Ils ont été réalisés dans le respect de la norme NF X 50-110 « qualité en expertise » avec pour objectif de respecter les points suivants : compétence, indépendance, transparence, traçabilité.

## Description de la méthode

### 1- pour l'évaluation des effets sur la santé :

Le rapport de synthèse relatif aux effets sanitaires du perchloroéthylène est essentiellement sur les évaluations de risque du DECOS-NEG (2003), du DECOS (2004), d'un projet de recommandation du SCOEL (2008) et du projet EU-DRAR (2008). Le récent projet de rapport de l'US EPA (External Review Draft, 2008) a aussi été consulté. Un complément bibliographique a été réalisé sur MedLine pour les années fondé sur une actualisation des données disponibles dans la littérature et relatives aux effets sanitaires du perchloroéthylène. La recherche bibliographique a été effectuée dans les bases de données suivantes : MedLine, ToxNet (CCRIS, GENE-TOX, IRIS), ScienceDirect. La recherche bibliographique a été menée directement par le rapporteur nommé parmi les experts du CES.

### 2- pour l'évaluation des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail :

Le rapport de synthèse répertorie et classe les méthodes de mesure existantes jusqu'en octobre 2007, figurant parmi la liste des principales sources indiquées au paragraphe 5 du rapport correspondant. La recherche a été menée directement par le rapporteur nommé parmi les experts du CES.

Le Comité d'Experts Spécialisés « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » a adopté :

- le rapport de synthèse pour l'évaluation des effets sur la santé lors de sa séance du 3 avril 2009
- le rapport de synthèse relatif aux méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail lors de la séance du 3 avril 2009.

La synthèse et les conclusions de l'expertise collective ont été adoptées par le CES « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » le 18 juin 2009.

## Conclusions de l'expertise collective

En l'état actuel des connaissances, un effet cancérigène lié à une exposition au perchloroéthylène ne peut être écarté. Cependant, les données actuellement disponibles ne permettent pas de dériver une relation dose-effet et leur corréler un excès de risque unitaire.

Conformément à sa méthodologie, le CES « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » fait le choix de recommander une VLEP « pragmatique » basée sur un autre effet sanitaire (les effets neurotoxiques du perchloroéthylène).

Ainsi, le CES recommande de fixer une **valeur limite d'exposition professionnelle-8h** pour le perchloroéthylène à **20 ppm soit 138 mg/m<sup>3</sup>**.

Cette recommandation a pour objectif de prévenir, sur les lieux de travail, d'éventuels effets neurotoxiques. Cette valeur a été élaborée à partir des résultats de trois études (Ferroni et al de 1992 ; Stewart et al de 1977 et Stewart et al de 1981) qui sont convergentes pour estimer que les premiers effets neurotoxiques (LOAEC) ont pu être observés chez l'homme autour d'une valeur de 100 ppm. L'application d'un facteur de sécurité de 5 à ce LOAEC est jugé suffisante pour prendre en compte à la fois, les effets neurologiques mineurs qui ont été observés à des concentrations inférieures à 100 ppm, mais dont les preuves ne sont pas estimées comme concluantes, et une éventuelle variabilité interindividuelle.

Le CES recommande de fixer une **Valeur limite court terme à 40 ppm soit 275 mg/m<sup>3</sup>** sur la base de deux études d'expositions contrôlées chez l'homme considérées comme les plus pertinentes (Rowe et al de 1952 et Stewart et al de 1961) afin de limiter les pics d'exposition et de prévenir ainsi d'éventuels effets neurotoxiques et d'irritation.

Ces valeurs sont identiques à celles recommandées par le SCOEL dans son projet de 2008 et par le DECOS en 2004.

Le CES ne recommande pas de retenir une **mention « peau »** pour le perchloroéthylène car les calculs effectués permettent de conclure que l'absorption cutanée n'est pas significative par rapport à la voie pulmonaire en cas d'exposition atmosphérique à des vapeurs de perchloroéthylène.

Le CES indique qu'il existe des méthodes de mesure validées convenant pour l'évaluation des expositions professionnelles. Ces méthodes permettent non seulement la mesure de la valeur limite 8 heures de 20 ppm (soit 138mg/m<sup>3</sup>) mais également celle de la VLCT à 40 ppm (soit 275 mg/m<sup>3</sup>).

Le CES préconise par ailleurs l'utilisation des méthodes active par pompage ou passive par diffusion, basée sur le piégeage des vapeurs de perchloroéthylène sur charbon actif, suivi d'une désorption en milieu solvant et analyse par CPG/FID. Pour le prélèvement passif, les échantillonneurs mis en œuvre seront obligatoirement du type B1 et devront satisfaire aux exigences de la norme EN 838.

Maisons-Alfort, le 19/06/2008

Au nom des experts du CES

« François Paquet »,

**le président du CES**



**SOMMAIRE**

<b>EXPERTISE COLLECTIVE :</b> .....	<b>4</b>
<b>SYNTHÈSE ET CONCLUSIONS</b> .....	<b>4</b>
Présentation de la question posée .....	4
Organisation de l'expertise .....	4
Description de la méthode .....	5
Conclusions de l'expertise collective .....	5
<b>SOMMAIRE</b> .....	<b>7</b>
<b>Préambule</b> .....	<b>10</b>
<b>Abréviations</b> .....	<b>12</b>
<b>Glossaire</b> .....	<b>14</b>
<b>PARTIE A - Rapport d'évaluation des effets sur la santé</b> .....	<b>15</b>
<b>1 Informations générales</b> .....	<b>17</b>
1.1 Identification .....	17
1.2 Propriétés physico-chimiques .....	17
1.3 Classifications et tableaux professionnels .....	18
<b>2 VLEP existantes</b> .....	<b>19</b>
2.1 VLEP européennes .....	19
2.1.1 Europe .....	19
2.1.2 France .....	19
2.1.3 Allemagne .....	19
2.1.4 Angleterre .....	20
2.2 VLEP américaines .....	20
2.2.1 OSHA .....	20
2.2.2 ACGIH .....	20
2.2.3 NIOSH .....	21
<b>3 Résumé de la synthèse du SCOEL</b> .....	<b>22</b>
<b>4 Toxicocinétique – Métabolisme</b> .....	<b>24</b>

<b>5</b>	<b>Toxicité générale</b>	<b>27</b>
<b>5.1</b>	<b>Toxicité chez l'homme</b>	<b>27</b>
5.1.1	Toxicité aiguë	27
5.1.2	Irritation	28
5.1.3	Sensibilisation	29
5.1.4	Neurotoxicité	29
5.1.5	Génotoxicité	32
5.1.6	Cancérogénicité	32
5.1.7	Reprotoxicité, toxicité du développement	33
<b>5.2</b>	<b>Toxicité chez l'animal</b>	<b>33</b>
5.2.1	Toxicité aiguë	33
5.2.2	Irritation	34
5.2.3	Sensibilisation	34
5.2.4	Neurotoxicité	34
5.2.5	Génotoxicité	34
5.2.6	Cancérogénicité	35
5.2.7	Reprotoxicité, toxicité du développement	35
<b>5.3</b>	<b>Cohérence homme-animal</b>	<b>36</b>
<b>6</b>	<b>Construction des VLEP</b>	<b>37</b>
<b>6.1</b>	<b>Valeur limite d'exposition sur 8 heures</b>	<b>37</b>
6.1.1	Choix de l'effet critique (et étude(s) correspondante(s))	37
6.1.2	Choix des facteurs de sécurité	37
6.1.3	Valeur de VLEP-8h retenue	37
<b>6.2</b>	<b>Valeur Limite Court Terme</b>	<b>37</b>
6.2.1	Choix de l'effet critique (et étude(s) correspondante(s))	37
6.2.2	Choix des facteurs de sécurité	38
6.2.3	Valeur de la VLCT retenue	38
<b>6.3</b>	<b>Mention peau</b>	<b>38</b>
<b>7</b>	<b>Conclusions</b>	<b>40</b>
<b>8</b>	<b>Bibliographie</b>	<b>41</b>
<b>PARTIE B - Rapport d'évaluation des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail</b>		<b>44</b>
<b>1-Introduction</b>		<b>45</b>
<b>2-Evaluation des méthodes de mesurage (prélèvement/analyse)</b>		<b>46</b>
<b>3-Présentation et discussion des méthodes de mesurage retenues</b>		<b>47</b>
<b>3-1 Classement des méthodes</b>		<b>47</b>

3-2	Méthode 1 : Prélèvement actif par pompage sur un tube rempli d'un adsorbant (généralement du charbon actif), désorption par le sulfure de carbone et analyse par CPG/FID .....	48
3-3	Méthode 2 : Prélèvement par diffusion passive sur badge, tube ou cartouche rempli d'un adsorbant solide généralement de type charbon actif, désorption au sulfure de carbone, analyse par CPG/FID.....	49
<b>4-Conclusions et recommandations du groupe .....</b>		<b>51</b>
<b>5-Support technique du rapport .....</b>		<b>52</b>
5-1	Liste des principaux paramètres évalués .....	52
5-2	Liste des principales sources consultées pour l'identification des méthodes de prélèvement analyse pour l'évaluation de l'exposition professionnelle.....	52
<b>Annexe 1 : Suivi des mises à jour du rapport.....</b>		<b>55</b>
<b>Annexe 2 : Synthèse des déclarations publiques d'intérêts des experts par rapport au champ de la saisine .....</b>		<b>56</b>

## **Préambule**

Le dispositif français d'établissement des VLEP comporte trois phases clairement distinctes :

- une phase d'expertise scientifique indépendante (seule phase confiée à l'agence) ;
- une phase d'établissement d'un projet réglementaire de valeur limite contraignante ou indicative par le ministère chargé du travail ;
- une phase de concertation sociale lors de la présentation du projet réglementaire au sein du Conseil d'orientation sur les conditions de travail (COCT). L'objectif de cette phase étant de discuter de l'effectivité des valeurs limites et de déterminer d'éventuels délais d'application, fonction de problèmes de faisabilité technico-économique.

L'organisation de la phase d'expertise scientifique nécessaire à la fixation des valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) a été confiée à l'Afsset dans le cadre du plan santé au travail 2005-2009 (PST).

Les VLEP telles que recommandées par le CES « expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel », sont des niveaux de concentration en polluants dans l'atmosphère des lieux de travail à ne pas dépasser sur une période de référence déterminée et en deçà desquels le risque d'altération de la santé est négligeable. Même si des modifications physiologiques réversibles sont parfois tolérées, aucune atteinte organique ou fonctionnelle de caractère irréversible ou prolongée n'est admise à ce niveau d'exposition pour la grande majorité des travailleurs. Ces niveaux de concentration sont déterminés en considérant que la population exposée (les travailleurs) est une population qui ne comprend ni enfants ni personnes âgées.

Ces niveaux de concentrations sont déterminés par les experts du CES à partir des informations disponibles dans des études épidémiologiques, cliniques ou de toxicologie animale. L'identification de ces concentrations sécuritaires pour la santé humaine nécessitent généralement d'appliquer des facteurs de correction aux valeurs identifiées directement par les études. Ces facteurs permettent de prendre en compte un certain nombre d'éléments d'incertitude inhérents à la démarche d'extrapolation conduite dans le cadre d'une évaluation des effets sanitaires des substances chimiques sur l'Homme.

Deux types de valeurs sont recommandées par le CES :

-une valeur limite d'exposition 8 heures : Il s'agit, sauf indication contraire, de la limite de la moyenne pondérée en fonction du temps de la concentration d'un agent chimique, dans l'air de la zone de respiration d'un travailleur au cours d'une journée de travail de 8 heures.

Dans l'état actuel des connaissances scientifiques (en toxicologie, médecine, épidémiologie), la VLEP-8h est censée protégée d'effets sur la santé à moyen et long termes, les travailleurs exposés régulièrement et pendant la durée d'une vie de travail à l'agent chimique considéré.

- une valeur limite d'exposition à court terme (VLCT) : Il s'agit d'une valeur limite correspondant à une exposition mesurée sur une période de référence de 15 minutes (sauf indication contraire) pendant le pic d'exposition quelle que soit sa durée. Elle vise à protéger les travailleurs des effets néfastes sur la santé (effets toxiques immédiats ou à court terme, tels que des phénomènes d'irritation), dus à des pics d'exposition.

Ces deux types de valeurs sont exprimés :

- soit en  $\text{mg}/\text{m}^3$ , c'est-à-dire en milligrammes d'agent chimique par mètre cube d'air et en ppm (parties par million), c'est-à-dire en centimètres cube d'agent chimique par mètre cube d'air, pour les gaz et les vapeurs ;
- soit en  $\text{mg}/\text{m}^3$  uniquement, pour les aérosols liquides et solides.
- soit en  $\text{f}/\text{cm}^3$ , c'est-à-dire en fibres par  $\text{cm}^3$  pour les matériaux fibreux.

La valeur de la VLEP-8h peut être dépassée sur de courtes périodes pendant la journée de travail à condition toutefois :

- que la moyenne pondérée des valeurs sur l'ensemble de la journée de travail ne soit pas dépassée.
- de ne pas dépasser la valeur de la VLCT si elle existe.

En plus des VLEP, le CES évalue la nécessité d'attribuer ou non une mention « peau », lorsqu'une pénétration cutanée importante est possible. Cette mention indique la nécessité de prendre en compte la voie d'exposition cutanée dans l'évaluation de l'exposition et, le cas échéant, de mettre en œuvre des mesures de prévention appropriées (telles que le port de gants de protection). La pénétration cutanée des substances n'est pas prise en compte pour la détermination des niveaux de valeurs limites atmosphériques et peut donc potentiellement entraîner des effets sanitaires indépendamment du respect de ces dernières.

Le CES évalue également les méthodes de référence applicables pour la mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail. Les différents protocoles sont classés en fonction des méthodes mises en œuvre. Ces dernières sont ensuite évaluées et classées en fonction de leur conformité à la norme de 2006, EN 482 : « Atmosphère des lieux de travail – Exigences générales concernant les performances des modes opératoires de mesurage des agents chimiques ». Le classement est réalisé selon deux catégories :

- la catégorie 1 pour des méthodes entièrement validées : fiabilité, précision, spécificité, sensibilité, conservation des prélèvements...
- la catégorie 2 pour des méthodes indicatives (des critères de validation ne sont pas précisés dans le protocole ou ne sont pas suffisamment explicités).

Les méthodes de catégorie 1 sont celles qui sont recommandées de façon préférentielle pour les contrôles d'exposition en référence à des VLEP réglementaires contraignantes. En l'absence de méthodes de catégorie 1, les méthodes de catégorie 2 sont recommandées pour les contrôles d'exposition en référence à des VLEP réglementaires indicatives.

