

anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Connaître, évaluer, protéger

Élaboration de VTR cancérogène par voie inhalée pour le 1,2-dichloroéthane

Avis de l'Anses
Rapport d'expertise collective

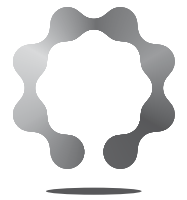
Décembre 2017

Édition scientifique



anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Connaître, évaluer, protéger

Élaboration de VTR cancérogène par voie inhalée pour le 1,2-dichloroéthane

Avis de l'Anses

Rapport d'expertise collective

Décembre 2017

Édition scientifique

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 22 décembre 2017

AVIS du 15 juin 2009 révisé¹ de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

**relatif à l'élaboration de VTR cancérogène par voie inhalée pour 1,2-dichloroéthane
(CAS n°107-06-2)**

L'avis du 15 juin 2009 de l'Afsset, devenue Anses en juillet 2010, portait lors de sa publication sur la recommandation de VTR pour trois substances chimiques : le chloroforme, le tétrachlorure de carbone et le 1,2-dichloroéthane. La VTR du tétrachlorure de carbone ayant fait l'objet d'une actualisation des travaux d'expertise en juin 2017, il était nécessaire de procéder à la révision de l'avis de 2009 susmentionné et d'individualiser l'avis pour chacune de ces substances par l'Anses. Le présent avis révisé relatif au 1,2-dichloroéthane reprend les conclusions et recommandations des travaux d'expertise publiés par l'Afsset en 2009 sans aucune actualisation.

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part à l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique 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).

Ses avis sont publiés sur son site internet.

Dans le cadre du Plan national santé environnement 2004-2008 (PNSE), l'Afsset s'est auto-saisie en 2003 pour proposer une méthode de construction de valeurs toxicologiques de référence (VTR) fondées sur des effets reprotoxiques. Dans le cadre du Plan Cancer en 2004, ces travaux ont été élargis à la construction de VTR fondées sur des effets cancérogènes. Le 25 juillet 2007, l'Afsset s'est vue confier la mission de construction de VTR par ses ministères de tutelles.

¹ Annule et remplace l'avis du 15 juin 2009 sans actualisation des travaux d'expertise menés en 2009 – Voir annexe 1.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Les travaux d'expertise font suite à une première saisine adressée à l'Afsset en février 2007 par la Direction générale de la santé (DGS), demandant d'analyser la méthode de construction de VTR suivie par l'Ineris. En effet, dans le cadre d'une demande d'autorisation d'exploiter d'un industriel, l'Ineris a élaboré des VTR pour le 1,2-dichloroéthane, le tétrachlorure de carbone, le chloroforme et le chlorure de méthylène. Conformément à la demande initiale émanant de l'industriel concerné, ces VTR concernent les effets cancérogènes par inhalation.

En réponse à cette saisine, la cohérence entre la méthode suivie par l'Ineris et celle préconisée à cette date par le groupe de travail (GT) « VTR cancérogènes » a été analysée par des experts rapporteurs du GT. A l'issue de cette première analyse, il était apparu que, si globalement la démarche suivie par l'Ineris pouvait être jugée satisfaisante, les VTR proposées dans le rapport ne pouvaient être approuvées en l'état. En vue de poursuivre cette expertise, l'Afsset a proposé à la DGS d'inscrire ces substances dans son programme de travail 2008, de manière à pouvoir disposer de VTR validées par le CES « Évaluation des risques liés aux substances chimiques ». Par courrier en date du 25 janvier 2008, la DGS a demandé à l'Afsset de proposer des VTR pour le 1,2-dichloroéthane, le tétrachlorure de carbone et le chloroforme en vue de statuer sur l'utilisation de ces trois valeurs dans la pratique de l'évaluation des risques sanitaires.

Les valeurs toxicologiques de référence (VTR) sont des indices permettant d'établir une relation qualitative, voire quantitative, entre une exposition à une substance chimique et un effet sanitaire chez l'homme.

Elles sont spécifiques d'une substance, d'une durée et d'une voie d'exposition. Leur construction diffère en fonction de l'hypothèse formulée ou des données acquises sur les mécanismes d'action toxique de la substance : on parle de VTR « à seuil de dose » dans le cas de substances provoquant, au-delà d'une certaine dose, des dommages dont la gravité est proportionnelle à la dose absorbée, et de VTR « sans seuil de dose » dans le cas de substances pour lesquelles il existe une probabilité, même infime, qu'une seule molécule pénétrant dans l'organisme provoque des effets néfastes pour l'organisme.

Les VTR à seuil s'expriment comme des doses ou concentrations journalières admissibles. Ces valeurs correspondent à une estimation de la quantité de substance à laquelle un individu peut théoriquement être exposé sans constat d'effet sanitaire néfaste.