## **Abréviations**

ACGIH : american conference of governmental industrial hygienists

ADN : acide désoxyribonucléique

AFNOR : association française de normalisation

CES : comité d'experts spécialisés

CSLEP : comité scientifique en matière de limites d'exposition professionnelle à des agents chimiques ou SCOEL en anglais

CE : Commission européenne

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer

DFG : deutsche forschung gemeinschaft (Allemagne)

EINECS : european inventory of existing commercial substances (inventaire européen des substances chimiques commerciales existantes)

ELINCS : european list of notified substances (liste européenne des substances notifiées)

GESTIS : gefahrstoffinformationssystem (système d'information sur les substances dangereuses)

HSE : health and safety executive (Grande-Bretagne)

IC: Intervalle de confiance

IDLH : immediately dangerous to life or health (valeurs définies par le NIOSH)

INRS : institut national de recherche et de sécurité (France)

LOAEL : lowest observed adverse effect level; dose minimale entraînant un effet néfaste observé

LOD : limit of detection (limite de détection)

LOQ : limit of quantification (limite de quantification)

MAK : maximale arbeitsplatz-konzentration (concentration maximale des lieux de travail)

MEBA : Microscopie électronique à balayage analytique

META : Microscopie électronique à transmission analytique

MOCP : Microscopie optique à contraste de phase

MDHS : methods for the determination of hazardous substances (methods définies par le HSE)

NIOSH : National institut for occupational safety and health (USA)

NOAEL : No observed adverse effect; dose maximale sans effet néfaste observé

NOEC : No observed effect concentration, concentration sans effet observé

NR : non renseigné

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

OSHA : occupational safety and health administration (USA)

PBPK : Physiologically Based Pharmacokinetic

PEL : permissible exposure limits (valeurs définies par l'OSHA)

PM : poids moléculaire

PNSM : programme national de surveillance du mésothéliome

ppm : parties par millions

REL : Recommended exposure limits (valeurs définies par le NIOSH)

RR : Risque relatif

SCOEL : scientific committee for occupational exposure limits (ou CSLEP en français)

STEL : short term exposure limit (limite d'exposition court terme)

TSH: Thyroid Stimulating Hormone (hormone thyroïdienne)

TWA : time weighted average (moyenne pondérée dans le temps)

VLCT : valeur limite court terme

VLEP : valeur limite d'exposition professionnelle

VME : valeur moyenne d'exposition

## **Glossaire**

BMD : (Benchmark dose) : dose correspondant à un niveau de réponse fixé a priori (généralement 1, 5 ou 10 %), calculée à partir de la relation dose – réponse chez l'animal ou l'homme.

ERU (Excès de risque unitaire): Probabilité pour un individu de développer un cancer lié à une exposition égale, en moyenne sur sa durée de vie, à une unité de dose de la substance toxique.

Exemple ERU =  $10^{-5}$  est la probabilité supplémentaire de 0,00001 par rapport au risque de base de contracter un cancer lié à l'exposition étudiée.

ERI (Excès de risque individuel) = ERU x CI. Il s'agit de du produit de l'ERU et de la dose reçue par un individu. C'est d'un point de vu théorique la probabilité supplémentaire d'observer l'effet néfaste lié à l'agent étudié chez un individu.

Numéro CAS (numéro du Chemical Abstract Service) d'une substance chimique : c'est le numéro d'enregistrement de cette substance auprès de la banque de données du Chemical Abstract Service, qui est une division de l'American Chemical Society. Un numéro unique et spécifique est ainsi assigné à chaque substance qui a été décrite dans la littérature.

Numéro CE : il s'agit suivant le cas du numéro EINECS ou du numéro ELINCS. Le numéro EINECS identifie la substance dans l'inventaire des substances chimiques existantes commercialisées en Europe avant le 18 septembre 1981. Le numéro ELINCS identifie la substance dans la liste des substances chimiques introduites sur le marché européen après le 18 septembre 1981 et notifiées conformément à la directive 67/548/CEE.

Numéro Index : il s'agit du numéro attribué aux substances dangereuses inscrites sur la liste de l'Annexe I de la directive 67/548/CEE.

LOAEL : il s'agit de la dose minimale entraînant un effet considéré comme néfaste statistiquement significatif par rapport au témoin.

NOAEL : il s'agit de la dose maximale n'entraînant pas d'effet néfaste statistiquement significatif par rapport au témoin, issue de l'identification du LOAEL. Autrement dit, c'est la dose testée qui précède directement le LOAEL.

Valeur limite 8 heures ou VME 8 heures : il s'agit de la valeur pour la moyenne dans le temps des concentrations auxquelles un travailleur est effectivement exposé au cours d'un poste de 8 heures.

VLCT : il s'agit d'une valeur limite qui se rapporte à une période de référence de 15 minutes (sauf indication contraire) pendant le pic d'exposition.

VLE : il s'agit d'une valeur qui ne devrait jamais être dépassée et qui est mesurée sur une durée maximale de 15 minutes : le prélèvement est limité à la durée du pic d'exposition (quand cela est techniquement possible) sans dépasser 15 minutes.

## **PARTIE A - Rapport d'évaluation des effets sur la santé**

Ce document est basé sur les publications originales ainsi que sur les évaluations de risque du DECOS-NEG (2003), du DECOS (2004), du projet de recommandations du SCOEL (2008) et du projet EU-DRAR (2008). Le récent projet de rapport de l'US EPA (External Review Draft, 2008) a aussi été consulté. Un complément bibliographique a été réalisé sur MedLine pour les années 2007 et 2008.

# 1 Informations générales

Le perchloroéthylène est susceptible de se décomposer lors de son utilisation. Non stabilisé et en présence de dioxygène et de lumière, il s'oxyde (oxydation photochimique) en donnant, en particulier, du phosgène ( $\text{COCl}_2$ ) et du chlorure d'hydrogène. La stabilisation des produits commerciaux est assurée par des amines (triéthylamine...) associées ou non à des antioxydants (phénols substitués...) (Vignes et al., 2008).

## 1.1 Identification

Nom	Tétrachloroéthylène
Numéro CAS	127-18-4
Numéro EINECS	204-825-9
Synonymes	1,1,2,2-Tétrachloroéthylène ; perchloroéthylène ; ethylene tetrachloride ; tétrachloréthène
Formule brute	$\text{Cl}_2\text{C}=\text{CCl}_2$

## 1.2 Propriétés physico-chimiques

Forme physique	Liquide incolore, à odeur d'éther ou de chloroforme.
Poids moléculaire	165,834 g
Point d'ébullition	121,1 °C
Point de fusion	-22,3 °C
Limites d'explosivité	Non explosif
Pression de vapeur	18,5 mm Hg (2,4 kPa) à 25 °C
Densité	Liquide : $d_4^{20}$ 1,6230 ; Vapeur : 5,8 (par rapport à l'air, à 20 °C)
Facteurs de conversion	1 ppm = 6,90 mg/m <sup>3</sup> à 20 °C
Solubilité	Eau: presque insoluble (0,015 g/100 mL à 25 °C); miscible avec l'éthanol, l'éther, le chloroforme et le benzène

LogKow	2,67 (2,53 à 3,40)
Koc	247 (200 à 360)
Seuil olfactif	1,0 ppm (ATSDR, 1997)

### 1.3 Classifications et tableaux professionnels

Classification européenne (n° ATP de la directive 67/548/CEE et date)	- 29 <sup>th</sup> ATP : Carc. Cat. 3, R40, N, R51-53. - Etiquetage: Xn, N; R40, 51/53; S23-36/37,61 (cf. EU RAR, 2008)
Classification CIRC	Group 2A: Probably carcinogenic to humans (Vol. 63; 1995)
Tableau de maladie professionnelle	RG 12 : "Affections professionnelles provoquées par les hydrocarbures aliphatiques halogénés énumérés ci-après : dichlorométhane ; ..."  RA 21 : "Affections professionnelles provoquées par les dérivés halogénés suivants des hydrocarbures aliphatiques : dichlorométhane..."
Classement GHS	<i>Carc 2, Aquatique Chronique 2 – H351, H411</i>

## 2 VLEP existantes

### 2.1 VLEP européennes

#### 2.1.1 Europe

Source / date		SCOEL, SUM/133, février 2008
TWA – 8h	mg/m <sup>3</sup>	138
	ppm	20
STEL	mg/m <sup>3</sup>	275
	ppm	40
Mention peau		oui

#### 2.1.2 France

Source / date		INRS, ED984 (2008)
Contraignant / indicatif		
VLEP – 8h	mg/m <sup>3</sup>	335
	ppm	50
VLCT – 15 min	mg/m <sup>3</sup>	
	ppm	
Mention peau		non

#### 2.1.3 Allemagne

Source / date		List of MAK and BAT Values 2007: aucune valeur	
Valeurs	TWA- 8h	mg/m <sup>3</sup>	
		ppm	
MAK (DFG)	STEL 15min	mg/m <sup>3</sup>	
		ppm	
Valeurs	TWA- 8h	mg/m <sup>3</sup>	

réglementaires (AGS)		ppm	
	STEL 15min	- mg/m <sup>3</sup>	
		ppm	
Mention peau		oui	

### 2.1.4 Angleterre

Source / date		GESTIS International limit values database consultée le 10/02/2009 : <a href="http://www.dguv.de/bgia/en/gestis/limit_values/index.jsp">http://www.dguv.de/bgia/en/gestis/limit_values/index.jsp</a>	
TWA – 8h	mg/m <sup>3</sup>	345	
	ppm	50	
STEL	mg/m <sup>3</sup>	689	
	ppm	100	
Mention peau		non	

## 2.2 VLEP américaines

### 2.2.1 OSHA

		OSHA	
Source / date		ACGIH 2007 Guide to occupational exposure values	
PEL	mg/m <sup>3</sup>		
	ppm	100	
Mention peau		non	

### 2.2.2 ACGIH

		ACGIH	
Source / date		ACGIH, 2007	
TLV-TWA	mg/m <sup>3</sup>	170	
	ppm	25	

TLV-STEL	mg/m <sup>3</sup>	685
	ppm	100
TLV-C	mg/m <sup>3</sup>	
	ppm	
Mention peau		non

### 2.2.3 NIOSH

		NIOSH
Source / date		ACGIH 2007 Guide to occupational exposure values
REL-TWA	mg/m <sup>3</sup>	
	ppm	
REL-ST	mg/m <sup>3</sup>	
	ppm	
IDLH		150 ppm
Mention peau		

### 3 Résumé de la synthèse du SCOEL

Le perchloroéthylène (PERC) est facilement absorbé après une exposition par inhalation, ingestion ou à travers la peau. La principale voie d'élimination est de loin l'expiration sous forme inchangée. Il existe un relativement grand nombre d'informations sur les effets potentiels du perchloroéthylène à doses répétées chez l'homme et, chez l'animal, par inhalation et par voie orale.

Les études chez l'homme sont des enquêtes sur la santé des salariés et des études recherchant spécifiquement des effets potentiels sur le foie, les reins, le système nerveux et la vision des couleurs.

Des résultats variables et des difficultés d'interprétation sont apparus dans les enquêtes concernant les travailleurs exposés à des faibles concentrations de perchloroéthylène (moins de 100 ppm, 690 mg/m<sup>3</sup>). Une étude concluait à l'absence de répercussion sur la fréquence des symptômes subjectifs, sur les résultats des tests psychomoteurs et sur les marqueurs de toxicité hépatique et rénale pour des nettoyeurs à sec exposés à 21 ppm (145 mg/m<sup>3</sup> pour 6 ans) en moyenne sur 8 heures par rapport à un groupe témoin non exposé.

Deux études spécifiquement orientées sur l'hépatotoxicité ainsi que plusieurs enquêtes n'ont pas réussi à montrer une hépatotoxicité induite par le PERC pour des expositions inférieures à 50 ppm (339 mg/m<sup>3</sup>; moyenne sur 8 h). De même, six études ainsi que plusieurs enquêtes sur la santé des travailleurs concernant le risque néphrotoxique n'ont fourni aucune preuve convaincante de toxicité rénale induite par le perchloroéthylène pour des expositions moyennes de 1,2 à 23 ppm (8,3 à 156 mg/m<sup>3</sup>).

Des études ont spécifiquement recherché les effets potentiels du perchloroéthylène sur le système nerveux : un lien clair n'a pas été établi entre les déficits neurocomportementaux/neurologiques et des expositions répétées au perchloroéthylène en milieu de travail (nettoyage à sec) à des niveaux d'exposition allant jusqu'à 67 ppm (462 mg/m<sup>3</sup> pendant 10 ans) ou chez des volontaires à des concentrations allant jusqu'à 150 ppm (1035 mg/m<sup>3</sup> ; 7,5 heures/jour pendant 5 jours). Il y a très peu d'études qui ont spécifiquement recherché les effets du perchloroéthylène sur la discrimination des couleurs et aucune conclusion fiable ne peut être tirée.

Globalement, il n'existe pas de preuves convaincantes provenant d'études chez l'homme concernant des effets induits par l'exposition à des doses répétées de perchloroéthylène à des niveaux d'exposition allant jusqu'à 25 ppm (173 mg/m<sup>3</sup>). Cette valeur est considérée pour la caractérisation des risques comme un NOAEC chez l'homme.

En ce qui concerne les études animales, le foie, les reins et les poumons se sont révélés être les principaux organes cibles de la toxicité induite par le perchloroéthylène. Chez la souris, la toxicité hépatique observée à la suite d'une exposition par inhalation ou d'une administration par voie orale est associée à la prolifération des peroxysomes, un effet qui n'est pas transposable à l'homme. Aucune toxicité hépatique n'a été observée chez le rat.

Pour les effets rénaux, observés chez le rat et la souris, une LOAEC par inhalation de 100 ppm (690 mg/m<sup>3</sup> ; équivalente à une dose interne de 345 mg.kg<sup>-1</sup>.jour<sup>-1</sup>) ainsi qu'un LOAEL par voie orale de 390 mg.kg<sup>-1</sup>.jour<sup>-1</sup> ont été déterminés à partir des études de cancérogenèse. La néphropathie à gouttelettes hyalines a été observée chez le rat mâle après exposition par inhalation ou par voie orale, mais ce phénomène spécifique du rat mâle n'est pas pertinent pour l'homme et ne se produit qu'à des concentrations élevées (1000 ppm, 6900 mg/m<sup>3</sup> et 1000-1500 mg.kg<sup>-1</sup>.jour<sup>-1</sup>) lors d'exposition de relativement courtes durées.

Une congestion des poumons a été observée chez la souris après une exposition de 2 ans par inhalation à  $\geq 100$  ppm (690 mg/m<sup>3</sup>). Cent ppm (690 mg/m<sup>3</sup>) est donc aussi le LOAEC pour cet effet pulmonaire.

Globalement, d'après les données humaines et animales, la pertinence pour la santé humaine des altérations rénales (observées chez la souris et le rat par inhalation) et de la congestion pulmonaire (observée chez la souris par inhalation) ne peut être exclue. Un LOAEC de 100 ppm (690 mg/m<sup>3</sup>) déterminé chez la souris par inhalation pour la néphrotoxicité et l'atteinte pulmonaire et un LOAEL de 390 mg.kg<sup>-1</sup>.jour<sup>-1</sup> déterminé chez la souris par administration orale pour les altérations rénales sont donc pris pour la caractérisation de ces risques.

Le DECOS/Nordic Expert Group (2003) a conclu que des effets sur le système nerveux central pouvaient être attendus chez l'homme pour une exposition court terme à 100 ppm (689 mg/m<sup>3</sup>). Les effets signalés sont des maux de tête, vertiges, étourdissements, érythème rougeur, difficulté à parler, somnolence, perte d'inhibitions, euphorie, sentiment d'exaltation, et des problèmes de coordination motrice. Il a également été conclu que des études qualifiées d'inadéquates suggèrent des effets neurologiques en dessous de 100 ppm (15 ppm niveau médian).

Le PERC a induit des cancers hépatiques chez la souris et des tumeurs des tubules rénaux chez le rat mâle. Certaines études suggèrent qu'il peut induire des cancers chez l'homme, mais les preuves ne sont pas concluantes : l'interprétation est gênée par des coexpositions avec d'autres solvants et limitée par l'absence de témoins pour les facteurs liés à l'âge.

Les tests de génotoxicité démontrent que l'exposition au PERC ne présente pas de risque génotoxique pour l'homme. Il peut être conclu que les tumeurs induites chez les rongeurs sont basées sur un mode d'action non génotoxique probablement via un métabolite : l'acide trichloroacétique. Ceci permet d'établir une VLEP basée sur la santé.

Il y a très peu de preuves suggérant une augmentation du risque d'avortement spontané chez la femme. Il n'existe pas de preuve d'association avec des malformations congénitales ou d'effet sur la fertilité masculine. Le PERC passe dans le lait maternel et une toxicité hépatique a été signalée chez des enfants allaités dont la mère était exposée au PERC. Chez l'animal, la toxicité fœtale n'a été expérimentalement observée qu'à des concentrations toxiques pour les femelles. Des effets mineurs sur les organes de reproduction mâle ont été rapportés à 300 ppm (2067 mg/m<sup>3</sup>). Les données provenant d'études à plusieurs doses ou concentrations de PERC sont insuffisantes pour déterminer des niveaux sans effets (cf. DECOS, 2003).

L'effet critique sur le système nerveux central sert de base pour la détermination d'une VLEP. Selon la documentation NEG-DECOS (2003), la valeur de 20 ppm (138 mg/m<sup>3</sup>) est le NOAEL chez l'homme à partir duquel une VLEP basée sur la santé peut être recommandée.

Pour la détermination d'une STEL, le DECOS a estimé un LOAEL de 1500 mg/m<sup>3</sup> (218 ppm) et un NOAEL de 750 mg/m<sup>3</sup> (109 ppm) basé sur les études de Stewart et al. (1961) et Rowe et al. (1952). En considération de ces données limitées, un STEL de 250 mg/m<sup>3</sup> (36 ppm) est recommandé. Le STEL de 40 ppm (275 mg/m<sup>3</sup>) choisi est basé sur l'approche de la valeur préférée.

Le SCOEL recommande une valeur moyenne sur 8h de 20 ppm et une valeur court terme (15 min) de 40 ppm.

En fonction des données de Tsuruta (1975) et des règles d'attribution de la notation peau par l'ECETOC (1993), la dose systémique correspondrait à 70 % de la dose inhalée lors d'une exposition moyenne de 20 ppm sur 8h. Le SCOEL en conclut qu'il faut appliquer une notation peau.

## 4 Toxicocinétique – Métabolisme

Les informations disponibles, chez l'homme et l'animal, sont suffisantes pour informer sur les caractéristiques pharmacocinétiques du perchloroéthylène (PERC) (EU-DRAR, 2008 ; SCOEL Sum 133, 2008 ; WHO, 2006 ; Casarett & Doull's, 2008).

Tant chez l'homme que chez l'animal, le PERC est rapidement absorbé que ce soit par inhalation ou ingestion. Chez l'homme, environ 90% du PERC inhalé initialement est retenu mais ce taux chute à 50% après une exposition de 8h. Après absorption, le PERC se distribue par voie systémique dans tous les organes et tissus et plus particulièrement dans les graisses dans lesquelles il s'accumule sous forme inchangée. Il peut également y avoir résorption transcutanée (cf. § 6.3). Il traverse la barrière hémato-encéphalique et le placenta (exposition du fœtus) ; il contamine le lait maternel. Les données animales et humaines indiquent qu'une part relativement faible du PERC absorbé est métabolisé. La fraction métabolisée diminue en fonction de la dose ce qui suggère un métabolisme saturable.

Quelle que soit la voie d'exposition chez l'homme et les animaux de laboratoire, la voie d'élimination principale est l'exhalation du composé inchangé (env. 95% chez l'homme), avec de petites quantités présentes dans les urines sous forme de métabolites. L'étude récente de Chiu et al (2007), qui a porté sur 7 sujets masculins exposés à 1 ppm/6h puis suivis pendant 6 jours, confirment les données sur la rétention alvéolaire et la clairance expiratoire obtenues à plus fortes concentrations dans les études précédentes.

La capacité de métabolisation des rongeurs est plus importante que celle de l'homme : selon les auteurs entre 2 et 88 % de la dose administrée en fonction de l'espèce et de la dose (souris > rat >> homme). L'acide trichloracétique est le principal métabolite à côté d'autres métabolites mineurs tels que l'acide oxalique, l'acide dichloracétique, l'éthylène-glycol, le trichloracétamide, divers thioéthers et le dioxyde de carbone.

La principale voie métabolique est la voie oxydative intrahépatique (par l'intermédiaire du cytochrome P450); c'est elle qui conduit à la formation de dérivés chlorés dont l'acide trichloracétique qui est le métabolite urinaire majeur représentant environ 1-3% (chez l'homme) de la dose inhalée (cf. Figure 1).

Le PERC est aussi métabolisé par une voie mineure de conjugaison avec le glutathion (cf. Figure 2). Le conjugué obtenu est le S-(trichlorovinyl) glutathion qui est excrété dans la bile où il est clivé en S-(trichlorovinyl)-L-cystéine. Cette dernière peut être détoxifiée par acétylation dans le foie et excrétée dans l'urine ou activée métaboliquement par une bêta-lyase rénale en dichlorothiokétène et d'autres métabolites réactifs. Ces métabolites réactifs peuvent se lier aux protéines ou d'autres macromolécules par des liaisons covalentes (adduits) ou réagir avec l'eau pour former du dichloroacétate. Le dichlorothiokétène est considéré comme le métabolite ultime responsable de la néphrotoxicité et de la mutagénicité du PERC.

Figure 1 : Schéma métabolique de la voie oxydative (NEG-DECOS, 2003)

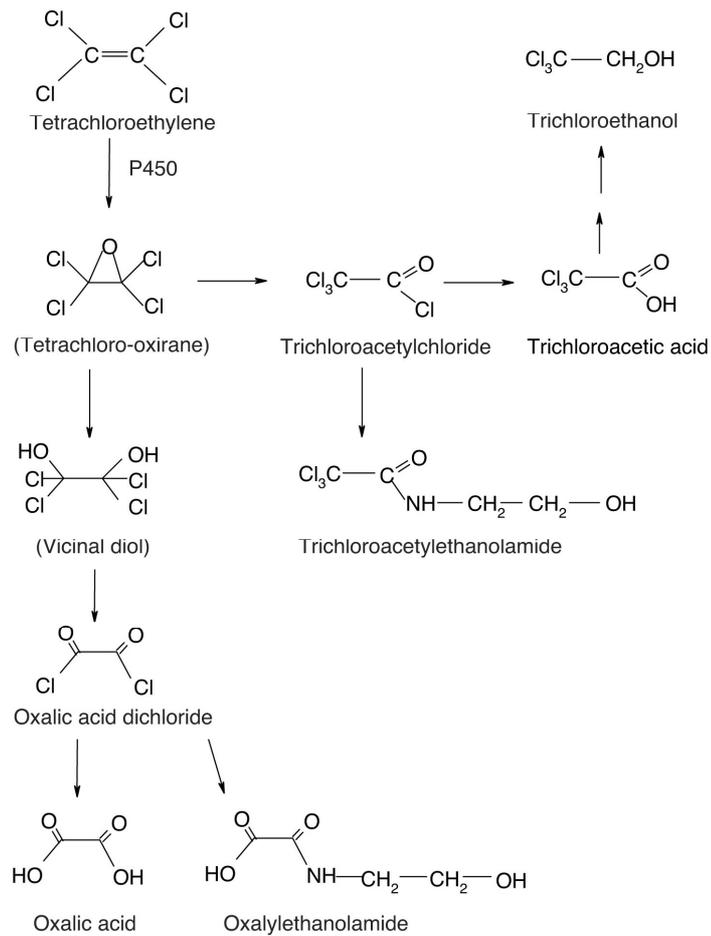
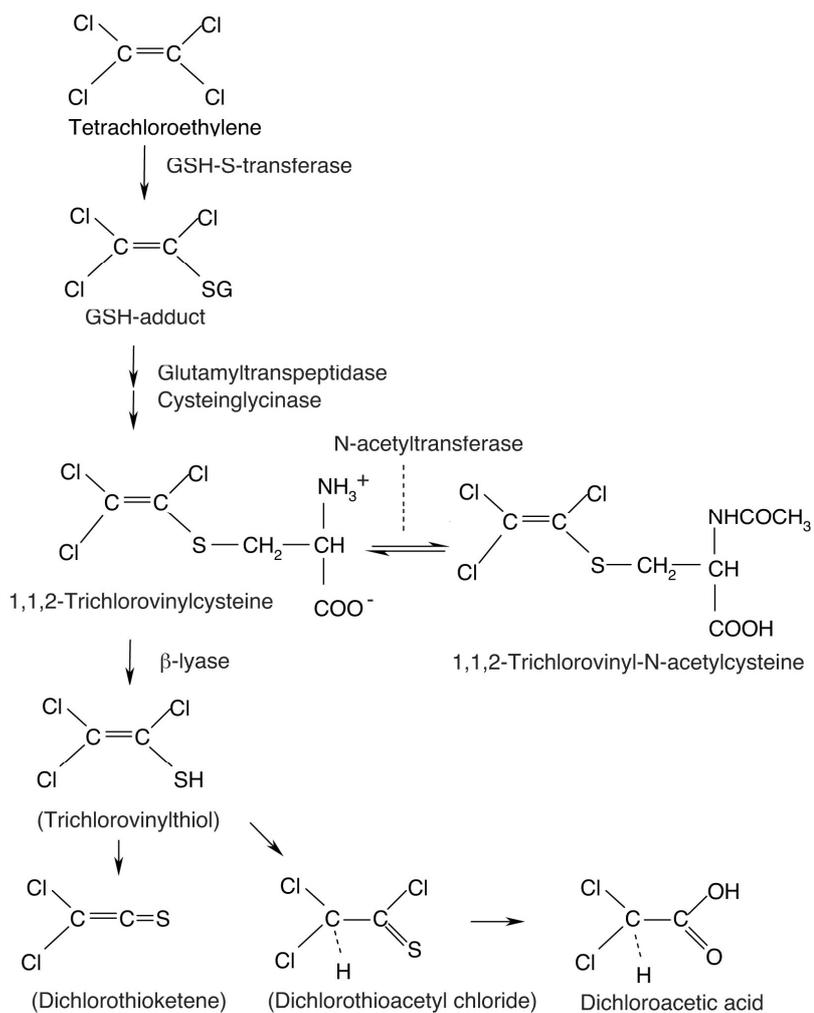


Figure 2 : Schéma métabolique de la voie de la conjugaison (NEG-DECOS, 2003)



## 5 Toxicité générale

Le PERC présente une toxicité sur différents organes s'il est inhalé à des concentrations élevées. Les effets comprennent des altérations des fonctions neurologiques. Des altérations du foie et des reins ont aussi été observées. Le PERC est un cancérigène chez l'animal mais les conclusions sont susceptibles de ne pas être transposables à l'homme car le mécanisme d'action retenu chez l'animal (*i.e.* souris) n'intervient pas chez l'homme (Mundt 2003 ; DECOS-NEG, 2003). L'Agence Internationale de Recherche sur le Cancer (IARC) a classé le PERC dans la catégorie 2A : indications limitées de cancérogénicité pour l'homme et indications suffisantes de cancérogénicité pour l'animal de laboratoire.

### 5.1 Toxicité chez l'homme

#### 5.1.1 Toxicité aiguë

Plusieurs études d'exposition contrôlée ont été réalisées. Les principaux effets observés ont été l'irritation des yeux et du système respiratoire, une perte de la coordination ainsi que d'autres effets sur le système nerveux central : céphalée, somnolence (Tableau 3).

L'étude de Rowe et al. (1952) a permis de déterminer un NOAEC de 106 ppm (731 mg/m<sup>3</sup>) pour les effets subjectifs survenant après une exposition d'une heure : des malaises et une somnolence étaient observés dans cette étude à partir d'une exposition de 2h à 216 ppm (1490 mg/m<sup>3</sup>). Dans l'étude de Stewart et al (1970), des effets subjectifs (système nerveux central) ont été observés à la suite d'une exposition de 7h à 100 ppm (690 mg/m<sup>3</sup>) permettant d'identifier une LOAEC. Bien que ces deux études sur des volontaires sains soient limitées dans leur conception, elles ont néanmoins été considérées comme suffisamment robustes pour faire progresser l'évaluation de risque européenne : le NOAEC de 106 ppm/1h pour les pics d'exposition court terme et le LOAEC de 100 ppm/7h pour la VLEP sur 8h (EU-DRAR, 2008).

**Tableau 3 : Etudes chez des volontaires humains (EU-DRAR, 2008 ; SCOEL, 2008)**

Study	Subjects	Effects
Rowe et al (1952)	4 sujets exposés en moy. à 1060 ppm pendant 1-2 min	Irritation marquée des yeux et des voies respiratoires supérieures ; malaise sévère chez une personne après 2 min d'exposition ; complète récupération
	2 sujets exposés en moy. à 600 ppm pendant 10 min	Irritation des yeux et du nez, malaises, oppression, engourdissement de la bouche, perte d'inhibition, difficulté de coordination, récupération complète en 1h
	4 sujets exposés en moy. à 280 ppm pendant une durée	Sensation de malaise, sensation de brûlure des yeux, congestion des sinus frontaux,

	maximale de 2h	épaississement de la langue, irresponsabilité, nausée, altération de la coordination motrice. Un sujet s'est senti souffrant pendant plusieurs heures, les autres ont récupéré en moins d'une heure.
	4 sujets exposés en moy. à 216 ppm pendant une durée maximale de 2h	Légère irritation oculaire et congestion temporaire des sinus, malaise (ébrété), somnolence
	6 sujets exposés en moy. à 106 ppm pendant 1h	Légère irritation oculaire lors des pics de concentration, aucun effet neurologique. NOAEC irritation respiratoire et effets neurologiques type somnolence (ATSDR, 1997 ; EU-DRAR, 2008 ; SCOEL, 2008). LOAEC irritation oculaire (ATSDR, 1997).
Stewart et al (1970)	- 11 sujets exposés à 100 ppm (690 mg/m <sup>3</sup> ) pendant 7h - 5 sujets exposés à 100 ppm (690 mg/m <sup>3</sup> ) pendant 7h, 5 jours consécutifs	La plupart des sujets éprouvent un ou plusieurs des symptômes suivants : irritation modérée des yeux, du nez ou de la gorge, céphalée frontale, rougeur, somnolence, difficulté de sommeil.