Les VTR sans seuil s'expriment sous la forme d'un excès de risque unitaire (ERU). Ces valeurs correspondent à la probabilité supplémentaire, par rapport à un sujet non exposé, qu'un individu développe une pathologie (en l'occurrence ici, le cancer), s'il est exposé pendant sa vie entière à une unité de dose de la substance.

Les VTR sont utilisées dans le cadre des évaluations des risques sanitaires. Il s'agit le plus souvent de prévenir de l'apparition d'un effet dans une population exposée ou d'estimer un risque en fonction des niveaux d'exposition de la population étudiée.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

Ces travaux d'expertise sont 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.

L'Afsset a confié au Comité d'Experts Spécialisés (CES) « Évaluation des risques liés aux substances chimiques » la validation des VTR pour le 1,2-dichloroéthane. Pour ce travail, trois rapporteurs membres du groupe de travail « VTR Cancérogènes » ont été nommés.

Le rapport « Élaboration d'une VTR fondée sur les effets cancérogènes du 1,2-dichloroéthane » a été soumis au CES les 23 octobre et 27 novembre 2008 et validé le 26 février 2009.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

Le 1,2-dichloroéthane (DCE) est un liquide incolore très volatil utilisé comme solvant dans l'industrie chimique et pharmaceutique et comme intermédiaire de synthèse du chlorure de vinyle.

Chez le rat, le DCE est métabolisé suivant deux voies, une voie principale CYP P450 2E1 et 2B1 dépendante, suivie d'une seconde voie de conjugaison avec le glutathion si la voie principale est saturée. Cette seconde voie conduit à la formation d'ions épisulfonium de glutathion pouvant former des adduits avec des protéines et l'ADN. Les tests de génotoxicité montrent que le DCE entraîne la formation de mutations géniques in vitro et d'altérations de l'ADN in vivo. Chez l'animal, le DCE induit la formation de tumeurs dans de multiples organes (poumons, tissus sous-cutanés, glandes mammaires).

Le DCE est classé cancérogène de catégorie 2 par l'Union européenne selon la directive 67/548/CE¹. Le Centre international de recherche sur le cancer (Circ) l'a classé dans le groupe 2B (« L'agent est peut-être cancérogène pour l'homme »).

Conformément aux conclusions du rapport d'expertise collective, l'Afsset propose une VTR sans seuil fondée sur des effets cancérogènes du DCE par inhalation.

| Effet critique | Dose critique | VTR |
|---|--|---|
| <p>Augmentation des incidences des tumeurs des glandes mammaires</p> <p>Etude de cancérogénèse (104 semaines) chez le rat F344 et la souris BDF1</p> <p>Nagano <i>et al.</i> 2006²</p> | <p>$BMD_{10L95}^* = 40 \text{ ppm}$ $= 164,4 \text{ mg.m}^{-3}$</p> <p><u>Ajustement au temps :</u> $BMD_{10L95aj}^{**} = 40 \times 6/24 \times 5/7 = 7,14 \text{ ppm} = 29,3 \text{ mg.m}^{-3}$</p> <p><u>Ajustement allométrique :</u> $\times 1$</p> | <p>Après extrapolation linéaire à l'origine :</p> <p>VTR = 0,014 (ppm)⁻¹ = 3,4.10⁻³ (mg.m⁻³)⁻¹</p> <p>0,3 µg.m⁻³ pour un risque de 10⁻⁶</p> <p>3 µg.m⁻³ pour un risque de 10⁻⁵</p> <p>30 µg.m⁻³ pour un risque de 10⁻⁴</p> |

* BMD_{10L95} : limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la benchmark dose correspondant à une augmentation de la réponse par rapport au groupe non exposé de 10%

** $BMD_{10L95aj}$: BMD_{10L95} ajustée au temps d'exposition

Concernant le 1,2-dichloroéthane, l'Agence recommande d'initier des recherches sur la détermination du seuil de saturation de la première voie métabolique chez l'homme, qui entraîne l'activation d'une seconde voie formant des métabolites génotoxiques.

Il conviendrait également d'approfondir les connaissances sur le mécanisme d'action cancérogène du DCE, notamment sur la nature des adduits formés. Ceci permettrait d'identifier des groupes de population susceptibles (fenêtre de vulnérabilité, polymorphisme enzymatique, etc.).

D'une manière générale, lors d'une évaluation globale des risques dans un contexte de multi-exposition, il conviendrait de prendre en compte la somme des risques des composés dès lors qu'ils ont les mêmes organes cibles et les mêmes mécanismes d'actions toxiques (par exemple, le tétrachlorure de carbone et le chloroforme).

² Nagano K, Umeda Y, Senoh H *et al.* Carcinogenicity and chronic toxicity in rats and mice exposed by inhalation to 1,2-dichloroethane for two years. *J Occup Health.* 2006 Nov;48(6):424-36.