## 5.1.2 Irritation

### Irritation respiratoire

Les vapeurs de PERC ont entraîné des irritations du tractus respiratoire chez des volontaires exposés à des concentrations supérieures ou égales 216 ppm (1490 mg/m<sup>3</sup> ; irritations nasales : écoulements légers) pendant 45 min à 2 h. Aucune irritation n'était observée à 106 ppm (731 mg/m<sup>3</sup>) pendant 1 h (Rowe et al, 1952 ; cf Tableau 3). Dans une autre étude sur des volontaires (Stewart et al, 1970), certains sujets se sont plaints d'une irritation nasale modérée qui s'est développée dans les deux premières heures et disparaissait avant la fin des 7 h d'exposition.

### Irritation oculaire

Dans l'étude de Rowe et al (1952) sur des volontaires exposés à des vapeurs, des sujets se sont plaints d'une douleur oculaire légère et persistante lors d'une exposition à 216 ppm (1490 mg/m<sup>3</sup>) et d'une sensation de brûlure à 280 ppm (1932 mg/m<sup>3</sup>). Les auteurs ont conclu que la concentration de 106 ppm (731 mg/m<sup>3</sup>) pouvait être considérée comme une NOAEC pour l'irritation oculaire. Ultérieurement dans l'étude de Stewart et al (1970), des volontaires exposés à 100 ppm (690 mg/m<sup>3</sup>) se sont plaints d'une irritation oculaire modérée se développant dans les deux premières heures et disparaissant avant la fin des 7 h d'exposition. Deux des 5 sujets de cette étude qui ont été exposés à la même concentration mais durant 5 jours consécutifs ont constamment évoqué une irritation oculaire modérée.

Aucune étude n'a rapporté des cas de projection accidentelle de PERC liquide sur l'œil (EU-DRAR, 2008).

### Irritation cutanée

Le PERC est un irritant cutané chez l'homme provoquant des érythèmes et des cloques. Les symptômes peuvent perdurer plusieurs mois après le contact (EU-DRAR, 2008 ; ATSDR, 1997).

L'irritation cutanée se produit en cas de contact avec du PERC liquide (immersion ou port de vêtements trempés) et non pas en cas d'exposition professionnelle habituelle (DECOS-NEG, 2003).

### 5.1.3 Sensibilisation

Étant donné l'ampleur et la nature extensive de l'exposition au PERC tant du fait de l'exposition professionnelle que de l'exposition à des produits de consommation, l'absence de rapports mentionnant des cas de sensibilisation cutanée ou respiratoire indique que son potentiel sensibilisant est négligeable ou nul (EU-DRAR, 2008).

### 5.1.4 Neurotoxicité

Le DECOS-NEG (2003) et l'Union Européenne (EU-DRAR, 2008) ont analysé l'ensemble des données épidémiologiques.

Les études épidémiologiques confirment la neurotoxicité du PERC et montrent que de tels effets doivent être attendus en cas d'exposition à des concentrations supérieures à 100 ppm (690 mg/m<sup>3</sup>). Les effets observés incluent : céphalées, vertiges, étourdissements, rougeurs, difficultés d'élocution, somnolence, perte des inhibitions, réjouissance, sentiment d'extase et altération de la coordination motrice.

Bien que de nombreuses études sur la santé des salariés exposés en chronique au PERC aient été réalisées, l'EU-DRAR estime qu'il est difficile de réaliser une interprétation des résultats du fait que la plupart d'entre elles sont critiquables tant au niveau de leur conduite que dans la présentation de leurs résultats. Dans son expertise le DECOS-NEG (2003) a décidé de ne pas utiliser certaines études suggérant l'apparition d'effets neurologiques à des concentrations inférieures à 100 ppm du fait de failles méthodologiques ou de résultats ne permettant pas de conclure. L'EU-DRAR a aussi estimé que les enquêtes dans lesquelles les salariés sont exposés à des concentrations inférieures à 100 ppm présentent des résultats variables et des difficultés d'interprétation.

### Etudes épidémiologiques

Les effets potentiels d'une exposition chronique au PERC sur le système nerveux ont été explorés par des études de terrain sur des salariés d'entreprises de nettoyage à sec et une étude plutôt environnementale chez des personnes vivant à côté de ces entreprises (Altmann, 1995). Les auteurs de ces études ont globalement examiné les aspects neurocomportementaux et neurologiques. Des petites altérations de performance ont été détectées par les tests neurocomportementaux chez les nettoyeurs à sec. Dans une étude, une plus grande fréquence de troubles neurologiques a été aussi observée.

Dans l'ensemble, il est difficile d'attribuer une signification toxicologique à l'ensemble de ces résultats du fait de failles méthodologiques incluant l'absence de groupe témoin (ou le choix inapproprié d'un groupe témoin), un manque de relation entre les expositions et les réponses observées, certaines incohérences de résultats entre les tests et entre les études et/ou, enfin, le faible nombre de sujets recrutés pour ces études. Au total, ces études ne démontrent pas une association claire entre des atteintes neurocomportementales et/ou neurologiques pour des expositions chroniques à des concentrations inférieures à 67 ppm (462 mg/m<sup>3</sup> ; Ferroni et al, 1992).

Echeverria et al, (1995) ont réalisé une étude comportementale sur 65 nettoyeurs à sec répartis en 3 groupes d'exposition : basse (11,2 ppm; 77,3 mg/m<sup>3</sup>), modérée (23,2 ppm; 160 mg/m<sup>3</sup>) et haute (40,8 ppm; 282 mg/m<sup>3</sup>). Les auteurs ont trouvé une vulnérabilité des fonctions faisant intervenir la fonction visuelle chez les sujets employés comme opérateurs durant une moyenne de 14,6 années et pour une concentration de 41 ppm. Aucun effet n'a été trouvé avec le test d'appréhension de

chiffres (digit span test). Aucun effet sur la fonction cognitive ou sur l'humeur n'a été trouvé chez les sujets exposés le plus longtemps au PERC, ni aucune association entre le PERC et l'humeur (tension, colère, dépression, fatigue, confusion). Cette étude est entachée d'insuffisances telles que l'absence de groupe témoin et la non prise en compte d'expositions antérieures à des neurotoxiques. Au vu de ces insuffisances et de la relative absence de gravité des variations observées, il est difficile de tirer de cette étude une conclusion toxicologique.

Ferroni et al (1992) ont examiné les effets neurocomportementaux de l'exposition professionnelle au PERC chez 60 femmes travaillant dans des établissements de nettoyage à sec (10 ans de service en moyenne) par comparaison avec un groupe témoin (n=30) équivalent en âge, sexe et en résultat pour le test de vocabulaire recruté dans une entreprise de nettoyage n'utilisant pas de solvant. Les concentrations en PERC étaient comprises entre 1 et 67 ppm (6,9 à 462 mg/m<sup>3</sup> ; médiane à 15 ppm, 104 mg/m<sup>3</sup>). Une batterie de 5 tests neurocomportementaux a été utilisée pour évaluer les performances motrices, l'attention, la mémoire court terme, l'efficacité intellectuelle et la capacité d'abstraction : « *finger tapping with both dominant and non-dominant hands, simple reaction times, digit symbol, and shape comparison in two different versions constructed to test vigilance and the response to moderate stress* ». Par ailleurs, des échantillons sanguins ont été prélevés avant les évaluations afin de mesurer le PERC et la prolactine sérique : ces mesures avaient pour objet de tester l'hypothèse suivant laquelle une exposition long terme au PERC était susceptible d'affecter le contrôle dopaminergique de la sécrétion de prolactine et de diminuer les performances neurocomportementales. Au total, les auteurs n'ont pu démontrer de lien entre une exposition chronique au PERC jusqu'à 67 ppm (462 mg/m<sup>3</sup>) et la sécrétion de prolactine ou les performances neurocomportementales.

Seeber (1989). Cette étude comprenait 101 employés d'établissements de nettoyage à sec (57 sujets exposés en moyenne à 12 ppm (83 mg/m<sup>3</sup>) et 44 à 54 ppm (373 mg/m<sup>3</sup>) ainsi que 84 sujets témoins employés dans des grands magasins et à la réception d'hôtels. Les sujets devaient répondre à un questionnaire sur les symptômes neurologiques et se soumettre à une série de tests psychologiques testant la vigilance, les performances motrices, la mémoire, l'efficacité intellectuelle, la logique, la dextérité manuelle et la coordination motrice : « *perceptual speed, finger tapping, aiming, digit span memory, digit symbol, choice reaction time, cancellation task, logical thinking, Mira and Santa Ana tests* ». Les moyennes de tous ces tests pour tous les groupes ont été considérées comme normales. Au total, étant donné l'absence de relation exposition/effet, cette étude n'a pu établir une association entre l'exposition à des concentrations de PERC jusqu'à 54 ppm (373 mg/m<sup>3</sup>) et l'apparition de symptômes neurologiques ou de déficits neurocomportementaux. Cette étude paraît fiable du fait du nombre de sujets recrutés et de la considération statistique des facteurs confondants potentiels.

Tuttle et al (1977). Cette étude réunissait une faible cohorte de 9 hommes (exposition moy. 32 ppm) et 9 femmes (exposition moy. 18 ppm) employés dans le nettoyage à sec (1 à 37 ppm (6,9 à 255 mg/m<sup>3</sup>) ; pic d'exposition à 215 ppm (1484 mg/m<sup>3</sup>) ainsi qu'un groupe témoin de 9 blanchisseuses. Les durées d'exposition moyennes étaient de 9,8 ans pour les hommes et 6,7 ans pour les femmes. Quatre d'entre eux avaient un historique d'exposition aux solvants pétroliers dont la durée moyenne était de 16,5 ans ; d'autres sujets avaient été exposés au tétrachlorure de carbone pendant 5 ans et au disulfure de carbone durant 10 ans. Les auteurs n'ont pu démontrer de lien entre une exposition chronique au PERC jusqu'à 37 ppm (255 mg/m<sup>3</sup>) et une atteinte neurologique ou des performances neurocomportementales. L'intérêt de cette étude réside en ce que l'analyse par régression multiple a démontré que les déficits neurologiques observés étaient corrélés avec les expositions antérieures aux solvants hydrocarbonés et non pas au PERC.

Altmann et al (1995) ont réalisé une étude de type environnementale dont les 14 sujets exposés ont été recrutés parmi des gens vivant depuis plus d'un an près d'entreprises de nettoyage à sec plus un groupe témoin de 23 personnes. Les concentrations atmosphériques moyennes étaient de 0,2 ppm pour le groupe exposé et 0,0003 ppm pour les témoins. Des légères diminutions considérées comme statistiquement significatives ont été enregistrées chez les exposés par rapport au groupe témoin après ajustement sur l'âge, le sexe et l'éducation pour des tests estimant la mémoire visuelle, le temps de réaction à un stimulus visuel et la concentration : « *visual memory, simple reaction time test and continuous performance test* »..

Cependant, Altmann lui-même mentionne les limites de son étude au regard du nombre restreint de sujets qui y sont inclus

### Etudes d'expositions contrôlées

Dans les études d'expositions contrôlées, des déficits mineurs ont été observés pour une faible proportion de tests neurocomportementaux après des expositions de 50 ppm (339 mg/m<sup>3</sup>) à 150 ppm (1035 mg/m<sup>3</sup>) (EU-DRAR, 2008). Une étude a aussi montré une augmentation du délai de latence du pic du potentiel évoqué visuel chez des volontaires exposés à 50 ppm/4h par jour pendant 4 jours mais non à 10 ppm (69 mg/m<sup>3</sup>) (Altmann et al, 1992). L'EU-DRAR (2008) estime que la preuve d'un déficit neurocomportemental ou neurologique dû à l'exposition au PERC n'est pas convaincante du fait de résultats contradictoires entre les tests et entre les études et, étant donné que des résultats faussement positifs ont pu être causés par de multiples comparaisons. De plus, les protocoles ne comprenant qu'un nombre limité d'expositions, il est probable que les effets neurologiques observés et confirmés comme étant liés au traitement ne puissent pas être transposables à des expositions chroniques. Au total, l'EU-DRAR estime que ces études d'expositions contrôlées n'ont pas fourni de preuve convaincante d'effets de type neurocomportementaux induits par une exposition répétée au PERC pour des concentrations allant jusqu'à 150 ppm (1035 mg/m<sup>3</sup>, 7,5 h/jour, 5 jours/semaine, 5 semaines ; Stewart et al. 1981).

Stewart et al (1977). Cette étude a été réalisée en double aveugle avec un groupe de 6 hommes et 6 femmes exposés 5,5 h/j à 0, 25 et 100 ppm (0, 173 et 690 mg/m<sup>3</sup>) pendant 10 semaines à raison de 3 j d'exposition au PERC suivi de 2 j d'exposition à l'air. Les sujets ont été exposés au PERC seul ou en combinaison avec des faibles doses de diazépam ou d'alcool. Un seul volontaire a été présent sur l'ensemble de l'étude et a subi 20, 10 et 17 expositions à respectivement 0, 25 et 100 ppm de PERC. Les résultats n'ont pas démontré d'effets significatifs dans les tests neurologiques et neurocomportementaux bien que des effets adverses considérés comme contradictoires par les auteurs aient été trouvés à 100 ppm dans le 3<sup>e</sup> test de coordination de Flanagan (exploration de la fonction motrice). Au total, les résultats de cette étude ne démontrent aucune preuve d'effet toxicologique significatif à 100 ppm.

Altmann et al (1990). Deux groupes ont été exposés à 10 ppm (12 sujets; 69 mg/m<sup>3</sup>) et à 50 ppm (10 sujets; 345 mg/m<sup>3</sup>), 4h/j pendant 4 jours consécutifs. L'étude ne comprend pas de groupe témoin. Cette étude, qui semble montrer un effet sur la vision à 50 ppm mais pas à 10 ppm, a été critiquée par le DECOS-NEG (2003) sur les analyses statistiques des résultats et par l'EU-DRAR (2008) sur des résultats contradictoires concernant les effets sur le potentiel évoqué visuel.

Les mêmes volontaires subissant le même protocole d'exposition ont été repris pour l'étude d'Altmann et al (1992) et ont été soumis à la batterie de tests neurocomportementaux suivants avant et après l'exposition afin d'estimer les performances et la coordination motrices, la concentration, la reconnaissance des formes, l'apprentissage, l'humeur : « finger tapping, eye-hand coordination, simple reaction time (SRT), continuous performance (CPT to assess vigilance), symbol-digit, visual memory, pattern recognition, digit learning, paired associates learning and retention, vocabulary and profile of mood scales tests ». Les résultats semblent démontrer un déficit psychomoteur pour une exposition à 50 ppm (par rapport à 10 ppm). Les experts de l'EU-DRAR (2008) estiment qu'au vu du grand nombre de tests auxquels ont été soumis les sujets, il est probable que ces résultats positifs soient apparus par hasard. Ils notent de plus que les effets ne s'aggravent pas au cours des 4 jours d'exposition et concluent de cette étude qu'elle ne fournit pas de preuve convaincante pour une exposition répétée à 50 ppm (345 mg/m<sup>3</sup>).

### Vision des couleurs

Peu d'études ont spécifiquement recherché un effet du PERC sur la vision des couleurs. Une revue détaillée de ces études a été réalisée pour l'EU-DRAR (2008). Parmi celle-ci, les études de Nakatsuka et al (1992) et Cavalleri et al (1994).

Nakatsuka et al (1992) sur un groupe de 64 personnes employées dans le nettoyage à sec et exposés à 13 ppm (90 mg/m<sup>3</sup> ; moyenne géométrique) comparés à un groupe de témoins non exposés aux solvants. Aucune information sur la durée d'emploi ou sur la méthode de recrutement (contrairement à Cavalleri et al, 1994). Les auteurs, utilisant le test Lanthony (Lanthony's New Color test) et le test Ishihara, n'ont pu montrer un effet entre le PERC et un effet sur la discrimination des couleurs.

Cavalleri et al (1994) ont sélectionné 35 sujets (33 femmes et 2 hommes) travaillant dans des entreprises de nettoyage à sec ainsi qu'un groupe de 35 sujets témoins non exposés à des solvants ou à des neurotoxiques. Le test utilisé était le Lanthony D15 de discrimination des couleurs. La moyenne d'exposition globale était de 6 ppm (0,4-31 ppm) : 7 ppm (0,4-31 ppm) pour les 22 opérateurs et 5 ppm (0,5-11 ppm) pour les 13 personnes affectées au repassage. La durée d'exposition moyenne était de 8,8 années. Les résultats sur les 35 personnes montrent une augmentation significative de l'Index de Confusion des Couleurs (ICC). Cette augmentation n'est pas significative pour le sous-groupe des personnes affectées au repassage. Les auteurs ont aussi réalisé une analyse de régression multiple qui a montré une corrélation significative entre le ICC et l'exposition moyenne du jour (TWA) reflétant donc les effets d'une exposition récente. En revanche, cette analyse n'a pas montré de corrélation entre l'ICC et le nombre d'années sous exposition au PERC d'où une faible probabilité que ces effets sur la vision des couleurs soient cumulatifs. Les experts de l'EU-DRAR ont estimé que l'ICC moyen du groupe exposé (1,14) se situait dans l'intervalle de référence normal en fonction de l'âge. Ainsi, si ce faible score d'ICC était relié à l'exposition au PERC alors l'effet sur la discrimination des couleurs serait très modéré. Au total, ces experts estiment que cette étude ne fournit pas de preuve convaincante d'un effet du PERC à faible concentration sur la vision des couleurs.

### 5.1.5 Génotoxicité

Cf. infra § 5.2.5

### 5.1.6 Cancérogénicité

Bien qu'il existe de nombreuses études épidémiologiques examinant la mortalité et l'incidence de cancers en particulier chez les salariés d'entreprises de nettoyage à sec, peu fournissent des informations utiles imputant spécifiquement la responsabilité au PERC (EU-DRAR, 2008). Ces experts ont en effet estimé que, quand des facteurs tels que la latence, les expositions confondantes ou la plausibilité biologique étaient pris en compte, il devenait apparent qu'il n'existait aucune indication d'augmentation du risque de cancer chez l'homme lié au PERC seul. Cependant, ils ont aussi noté une augmentation du risque de cancer du col de l'utérus et de l'œsophage dans certaines études américaines qui ne pouvait être écartée bien que non confirmée au Danemark, en Finlande, en Norvège et en Suède.

Plusieurs études ont recherché une association entre l'emploi dans les entreprises de nettoyage à sec et l'excès de risque de cancer. La plupart de ces études comprenaient des salariés exposés à plusieurs solvants, ne différenciaient pas les populations de salariés d'entreprises de blanchissage qui sont exposés à des concentrations moindres en PERC par rapport à ceux du nettoyage à sec ou ne prenaient pas en compte les consommations d'alcool ou de tabac. Peu d'études étaient axées sur le PERC. L'ensemble des résultats suggère une association entre l'exposition aux

solvants de nettoyage à sec et un excès de risque de cancer du tractus respiratoire et/ou de cancer de la vessie mais sans fournir de preuve indiscutable d'une association entre le PERC et le cancer.

Une revue critique de la littérature épidémiologique sur ce sujet a été réalisée par Mundt et al en 2003 (à noter qu'elle a été financée par Halogenated Solvents Industry Alliance (HSIA, Washington, D.C., USA). Plusieurs épidémiologistes ont revu indépendamment chaque étude. Quarante quatre publications fournissant des données correctes sur 17 sites ont été finalement sélectionnées. Ces études ont été analysées dans le contexte de la littérature disponible pour chaque cancer et ont été évaluées sur la base de critères de qualité méthodologiques et scientifiques. Les auteurs ont constaté un manque général de données d'exposition pertinentes. Certaines études apportent une contribution limitée au rôle du PERC comme facteur de risque cancérigène mais aucune n'est suffisamment convaincante pour conclure. De plus, aucune étude de cohorte comprenant une sous-cohorte principalement exposée au PERC n'a démontré des résultats différents de ceux provenant de cohortes plus larges exposées à plusieurs agents chimiques (expositions mixtes). Ce dernier point n'est pas en faveur d'un lien spécifique entre le PERC et le cancer. Une relation entre le PERC et les cancers de la cavité buccale, du foie, du pancréas, du col de l'utérus et du poumon a été considérée comme improbable en partie du fait de facteurs confondants. Les preuves sont considérées comme insuffisantes pour les cancers du larynx, du rein, de l'œsophage et de la vessie. Les auteurs concluent que « les preuves épidémiologiques ne sont pas en faveur d'un facteur de risque cancérigène du PERC quelle que soit la localisation », mais « en raison d'un certain nombre de résultats positifs suggérés par certaines de ces études (par exemple pour le cancer de l'oesophage), on ne peut pas définitivement écarter la possibilité que les associations entre le PERC et certains cancers chez l'homme existent. ». Cette dernière conclusion a été reprise dans l'EU-DRAR (2008).

L'IARC a classé en 1995 le PERC dans le Groupe 2A sur la base de preuves limitées de cancérogénicité chez l'homme associé à des preuves suffisantes chez l'animal.

### **5.1.7 Reprotoxicité, toxicité du développement**

Les données de la littérature montrent des liens entre exposition maternelle dans le secteur du nettoyage à sec et risque d'avortement spontané ainsi qu'entre le PERC et le dérèglement du cycle menstruel mais ces données ne sont pas conclusives (NEG-DECOS, 2003 ; EU-DRAR, 2008). Il n'existe aucune preuve d'une association entre le PERC et des malformations congénitales ou entre l'exposition paternelle et le risque d'avortement spontané. Il n'existe pas non plus de preuve d'un effet sur la fertilité mâle bien que les données disponibles ne puissent exclure la possibilité d'un léger effet. Il n'y a pas eu de recherche épidémiologique sur les effets d'une exposition du nourrisson au PERC via le lait maternel.

## **5.2 Toxicité chez l'animal**

### **5.2.1 Toxicité aiguë**

Chez l'animal comme chez l'homme, les signes principaux d'une exposition aiguë par inhalation sont significatifs d'une dépression du système nerveux central. Les CL50 chez le rat et la souris sont respectivement de 4100 mg/m<sup>3</sup> (6 heures) et 5200 mg/m<sup>3</sup> (4 heures) (SAX's, 2004 ; EU-DRAR, 2008).

## 5.2.2 Irritation

### Irritation respiratoire

Une étude a montré une dégénérescence de l'épithélium de la muqueuse olfactive chez la souris après une exposition à 300 ppm (2069 mg/m<sup>3</sup>) 6h/j pendant 5 jours (Aoki et al, 1994). Les auteurs de cette étude estiment que le PERC entraîne des effets plus potentiellement dangereux sur la muqueuse olfactive que sur les autres muqueuses respiratoires.

Aucune donnée n'étant disponible dans la littérature concernant l'irritation respiratoire, le PERC n'est pas considéré comme un irritant du tractus respiratoire.

Aucune donnée n'est disponible dans la littérature concernant l'irritation sensorielle (test d'Alarie).

### Irritation cutanée

L'étude de van Beek (1990), décrite dans le EU-DRAR (2008), indique clairement que le PERC est un irritant cutané non corrosif. Le PERC (pureté > 99,95 %) a été appliqué de façon occlusive pendant 4 h sur la peau de lapins blancs New Zealand. Un érythème sévère (grade 4) ainsi qu'un œdème léger à modéré (grades 1 à 3) ont été observés chez tous les animaux 1, 2 et 3 jours après l'application.

## 5.2.3 Sensibilisation

**Sensibilisation cutanée** : absence de donnée conclusive (EU-DRAR, 2008).

**Sensibilisation respiratoire** : absence d'information disponible (EU-DRAR, 2008).

## 5.2.4 Neurotoxicité

Mattsson et al (1998) : des rats F344, mâles et femelles, ont été exposés 6h/j, 5j/s pendant 13 semaines par inhalation à 0, 50, 200 ou 800 ppm (0, 345, 1380 or 5520 mg/m<sup>3</sup>), afin de procéder à une évaluation très complète de la neurotoxicité du PERC. Une altération du potentiel évoqué visuel a été observée à 800 ppm. Aucun autre effet neurotoxique n'étant apparu, les auteurs estiment le NOAEL de neurotoxicité à 200 ppm.

Une étude plus récente est parue en 2008 (Oshiro et al), mais elle n'apporte pas de nouvelles données par rapport à Mattsson et al (1998) puisque la concentration testée la plus basse était de 500 ppm, concentration à laquelle Oshiro et al ont observé une altération dans le test comportemental de détection visuelle de signal chez le rat Long-Evans (n=12) : diminution de la précision des réponses, de la capacité à terminer l'essai et de la réponse. Les effets relatifs à la précision étaient dus à une diminution de l'attention plutôt qu'à une altération de la vision à détecter le signal. Enfin, la répétition des expositions améliorait la réponse des rats.

## 5.2.5 Génotoxicité

L'ATSDR (1997), le NEG-DECOS (2003), le DECOS-NEG (2003) et surtout le EU-DRAR (2008) ont réalisé une analyse critique extensive de la littérature sur les effets génotoxiques in vitro et in vivo.

Des métabolites du PERC provenant de la voie du P450 (perchloroéthylène oxyde) et de celle de la conjugaison (S-1,2,2-trichlorovinylglutathion, S-1,2,2-trichlorovinylcystéine et N-acétyl-S-1,2,2-trichlorovinylcystéine) sont génotoxiques dans les tests bactériens.

La plupart des essais réalisés in vitro sur bactéries, levures, cellules de mammifères et insectes ont été négatifs (Ames...). Certains résultats sont positifs notamment dans les tests du micronoyau et de l'échange de chromatides sœurs.

La plupart des tests in vivo sur mammifères ont aussi conduit à des résultats négatifs (cytogénétique, dominant létal, synthèse non programmée de l'ADN...). Des preuves de cassures

simple brin ont été trouvées dans le foie et les reins de souris traitées avec du PERC de grande pureté mais pas dans les poumons.

Le choix d'un échantillon de PERC de pureté insuffisante (DECOS-NEG, 2003) serait la cause de certains résultats positifs in vitro et in vivo ainsi que l'implication des métabolites fortement génotoxiques de la voie mineure de la conjugaison (EU-DRAR, 2008).

Le NEG-DECOS (2003) a conclu que le PERC était virtuellement dépourvu de potentiel génotoxique chez les mammifères.

### 5.2.6 Cancérogénicité

L'étude de cancérogenèse long terme du NTP (1986) a été conduite par inhalation chez le rat F344 et la souris B6C3F1 6h/j, 5j/s sur 103 semaines : 0, 200 et 400 ppm (0, 1380, 2760 mg/m<sup>3</sup>) pour les rats et 0, 100 et 200 ppm, (0, 690, 1380 mg/m<sup>3</sup>) pour les souris.

Chez le rat mâle, le NTP a considéré le PERC comme clairement cancérogène par l'augmentation de l'incidence de leucémies à cellules mononuclées mais ce cancer ne peut être transposable à l'homme du fait de sa grande incidence chez le rat F344 (EU-DRAR, 2008). Deux carcinomes des tubules rénaux ont été observés à 400 ppm chez le mâle. Bien que cet effet ne soit pas apparu dans les autres groupes, son absence dans les contrôles historiques a conduit les auteurs de l'étude à le considérer comme toxicologiquement significatif mais il pourrait être relié à l'accumulation rénale de gouttelettes hyalines et, par conséquent, non transposable à l'homme (Rodgers et Baetcke, 1993 ; EU-DRAR, 2008).

Chez la souris, le PERC a provoqué une augmentation significative de carcinomes hépatocellulaires pour les deux sexes à partir de 100 ppm. Ce résultat serait à relativiser en terme de transposition à l'homme puisque la capacité de métabolisation des rongeurs est plus importante que celle de l'homme (cf. § 4 et 5.3), et que le mécanisme serait lié à une prolifération des peroxyosomes, un effet pour lequel les humains ne sont pas sensibles (EU-DRAR, 2008).

### 5.2.7 Reprotoxicité, toxicité du développement

La toxicité du développement du PERC in vivo chez le rat est bien renseignée par deux études conventionnelles par inhalation :

- Tinston DJ (1995): cette étude non publiée a été sponsorisée par « Halogenated Solvents Industry Alliance ». Expertisée par l'EPA, elle a été largement reprise par différents organismes dans leurs documents d'expertise du fait de sa qualité (EU, US EPA, ATSDR, DECOS, NEG, OMS).

- Carney et al (2006) (aussi dénommée Huntingdon Life Sciences study 2005 dans le EU-DRAR).

Tinston DJ (1995) a réalisé une étude sur deux générations chez le rat par inhalation. Les mâles et les femelles ont été exposés à 0, 100, 300 et 1000 ppm; 6h/j; 5j/sem. pendant 11 semaines avant l'accouplement, puis jusqu'au jour 20 de la gestation et ensuite pendant la lactation). À 1000 ppm, les effets portaient sur la réduction de la taille des portées et le taux de survie des rejetons, sur une diminution significative du gain de poids parental pendant la période de pré-accouplement et de lactation pour les deux générations et pendant la période de gestation pour la deuxième génération accompagnés de changements histopathologiques dans les reins des deux sexes pour les deux générations. À 300 ppm : réduction du poids des descendants en présence de signes cliniques modérés de toxicité maternelle. Les effets observés sur la reproduction (diminution de la taille des portées et de la survie des jeunes à 1000 ppm ; diminution du poids des jeunes à 300 et 1000 ppm) peuvent être considérés comme les conséquences non spécifiques de la toxicité maternelle. Aucun effet sur la fertilité des mâles et des femelles ou sur la performance d'accouplement n'a été observé même à 1000 ppm. Aucune preuve que le PERC puisse entraîner

des malformations fœtales. Le NOAEC pour la toxicité du développement et de la reproduction est de 100 ppm (LOAEC 300 ppm).

Carney et al (2006) : étude de toxicité du développement chez le rat exposé à 0, 65, 250 ou 600 ppm (509, 1695 et 4068 mg/m<sup>3</sup>; concentration réelle de la chambre) 6h/j, 7j/s entre les jours 6 et 19 de la gestation. Les effets maternels étaient limités à une légère mais significative diminution du gain de poids et de la consommation de nourriture durant les 3 premiers jours de l'exposition à 600 ppm d'où un NOAEC maternel à 250 ppm. Les effets sur le développement à 250 ppm, considérés comme présentant une faible signification toxicologique, consistaient en une diminution du poids du placenta et du fœtus ainsi qu'une légère diminution de l'ossification des vertèbres thoraciques qui était sans doute une conséquence de la diminution du poids corporel fœtal. Aucun effet sur le développement n'a été constaté à 65 ppm (NOAEC).

### 5.3 Cohérence homme-animal

**Hépatotoxicité** – Chez l'homme, des études ont observé des effets hépatotoxiques résultant d'expositions au long cours pour des concentrations de 200 à 400 ppm (1378 à 2756 mg/m<sup>3</sup>). Bien que les études animales démontrent l'hépatotoxicité du PERC, il est difficile d'extrapoler quantitativement à l'homme. En effet, les animaux (en particulier, la souris) ont une plus forte capacité hépatique de biotransformation oxydative par rapport à l'homme, conduisant à la formation de l'acide trichloroacétique qui est un hépatotoxique reconnu.

**Néphrotoxicité** – Il n'existe pas d'étude adéquate chez l'homme pour la construction d'une VLEP. L'exposition dans les entreprises de nettoyage à sec s'accompagne de changements biochimiques évocateurs d'une néphrotoxicité (Trevisan et al. 2000, Mutti et al. 1992 Franchini et al. 1983). Cependant ces études n'ont pas mis en évidence de signes de toxicité clinique liée à la modification de ces marqueurs biochimiques ; de plus, l'exposition étant rapportées par la médiane (ou moyenne) des sujets exposés, il est difficile d'en dériver une dose repère pour la construction d'une VLEP. Pour ces raisons, ces études ne sont pas développées dans ce document. Enfin, du fait des différences de biotransformation, les études chez l'animal mettant en évidence une toxicité rénale doivent être considérées comme inadéquates pour l'extrapolation à l'homme.

**Cancer** – Les preuves sont limitées chez l'homme alors que l'expérimentation animale démontre en particulier l'association avec des cancers hépatiques chez la souris et rénaux chez le rat. Une explication pour cette cancérogénicité chez l'animal serait liée à des différences de métabolisme en fonction des espèces, limitant la pertinence de ces résultats en terme de transposition chez l'homme. Actuellement, d'après les travaux de la littérature, il semble qu'il existe plusieurs modes d'action non encore bien connus et qui diffèreraient d'un tissu cible à l'autre. Par ailleurs, les cas observés chez l'homme sont principalement des cancers de la vessie ou du tractus respiratoire mais il n'existe aucune preuve d'augmentation de l'excès de risque de cancer hépatique ou rénal chez l'homme en dépit d'un corpus de données épidémiologique très large.

**Reprotoxicité** – Les données d'avortements spontanés dans plusieurs études sur les salariées d'entreprises de nettoyage à sec sont appuyées par des résultats chez l'animal concernant la diminution du poids de naissance et la mortalité précoce.

## 6 Construction des VLEP

### 6.1 Valeur limite d'exposition sur 8 heures

#### 6.1.1 Choix de l'effet critique (et étude(s) correspondante(s))

L'effet cancérigène n'a pas été retenu comme effet critique pour le support et la détermination de la valeur moyenne d'exposition. Cependant, sur la base de résultats positifs suggérés par certaines études épidémiologiques (ex. cancer de l'oesophage), on ne peut définitivement écarter la possibilité d'associations entre le PERC et certains cancers chez l'homme (EU DRAR 2008). Dans la mesure où, le (ou les) mécanisme(s) d'action n'a pas été élucidé chez l'homme et qu'il n'y a pas de données quantitatives suffisamment solides pour établir une relation dose-réponse, le CES choisit de retenir une démarche pragmatique pour établir des VLEP sur des effets autres que cancérigènes, étant entendu que ces valeurs pourront être revues en cas de nouvelles données sur les effets cancérigènes.

Le CES VLEP reprend les conclusions du DECOS-NEG (2003) qui a estimé que la neurotoxicité était, chez l'homme, l'effet le plus sensible provoqué par l'exposition au PERC.

Par ailleurs, le CES VLEP estime que pour les effets neurotoxiques, le LOAEC chez l'homme se situe à 100 ppm, après analyse de la littérature (Ferroni et al de 1992 ; Stewart et al de 1977 et Stewart et al de 1981). En effet, la valeur de 67 ppm déterminée par l'étude de Ferroni et al ne peut être considérée comme un NOAEC dans la mesure où les études d'exposition contrôlées de Stewart et al ne montrent pas d'effet significatif pour des concentrations supérieures (150 ppm dans l'étude de Stewart et al de 1981 et 100 ppm dans l'étude de Stewart et al de 1977).

Le EU-DRAR (2008) confirme ce seuil de neurotoxicité.

#### 6.1.2 Choix des facteurs de sécurité

Le CES-VLEP utilise ce LOAEC de 100 ppm chez l'homme comme point de départ et applique un facteur de sécurité de 5, qu'il considère comme suffisant, pour prendre en compte à la fois les effets neurologiques mineurs qui ont été observés à des concentrations inférieures à 100 ppm mais dont les preuves ne sont pas estimées comme concluantes et une éventuelle variabilité interindividuelle.

#### 6.1.3 Valeur de VLEP-8h retenue

Le CES-VLEP propose de retenir pour le perchloroéthylène une concentration de 20 ppm soit 138 mg/m<sup>3</sup> (1 ppm = 6,90 mg/m<sup>3</sup> à 20 °C) comme valeur limite d'exposition professionnelle-8 heures.

### 6.2 Valeur Limite Court Terme

#### 6.2.1 Choix de l'effet critique (et étude(s) correspondante(s))

En accord avec l'effet critique retenu par le SCOEL (2008) et le DECOS (2004), le CES VLEP recommande une VLCT afin de prévenir l'apparition d'effets neurotoxiques, sur la base de deux

études d'expositions contrôlées chez l'homme considérées comme les plus pertinentes : Rowe et al (1952) et Stewart et al (1961).

L'étude de Rowe et al. (1952) comprenait des groupes de 2 à 6 hommes exposés à : 1060 ppm/1-2 min, 600 ppm/10 min, 216 ou 280 ppm/2h ou 106 ppm/1h. Une irritation oculaire et nasale a été observée pour les expositions supérieures ou égales à 216 ppm ainsi que des malaises et des somnolences. Ces atteintes étaient réversibles 1h après la fin de l'exposition. À 280 ppm/2h et à 600 ppm/10 min, des troubles de la coordination motrice ont aussi été observés. Les auteurs ont déterminé un NOAEC à 106 ppm (731 mg/m<sup>3</sup>) pour les effets neurotoxiques et d'irritation.

L'étude de Stewart et al (1961) qui comprenait des groupes de 6 hommes exposés à 75-80 ppm/1-4 min, 100-120 ppm/4-6 min, 200 ppm/6-30 min ou 210-244 ppm/30 min. Les résultats montraient une légère irritation oculaire transitoire à 75-80 ppm/1-4 min ; une légère irritation et sécheresse du voile du palais à 100-120 ppm ; un test de Romberg normal à 200 ppm/6-30 min ; un léger étourdissement et une difficulté à maintenir un test de Romberg normal à 210-244 ppm/30 min.

Ainsi après analyse de ces deux études, il peut être conclu qu'aucun effet neurotoxique n'est décrit pour des expositions de 100-120 ppm/4-6 min et 106 ppm/1h ; Les effets neurotoxiques sont observés à des niveaux d'exposition supérieurs ou égaux à 200 ppm (689mg/m<sup>3</sup>).

En conclusion, le CES VLEP décide de retenir la valeur de 106 ppm (731 mg/m<sup>3</sup>) correspondant à un NOAEC chez l'homme (et consécutive à une exposition sur 1 heure) en vue de recommander une VLCT visant à prévenir l'apparition d'effets neurotoxiques et d'irritation.

## 6.2.2 Choix des facteurs de sécurité

Afin de compenser l'incertitude de ces résultats due au faible nombre de sujets dans les groupes d'exposition de ces études, le CES VLEP décide d'appliquer à ce NOAEC de 106 ppm chez l'homme un facteur de sécurité de 3 pour prendre en compte les variations interindividuelles.

## 6.2.3 Valeur de la VLCT retenue

Il est proposé de retenir la valeur de **40 ppm** soit **275 mg/m<sup>3</sup>**.

## 6.3 Mention peau

La mention peau est attribuée aux substances pour lesquelles « l'absorption cutanée est significative par rapport à la voie pulmonaire » (ECETOC, 1993) : la quantité de composé absorbé après exposition des mains et des avant-bras (2000 cm<sup>2</sup>) pendant 1h doit contribuer à plus de 10 % de la dose systémique absorbée par inhalation sur 1 journée de travail de 8h à la VLEP-8h, en considérant une absorption inhalatoire de 50% et un volume d'air inspiré de 10 m<sup>3</sup>.

Si on considère les données de Tusruta (1975) reprises par le SCOEL, le flux est de 0,24 mg.cm<sup>-2</sup>.h<sup>-1</sup> in vivo chez la souris exposée à du PERC liquide. Dans ce cas, la dose systémique à partir d'une telle exposition cutanée serait de 70 % justifiant l'attribution d'une mention « peau ».

Des données à la fois plus récentes et plus pertinentes, car basées sur des données humaines d'exposition cutanée contrôlée à des vapeurs, ont été retenues dans le projet d'évaluation de risque européenne (EU-DRAR, 2008). Ces travaux concluent à une contribution non significative de la voie cutanée par rapport à la voie inhalatoire. D'une part, les travaux de (Kezic et al, 2000)

qui estiment la contribution cutanée à 0,3 % (exposition à 164 ppm/20 min ; coefficient de perméabilité,  $K_p = 0,054 \text{ cm.h}^{-1}$ ) et d'autre part ceux de Riihimaki et Pfaffli (1978) avec une valeur de 1 % (exposition à 600 ppm/3,5h).

Enfin, les travaux de Poet et al. (2002) en exposition contrôlée chez l'homme (exposition d'une main dans une terre contaminée à 30 g/L) concluent à un flux de  $10,1 \text{ mg.h}^{-1}$  soit  $0,021 \text{ mg.cm}^{-2}.\text{h}^{-1}$  ce qui permet d'évaluer la contribution de la voie cutanée à 6,1 % donc inférieure à 10 % (calcul selon ECETOC, 1993). Ces travaux démontrent aussi que le  $K_p$  chez l'homme est très inférieur à celui du rat.

Au total, l'absorption cutanée n'est pas significative par rapport à la voie pulmonaire en cas d'exposition atmosphérique à des vapeurs. A noter que cette contribution pourrait devenir significative en cas d'exposition cutanée accidentelle à du PERC liquide.

**La mention peau n'est donc pas retenue.**

## 7 Conclusions

VLEP - 8h : **20** ppm soit **138** mg/m<sup>3</sup>

VLCT : **40** ppm soit **275** mg/m<sup>3</sup>

Mention Peau : NON

## 8 Bibliographie

- Altmann L, Bottger A, Wiegand H. Neurophysiological and psychophysical measurements reveal effects of acute low-level organic solvent exposure in humans. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 1990; 62: 493-499.
- Altmann L, Wiegand, H, Bottger A, Elstermeier F, Winneke G (1992). Neurobehavioural and neurophysiological outcomes of acute repeated perchloroethylene exposure. *Appl. Psychol: An International Review* 1992; 41; 269-279.
- Altmann L, Neuhann HF, Krämer U, Witten J, Jermann E. Neurobehavioral and neurophysiological outcome of chronic low-level tetrachloroethene exposure measured in neighborhoods of dry cleaning shops. *Environ Res* 1995 ; 69(2): 83-89.
- Aoki A, Suzaki H, Nomura Y. Effect of perchloroethylene inhalation on nasal mucosa in mice. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 1994; 251: 361-365.
- ATSDR (1997). Toxicological profile for tetrachloroethylene (update). ATSDR/TP-97/18. Atlanta, Georgia: US Department of Health human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry ([www.atsdr.cdc.gov](http://www.atsdr.cdc.gov)). 318 pp.
- Buben JA and O'Flaherty EJ. Delineation of the role of metabolism in the hepatotoxicity of trichloroethylene and perchloroethylene: a dose effect study. *Toxicol Appl Pharmacol* 1985; 78: 105-122.
- Carney EW, Thorsrud BA, Dugard PH, Zabloutny CL. Developmental toxicity studies in Crl:CD (SD) rats following inhalation exposure to trichloroethylene and perchloroethylene. *Birth Defects Res B* 2006; 77(5): 405-412.
- Casarett & Doull's. Toxicology, the basic science of poisons. Curtis D. Klaassen (ed.), McGraw-Hill Medical, 7<sup>th</sup> ed., 2008.
- Cavalleri A, Gobba F, Paltrinieri M, Fantuzzi G, Righi E, Aggazzotti G. Perchloroethylene exposure can induce colour vision loss. *Neurosci Lett* 1994; 179; 162-166.
- Chiu WA, Micallef S, Monster AC, Bois FY. Toxicokinetics of inhaled trichloroethylene and tetrachloroethylene in humans at 1 ppm: empirical results and comparisons with previous studies. *Toxicol Sci* 2007; 95(1): 23-36.
- Clewell HJ, Gentry PR, Kester JE, Andersen ME. Evaluation of physiologically based pharmacokinetic models in risk assessment: an example with perchloroethylene. *Crit Rev Toxicol* 2005; 35(5): 413-433.
- DECOS-NEG. Dutch Expert Committee on Occupational Standards, Tetrachloroethylene (PER). Health-based recommended occupational exposure limit. No. 2003/01OSH, The Hague, January 14, 2003; 175 pp.
- DECOS. Dutch Expert Committee on Occupational Standards, Tetrachloroethylene (PER) – 2. Health-based recommended occupational exposure limit for short-term exposure. No. 2004/03OSH, The Hague, September 2, 2004; 34 pp.
- Echeverria D, White RF and Sampaio C (1995). A behavioral evaluation of PCE exposure in patients and dry cleaners: a possible relationship between clinical and preclinical effects, *J Occup Environ Med.* 37; 667-680.
- EU-DRAR. European Union Draft Risk Assessment Report for tetrachloroethylene, 2008. R021\_0712\_hh: HH part. 349 pp.

- Ferroni C, Selis L, Mutti A, Folli D, Bergamaschi E, Franchini I. Neurobehavioral and neuroendocrine effects of occupational exposure to perchloroethylene. *Neurotoxicology* 1992 ; 13: 243-247.
- Franchini I, Cavortorta A, Falzoi M et al (1983): Early indicators of renal damage in workers exposed to organics solvents. *Int Arch Occup Environ Health*. 52;1-9.
- Gearhart JM, Mahle DA, Greene RJ, Seckel CS, Flemming CD, Fisher JW, Clewell HJ 3rd. Variability of physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model parameters and their effects on PBPK model predictions in a risk assessment for perchloroethylene (PCE). *Toxicol Lett* 1993; 68(1-2): 131-144.
- IARC Working group on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Dry cleaning, some chlorinated solvents and other industrial chemicals. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Vol. 63, 1995. International Agency for Research on Cancer, Lyon.
- INRS. Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France. ED 984, 2006.
- Ikeda M and Imanura T. Biological half-life of trichloroethylene and tetrachloroethylene in human subjects. *Int Arch Arbeitsmed*. 1973; 31: 209-224.
- Kezic S, Monster AC, Kruse J, Verberk MM. Skin absorption of some vaporous solvents in volunteers. *Int Arch Occup Environ Health* 2000; 73: 415-422.
- Mattson JL, Albee RR, Yano BL, Bradley GJ, Spencer PJ. Neurotoxicologic examination of rats exposed to 1,1,2,2-tetrachloroethylene (perchloroethylene) vapor for 13 weeks. *Neurotox and Teratol*. 1998; 20: 83-98.
- Mundt KA, Birk T, Burch MT. Critical review of the epidemiological literature on occupational exposure to perchloroethylene and cancer. *Int Arch Occup Environ Health* 2003; 76(7): 473-491.
- Mutti A, Alinovi R, Bergamaschi E *et al* (1992): Nephropathies and exposure to perchloroethylene in dry-cleaners. *Lancet*. 8813;340.
- Nakatsuka H, Watanabe T, Takeuchi Y, Hisanaga N, Shibata E, Suzuki H, Huang MY, Chen Z, Qu QS, Ikeda M. Absence of blue-yellow color vision loss among workers exposed to toluene or tetrachloroethylene, mostly at levels below occupational exposure limits. *Int Arch Occup Environ Health*. 1992; 64: 113-117.
- NEG-DECOS. The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals and The Dutch Expert Committee on Occupational Standards. 133. Tetrachloroethylene (PER). Stockholm, National Institute for Working Life, 2003 (Arbete och Hälsa NR 2003:14; ISBN 91-7045-695-X), 116 pp
- NTP. Toxicology and carcinogenesis studies of tetrachloroethylene (perchloroethylene) (CAS No. 127- 18-4) in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). Technical Report Series No 311, 311. NIH Publication No. 86-2567, 1986. Research Triangle Park, NC and Bethesda, MD: National Toxicology Program. 197 pp.
- Ogata M, Takatsuka Y, Tomokuni K. Excretion of organic chlorine compounds in the urine of persons exposed to vapours of trichloroethylene and tetrachloroethylene, *Br J Ind Med* 1971; 28: 386-391.
- Oshiro WM, Krantz QT, Bushnell PJ. Characterization of the effects of inhaled perchloroethylene on sustained attention in rats performing a visual signal detection task. *Neurotoxicol Teratol* 2008; 30(3): 167-174.
- Poet TS, Weitz KK, Gies RA, Edwards JA, Thrall KD, Corley RA, Tanojo H, Hui X, Maibach HI, Wester RC. PBPK modeling of the percutaneous absorption of perchloroethylene from a soil matrix in rats and humans. *Toxicol Sci* 2002; 67(1): 17-31.

- Riihimaki V and Pfaffli P. Percutaneous absorption of solvent vapours in man. *Scand J Work Environ Health* 1978; 4: 73-85.
- Rodgers IS, Baetcke KP. Interpretation of male rat renal tubule tumors. *Environ Health Perspect.* 1993; 101: 45-52.
- Rowe VK, McCollister DD, Spencer HC, Adams EM, Irish DD. Vapor toxicity of tetrachloroethylene for laboratory animals and human subjects. *AMA Arch Ind Hyg Occup Med* 1952; 5: 566-579.
- Sax's Dangerous properties of industrial materials, 11th ed., Wiley-Interscience Ed., 2004.
- SCOEL. Recommendation of the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for Tetrachloroethylene (Perchloroethylene). SCOEL/SUM/133 February 2008, 39pp (for public consultation).
- Seeber A. Neurobehavioral toxicity of long-term exposure to tetrachloroethylene. *Neurotoxicol. Teratol.* 1989; 11: 579–583.
- Stewart RD, Gay HH, Erley DS, Hake CL, Schaffer AW. Human exposure to tetrachloroethylene vapor. *Arch Environ Health* 1961; 2: 40-46.
- Stewart RD, Baretta ED, Dodd HC, Torkelson TR. Experimental human exposure to tetrachloroethylene. *Arch Environ Health* 1970; 20: 225-229.
- Stewart RD, Hake CL, Wu A, Kalbleisch J, Newton PE, Marlow SK, Vucicevic-Salama M (1977). Effects of perchloroethylene drug interactions on behavior and neurological function. Department of Health, Education, and Welfare (DHEW), NIOSH Publication No. 77-191).
- Stewart RD, Hake CL, Forster HV et al (1981): Tetrachloroethylene: development of a biologic standard for the industrial worker by breath analysis, US DHHS / NIOSH Report No. PB 82-152166.
- Tinston DJ. (1995) Perchloroethylene: A multigeneration inhalation study in the rat. Zeneca Central Toxicology Laboratory, Report CTL/P/4097. Available from: IRIS Information Desk, U.S. Environmental Protection Agency.
- Trevisan A, macca I, Rui F, Carrieri M, Bartolucci GB, Manno M (2000): kidney and liver biomarkers in female dry-cleaning workers to perchloroethylene. *Biomarkers*, 5;399-409.
- Tsuruta H. Percutaneous absorption of organic solvents. 1) Comparative study of in vivo percutaneous absorption of chlorinated solvents in mice. *Ind Health.* 1975; 13 : 227-236.
- Tuttle TC, Wood GD, Crether CB, Johnson, BL, Xintaras C (1977). A behavioural and neurological evaluation of dry cleaners exposed to perchloroethylene, US DHEW / NIOSH Report No. 77-214.
- van Beek L. Investigation of a possibility to reduce the use of rabbits in skin irritation tests; experiments with dichloromethane, trichloroethylene, tetrachloroethylene and 1,1,1-trichloroethane, TNO-CIVO Institutes Report 1990 No. V 89-265.
- Vignes J-L, André G, Kapala F. Données industrielles, économiques, géographiques sur les principaux produits chimiques, métaux et matériaux. 7e Édition : 1997-2008 ; <http://www.sfc.fr/donnees/acc.htm>
- WHO. World Health Organisation, Concise International Chemical Assessment Document 68 : Tetrachloroethylene. International Program on Chemical Safety, World Health Organization, 2006, Geneva, Switzerland.

**PARTIE B - Rapport d'évaluation  
des méthodes de mesure des  
niveaux d'exposition sur le lieu de travail**

# 1-Introduction

- Le tétrachloroéthylène, plus couramment connu sous le nom de perchloréthylène est un liquide incolore, volatil (tension de vapeur à 20°C : 46,5 kPa) et d'odeur caractéristique rappelant celle du chloroforme.
- En France, la VLEP-8h recommandée est actuellement de 335 mg/m<sup>3</sup> (50 ppm) et il n'existe pas de VLCT.
- Les VLEP-8h recommandées aux États Unis et au Royaume Uni sont respectivement de 170 mg/m<sup>3</sup> (25 ppm pour l'ACGIH), de 678 mg/m<sup>3</sup> (100 ppm pour l'OSHA) et de 345 mg/m<sup>3</sup> (50 ppm).

## 2- Evaluation des méthodes de mesurage (prélèvement/analyse)

Quatre méthodes de mesure de l'exposition professionnelle au perchloroéthylène sont proposées dans la fiche de recueil de données métrologie fournie par le prestataire :

- Prélèvement actif par pompage sur un tube de charbon actif, désorption au sulfure de carbone et analyse par CPG/FID;
- Prélèvement par diffusion passive sur badge, tube ou cartouche rempli d'un adsorbant solide généralement de type charbon actif, désorption au sulfure de carbone, analyse par CPG/FID;
- Prélèvement actif sur un tube rempli d'un adsorbant solide (Tenax); désorption thermique, analyse par CPG/FID;
- Prélèvement par diffusion passive sur un tube contenant un adsorbant (Tenax, Chromosorb 106 ou Chromosorb 102), désorption thermique, analyse par CPG/FID.

Deux méthodes sont classées en catégorie 1 :

- Prélèvement actif ou passif par pompage ou diffusion des vapeurs sur un badge ou tube rempli d'un adsorbant (généralement du charbon actif), désorption par le sulfure de carbone et analyse par CPG/FID

Les deux autres méthodes ont été classées en catégorie 2.

Les méthodes classées en catégorie 2 se caractérisent par une absence ou une insuffisance de données de validation pour le perchloroéthylène. Ces deux méthodes font appel à la désorption thermique et peuvent donc en avoir les mêmes avantages et inconvénients (ce qui n'apparaît cependant pas très clairement au travers des méthodes décrites) :

- grande sensibilité mais,
- -si l'on ne connaît pas à priori le niveau de pollution (ce qui est assez souvent le cas des prélèvements au poste de travail) le risque est grand de saturer le support et/ou le détecteur ou au contraire de manquer de sensibilité si les conditions analytiques (choix à priori et optimisation des conditions de désorption) sont mal choisies. Ce qui nécessite de multiplier les prélèvements (une seule injection possible par tube prélevé). Cette première analyse conduit à examiner de manière détaillée uniquement les méthodes classées en catégorie 1.

Ce type de méthodes est plus adapté à la quantification de faibles teneurs dans l'air : air des locaux d'habitation par exemple.

### 3- Présentation et discussion des méthodes de mesurage retenues

#### 3-1 Classement des méthodes

Méthode		Catégorie
n°	Détail	
n°1  MTA/MA-044/A99 NIOSH 1003 OSHA 1001 MDHS 96 MétroPol 029	Prélèvement par pompage sur un tube contenant deux plages de charbon actif  Désorption au sulfure de carbone  Analyse par CPG/FID	1
n°2  MétroPol 039 + C MDHS 88 OSHA 1001	Prélèvement par diffusion passive. Désorption au solvant. Analyse par CPG/FID	1
n°3  MDHS 72	Prélèvement actif sur un tube rempli d'un adsorbant solide. Désorption thermique. Analyse par CPG/FID	2
n°4  MDHS 80	Prélèvement par diffusion passive. Désorption thermique. Analyse par CPG/FID	2

Ainsi que précisé plus haut, ne sont analysées de manière détaillée que les **méthodes classées en catégorie 1**. La discussion porte notamment sur les critères de validation, de façon à évaluer la qualité des méthodes et leur applicabilité à la mesure pour une comparaison à une VLEP (VLEP-8h ou VLCT).

### 3-2 Méthode 1 : Prélèvement actif par pompage sur un tube rempli d'un adsorbant (généralement du charbon actif), désorption par le sulfure de carbone et analyse par CPG/FID

- étendue de mesurage : de 33,5 à 12882 mg/m<sup>3</sup> (OSHA 1001 : 678 à 2034 mg/m<sup>3</sup> – Metropol 029 : 33,5 à 670 mg/m<sup>3</sup> - MTA/MA : 35 à 800 mg/m<sup>3</sup> - Cette méthode est adaptée pour mesurer des niveaux d'exposition compris entre 1/10 à 40 fois la VLEP-8h. Elle peut être adaptée en faisant varier les conditions de prélèvement (durée, débit).
- incertitude élargie :  
VLEP-8h : : 7,8% (35 mg/m<sup>3</sup>) à 15,1% (641 mg/m<sup>3</sup>)  
VLCT : Non renseignée
- limite de quantification: 1,17µg par échantillon (ou 0,098 mg/m<sup>3</sup> pour 12 L d'air prélevés-OSHA 1001)
- limite de détection : 0,35 µg par échantillon (ou 0,029 mg/m<sup>3</sup> pour 12 L d'air prélevés-OSHA 1001)
- méthode de désorption : La désorption est effectuée aux ultra-sons ou par agitation mécanique pendant 30 minutes à l'aide de sulfure de carbone.
- efficacité de désorption : Le coefficient de désorption est supérieur ou égal à 95 % pour les méthodes étudiées : 99,6% (Metropol 029) ; 97,1% (OSHA 1001); 95% (NIOSH1003).
- détermination de la capacité de piégeage ou le volume de claquage :  
OSHA 1001 : 28,5 L (1306 mg/m<sup>3</sup>, RH 60%, 0,05 L/min);  
MTA/MA – 044/A99: 43 L (676 mg/m<sup>3</sup>, RH 90%, 0,2 L/min);
- prise en compte des paramètres environnementaux (si approprié) :  
pas d'effet de l'humidité (essais avec un air à 3 % RH, 40 % RH, 60 %, 70 % et 90 % RH) sur l'efficacité du prélèvement de perchloroéthylène sur charbon actif ;  
La présence de dichlorométhane (83 ppm), isopropanol (70 ppm), 2-butanone (71 ppm), acétate de butyle (26 ppm), dioxane (17 ppm) et acétate d'amyle (16 ppm) n'a pas eu d'effet significatif sur les résultats de prélèvement du perchloroéthylène (240 min à 100 ppm , 70% RH, 24°C)
- sélectivité de la méthode : La méthode est spécifique du perchloroéthylène au travers de la séparation et du dosage chromatographique

- étude de stockage de l'échantillon :  
Metropol 029: 99,1% après 8 jours à température ambiante ;  
NIOSH 1003 : 99,5% 30 jours après le prélèvement ;  
OSHA 1001 : 97,6% après 17 jours à température ambiante ou au réfrigérateur.
- les conditions de prélèvement et d'analyse peuvent être adaptées en cas d'une baisse significative de la VLEP-8h.
- capacité de la méthode pour le suivi d'une VLCT : la méthode est adaptée pour mesurer des expositions aux fins de comparaison à une VLEP-court terme.
- facilité de mise en œuvre (coût, matériel nécessaire...) : il s'agit d'une méthode classique de mesure de l'exposition aux agents chimiques qui nécessite un matériel habituel tant au niveau du prélèvement que de l'analyse.

### **3-3 Méthode 2 : Prélèvement par diffusion passive sur badge, tube ou cartouche rempli d'un adsorbant solide généralement de type charbon actif, désorption au sulfure de carbone, analyse par CPG/FID.**

- étendue de mesurage : de 1 à 2034 mg/m<sup>3</sup> (OSHA 1001 : 678 à 2034 mg/m<sup>3</sup> – Metropol 029 + fiche C : 33,5 à 678 mg/m<sup>3</sup> – MDHS 88 : 1 à 1000 mg/m<sup>3</sup> - Cette méthode est adaptée pour mesurer des niveaux d'exposition compris entre moins de 1/100 à 3 fois la VLEP-8h. Elle peut être adaptée en réduisant la durée de prélèvement pour des concentrations supérieures à 3 fois la VLEP.
- incertitude globale 2,3-3,6% (Metropol 029+C)
- limite de quantification: 2,21µg de perchloroéthylène fixé sur la badge (ou 0,705 mg/m<sup>3</sup> - OSHA 1001)
- limite de détection : 0,66 µg par échantillon (ou 0,211 mg/m<sup>3</sup> -OSHA 1001)
- méthode de désorption : La désorption est effectuée par introduction directe d'un volume de sulfure de carbone directement dans le dispositif de prélèvement ou après transfert du support de piégeage dans un flacon septum.
- efficacité de désorption : Le coefficient de désorption est supérieur à 91,8 % pour la méthode OSHA 1001 et au moins supérieur à 75% pour les méthodes Metropol 029 +C et NIOSH 1003.
- la capacité de piégeage est supérieure à 12 mg de perchloroéthylène dans le cas du badge SKC 575-002 qui a subi une procédure complète de validation du niveau 1A de la Norme EN 838 ou équivalente.

- prise en compte des paramètres environnementaux (si approprié) :  
pas d'effet significatifs (moins de 10%) de la température et de l'humidité et de la pression dans les conditions standards sur le piégeage des vapeurs de perchloéthylène; Dans des conditions extrêmes de température (5-40°C) l'effet est plus marqué 18%.  
  
La présence de dichlorométhane (83 ppm), isopropanol (70 ppm), 2-butanone (71 ppm), acétate de butyle (26 ppm), dioxane (17 ppm) et acétate d'amyle (16 ppm) n'a pas eu d'effet significatif sur les résultats de prélèvement du perchloroéthylène (240 min à 100 ppm, 70% RH, 24°C).
- sélectivité de la méthode : La méthode est spécifique du perchloroéthylène au travers de la séparation et du dosage chromatographique
- étude de stockage de l'échantillon :  
Metropol 029: les valeurs moyennes de récupération après conservation à 5°C pendant 3, 7, 14 et 21 jours n'ont pas présentées de variations supérieures à 10% ;  
OSHA 1001 : 97,4% après 17 jours à température ambiante ou au réfrigérateur.
- les conditions de prélèvement et d'analyse pourront convenir en cas d'une baisse significative de la VLEP-8h.
- capacité de la méthode pour le suivi d'une VLCT : ce critère n'a pas été renseigné par le prestataire. Compte tenu d'études récentes menées dans ce domaine (Gabie –INRS) la méthode est adaptée pour mesurer des expositions aux fins de comparaison à une VLEP-court terme.
- facilité de mise en œuvre (coût, matériel nécessaire...) : il s'agit d'une méthode classique de mesure de l'exposition aux agents chimiques qui nécessite un matériel habituel tant au niveau du prélèvement que de l'analyse.

## 4-Conclusions et recommandations du groupe

Les méthodes active par pompage ou passive par diffusion, basée sur le piégeage des vapeurs de perchloroéthylène sur charbon actif, suivi d'une désorption en milieu solvant et analyse par CPG/FID, conviennent parfaitement pour mesurer l'exposition professionnelle au perchloroéthylène aux fins de comparaison aux VLEP : l'étendue de mesurage, les limites de quantification et de détection sont suffisantes. Pour le prélèvement passif, les échantillonneurs mis en œuvre seront obligatoirement du type B1 et devront satisfaire aux exigences de la norme EN 838.

Les deux méthodes peuvent être utilisées en cas de diminution notable de la VLEP-8h. Ces techniques pourront être utilisées pour des contrôles d'exposition de courtes durées en référence à une éventuelle VLCT. De plus, ces méthodes sont couramment utilisées en France à l'heure actuelle et ne nécessitent qu'un matériel aisément accessible en laboratoire.

Le groupe recommande donc la méthode suivante :

Méthode	Protocoles similaires
Prélèvement actif par pompage sur un tube rempli d'un adsorbant, généralement du charbon actif, désorption par le sulfure de carbone, analyse par CPG/FID	MTA/MA-044/A99 NIOSH 1003 OSHA 1001 MDHS 96 MétroPol 029
Prélèvement par diffusion passive sur support adsorbant solide (généralement à base de charbon actif). Désorption par le sulfure de carbone et analyse par CPG/FID	MétroPol 039 + C MDHS 88 OSHA 1001

## 5-Support technique du rapport

### 5-1 Liste des principaux paramètres évalués

- étendue de mesurage : l'intervalle de mesure validé est-il compatible avec la valeur limite proposée (est-il au moins de 0,1 VL - 2 VL ?). Peut-il être adapté facilement ?
- incertitude élargie : cette incertitude devra être estimée à partir des données de validation de la méthode, ou bien si ces données sont indisponibles elle devra être estimée à partir des données précisées dans la norme NF EN 482 :2006.
- limite de quantification
- limite de détection
- méthode de dissolution de l'échantillon : prend-elle en compte les dépôts sur les parois ? (si applicable)
- utilisation (dans le cas d'aérosol) d'une tête de prélèvement sélective de la fraction conventionnelle à échantillonner ?
- utilisation d'un gaz étalon (si applicable)
- efficacité de désorption
- détermination de la capacité de piégeage ou le volume de claquage
- prise en compte des paramètres environnementaux (si approprié)
- sélectivité de la méthode : nature et influence des interférents
- spéciation : la méthode permet-elle la détermination de la forme chimique de la substance ?
- étude de stockage de l'échantillon
- méthodes équivalentes
- les conditions de prélèvement et d'analyse peuvent elles être adaptées en cas d'une baisse significative de la VLEP - 8 h ?
- capacité de la méthode pour le suivi d'une VLCT (valeur limite court terme généralement 15 min) (même en l'absence de ce type de valeur limite : dans ce cas on fera l'hypothèse d'une VLCT égale à 3 VLEP-8h avec un prélèvement sur 15 min).
- facilité de mise en œuvre (coût, matériel nécessaire...)

### 5-2 Liste des principales sources consultées pour l'identification des méthodes de prélèvement analyse pour l'évaluation de l'exposition professionnelle

- France : INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité - base de données MétroPol)  
<http://www.inrs.fr/metropol/sommet.htm>
- Europe : Base de données Gestis : regroupement méthodes européennes validées, centralisées au BGIA (Berufsgenossenschaftliche Institut für Arbeitsschutz) Allemagne  
[http://www.hvbg.de/e/bia/gestis/analytical\\_methods/index.html](http://www.hvbg.de/e/bia/gestis/analytical_methods/index.html)
- Espagne : INSHT (Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo)

[http://www.mtas.es/insht/en/MTA/I\\_sustancias\\_en.htm](http://www.mtas.es/insht/en/MTA/I_sustancias_en.htm)

- UK : HSE (Health and Safety Executive)  
<http://www.hse.gov.uk/pubns/mdhs/index.htm>
- Canada : IRSST (Institut de Recherche Robert-Sauvé en Santé et en Sécurité du Travail)  
[http://www.irsst.qc.ca/fr/\\_listersst.html#B](http://www.irsst.qc.ca/fr/_listersst.html#B)
- USA : NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health)  
<http://www.cdc.gov/niosh/nmam/default.html>
- USA : OSHA (Occupational Safety and Health Administration)  
<http://www.osha.gov/dts/sltc/methods/toc.html>

### **Normes applicables à l'évaluation de l'exposition professionnelle.**

- INRS (Base de données MétroPol)  
<http://www.inrs.fr/metropol/sommet.htm> : liste des normes applicables à l'évaluation de l'exposition professionnelle (dans fiches « générales » : normalisation). La liste est mise à jour au moins une fois par an :
- AFNOR : Normes préparées ou examinées par la commission X43C « Air des lieux de travail » (code ICS 13.040.30) : <http://www.afnor.fr>

---

## **ANNEXES**

---



## **Annexe 2 : Synthèse des déclarations publiques d'intérêts des experts par rapport au champ de la saisine**

### **RAPPEL DES RUBRIQUES DE LA DECLARATION PUBLIQUE D'INTERETS**

<b>IP-A</b>	Interventions ponctuelles : autres
<b>IP-AC</b>	Interventions ponctuelles : activités de conseil
<b>IP-CC</b>	Interventions ponctuelles : conférences, colloques, actions de formation
<b>IP-RE</b>	Interventions ponctuelles : rapports d'expertise
<b>IP-SC</b>	Interventions ponctuelles : travaux scientifiques, essais, etc.
<b>LD</b>	Liens durables ou permanents (Contrat de travail, rémunération régulière ...)
<b>PF</b>	Participation financière dans le capital d'une entreprise
<b>SR</b>	Autres liens sans rémunération ponctuelle (Parents salariés dans des entreprises visées précédemment)
<b>SR-A</b>	Autres liens sans rémunération ponctuelle (Participation à conseils d'administration, scientifiques d'une firme, société ou organisme professionnel)
<b>VB</b>	Activités donnant lieu à un versement au budget d'un organisme

### **SYNTHESE DES DECLARATIONS PUBLIQUES D'INTERETS DES MEMBRES DU CES PAR RAPPORT AU CHAMP DE LA SAISINE**

<b>NOM</b>	<b>Prénom</b>	<b>Dates de déclaration des intérêts</b>
	<b><i>Rubrique de la DPI</i></b>	
	Description de l'intérêt	
<b>Analyse Afsset :</b>	<i>en cas de lien déclaré</i>	

<b>BINET</b>	<b>Stéphane</b>	16 novembre 2006
	Aucun lien déclaré	14 septembre 2007
<b>Analyse Afsset :</b>	/	
<b>BISSON</b>	<b>Michèle</b>	18 octobre 2007
	Aucun lien déclaré	17 mars 2008
		17 avril 2008
<b>Analyse Afsset :</b>	/	

<b>DIERS Brigitte</b>		14 décembre 2006 09 juillet 2007
<b>VB</b>	Actions de formation auprès d'entreprises de la Chimie et de la Pharmacie donnant lieu à versement à l'organisme d'appartenance (CNRS)	
<b>Analyse Afsset :</b>	Pas de risque de conflit d'intérêts par rapport à la thématique de la saisine	
<b>DONNADIEU-CLARAZ Marie</b>	Aucun lien déclaré	16 novembre 2006 14 septembre 2007
<b>Analyse Afsset :</b>	/	
<b>FALCY Michel</b>	Aucun lien déclaré	27 octobre 2006 30 octobre 2007 17 mars 2008 15 avril 2008
<b>Analyse Afsset :</b>	/	
<b>FALSON Françoise</b>	Aucun lien déclaré	17 novembre 2006 11 juillet 2007
<b>Analyse Afsset :</b>	/	
<b>FASTIER Antony</b>	Aucun lien déclaré	14 décembre 2006 11 juillet 2007 04 mars 2008
<b>Analyse Afsset :</b>	/	
<b>GRIMBUHLER Sonia</b>	N'a pas participé aux travaux	18 octobre 2007
<b>Analyse Afsset :</b>	/	
<b>HAGUENOER Jean-Marie</b>	Aucun lien déclaré	29 octobre 2007 14 décembre 2007
<b>Analyse Afsset :</b>	/	
<b>IWATSUBO Yuriko</b>	Aucun lien déclaré	18 janvier 2007 11 juillet 2007
<b>Analyse Afsset :</b>	/	
<b>KERDINE-ROEMER Saadia</b>	Aucun lien déclaré	03 janvier 2007 11 juillet 2007
<b>Analyse Afsset :</b>	/	

<b>LECARPENTIER</b>	<b>Christian</b> Aucun lien déclaré	16 novembre 2006 11 juillet 2007
<b>Analyse Afsset :</b> /		
<b>MACÉ</b>	<b>Tatiana</b> Aucun lien déclaré	13 octobre 2007 14 décembre 2007
<b>Analyse Afsset :</b> /		
<b>MATRAT</b>	<b>Mireille</b> Aucun lien déclaré	19 janvier 2007 14 septembre 2007
<b>Analyse Afsset :</b> /		
<b>NISSE</b>	<b>Catherine</b> Aucun lien déclaré	29 octobre 2007
<b>Analyse Afsset :</b> /		
<b>PAQUET</b>	<b>François</b> Aucun lien déclaré	16 novembre 2006 10 juillet 2007 05 juin 2008
<b>Analyse Afsset:</b> /		
<b>PILLIÈRE</b>	<b>Florence</b> Aucun lien déclaré	26 octobre 2007 17 mars 2008
<b>Analyse Afsset:</b> /		
<b>RAMBOURG</b>	<b>Marie-Odile</b> Aucun lien déclaré	16 janvier 2007 11 juillet 2007
<b>Analyse Afsset :</b> /		
<b>SANDINO</b>	<b>Jean-Paul</b> Aucun lien déclaré	09 novembre 2006 11 juillet 2007
<b>Analyse Afsset :</b> /		
<b>SLOIM</b>	<b>Michel</b> Aucun lien déclaré	15 octobre 2007 14 décembre 2007
<b>Analyse Afsset :</b> /		
<b>SOYEZ</b>	<b>Alain</b> Aucun lien déclaré	02 janvier 2007 11 juillet 2007
<b>Analyse Afsset :</b> /		
<b>STOKLOV</b>	<b>Muriel</b> Aucun lien déclaré	20 décembre 2006 10 juillet 2007
<b>Analyse Afsset :</b> /		

<b>TELLE-LAMBERTON</b> <b>Maylis</b>	15 octobre 2007
Aucun lien déclaré	17 mars 2008
<b>Analyse Afsset :</b> /	
<b>VIAU</b> <b>Claude</b>	08 novembre 2006
Aucun lien déclaré	11 juillet 2007
<b>Analyse Afsset :</b> /	
<b>VINCENT</b> <b>Raymond</b>	15 novembre 2006
Aucun lien déclaré	14 septembre 2007
<b>Analyse Afsset :</b> /	



Agence nationale de sécurité sanitaire  
de l'alimentation, de l'environnement et du travail  
27-31 avenue du général Leclerc  
94701 Maisons-Alfort Cedex  
[www.anses.fr](http://www.anses.fr)