Enfin, il est souvent admis que lors de la construction de VTR, un ajustement au temps est appliqué par précaution, compte tenu de l'absence de données scientifiques. Les travaux du futur groupe de travail « VTR » conduit par l'Afsset devraient permettre d'apporter des éléments sur les conditions d'application d'un tel ajustement lors de l'élaboration de VTR.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail endosse les conclusions et recommandations du CES qui portent sur l'élaboration d'une VTR cancérogène par voie inhalée pour le 1,2-dichloroéthane.

Dr Roger Genet

MOTS-CLES

1,2-dichloroéthane, cancer, benchmark dose, VTR.

ANNEXE 1 : SUIVI DES ACTUALISATIONS DU RAPPORT

| Date | Version | Description de la modification |
|------------|---------|--|
| Avril 2009 | 01 | Rapport relatif à l'élaboration de VTR fondées sur les effets cancérogènes pour le chloroforme, le tétrachlorure de carbone et le 1,2-dichloroéthane |
| Juin 2017 | 02 | Séparation du précédent rapport en 3 rapports différents : 1 par substance Pas d'actualisation de l'expertise |

Valeurs toxicologiques de référence

**Elaboration d'une VTR fondée sur les effets cancérogènes du 1,2-dichloroéthane
(n°CAS 107-06-2)**

**Mission permanente « Valeurs toxicologiques de référence »
Saisine « 2007-SA-0643 »**

RAPPORT d'expertise collective de mars 2009 révisé en juin 2017¹

**Comité d'experts spécialisé « Evaluation des risques liés aux substances
chimiques »**

Mars 2009

¹ Annule et remplace le rapport de mars 2009 – voir annexe 2

Mots clés

1,2-dichloroéthane, cancer, benchmark dose, VTR.

Key word

1,2-dichloroethane, cancer, benchmark dose, TRV.

Présentation des intervenants

PRÉAMBULE : Les experts membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, *intuitu personae*, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

RAPPORTEURS

Mme Brigitte Enriquez – Professeur de pharmaco-toxicologie – Ecole nationale vétérinaire d'Alfort - membre du CES « Substances chimiques » et du groupe de travail « VTR Cancer »

M. Michel Falcy – Médecin toxicologue - Adjoint au chef de département « Etudes et Assistance Médicales » – INRS, membre du groupe de travail « VTR Cancer »

M. Jean-Ulrich Mullot – Pharmacien militaire – Chimie analytique, évaluation des risques sanitaires - Ecole du Val de Grâce, membre du groupe de travail « VTR Cancer »

COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ

- Evaluation des risques liés aux substances chimiques – 23 octobre 2008, 27 novembre 2008, 22 janvier 2009, 26 février 2009

Président

M. Michel GUERBET – Professeur des Universités en toxicologie, Université Rouen

Membres

M. Pierre-Marie BADOT – Professeur des Universités en biologie environnementale, Chrono-Environnement, CNRS, Université de Franche-Comté

Mme Claire BEAUSOLEIL – Pharmacien toxicologue responsable des évaluations européennes des substances chimiques au BERPC

M. Luc BELZUNCES – Directeur de recherche, responsable du laboratoire de toxicologie environnementale à l'INRA

Mme Christine CEZARD – Pharmacien toxicologue, centre antipoison de Lille

M. Michel DESLAURIERS – Médecin toxicologue, pôle de toxicologie industrielle, EDF

M. Pascal EMPEREUR-BISSONNET – Evalueur de risque en santé environnement, InVS

Mme Brigitte ENRIQUEZ – Professeur de pharmaco-toxicologie – Ecole nationale vétérinaire d'Alfort

M. Olivier FARDEL – Professeur des Universités en toxicologie

Mme Hélène FENET – Pharmacien, Maître de conférence, département sciences de l'environnement et santé publique

M. Luc FERRARI – Pharmacien toxicologue, centre antipoison de Nancy

M. Luc FONTANA – Maître de Conférences des Universités – Praticien hospitalier, Médecine, Santé au en médecine du travail

Mme Nathalie FOUILHE SAM-LAI – Pharmacien toxicologue en centre antipoison

Mme Barbara GOUGET – Chercheur en toxicologie des contaminants physico-chimiques, Toxicologue à l'AFSSA

Mme Dominique GUENOT – Chercheur en cancérologie et neurosciences

M. Cong Khanh HUYNH – Dr ès Science, Ingénieur chimiste spécialisé en santé au travail

M. Dominique LAFON – Médecin toxicologue, évaluation des risques liés à la femme enceinte en entreprise, INRS

Mme Béatrice LALERE – Docteur en chimie analytique et en environnement, LNE

Mme Annie LAUDET-HESBERT – Pharmacien toxicologue, retraitée

M. Jean-Pierre LEPOITTEVIN – Professeur des universités en dermatochimie

Mme Anne-Christine MACHEREY – Docteur en toxicologie, spécialisée dans la prévention du risque chimique

Mme Florence MENETRIER – Pharmacien, chef de projet dans le domaine de la toxicologie nucléaire, CEA

Mme Annie PFOHL-LESZKOWICZ – Professeur d'Université en toxicologie et sécurité alimentaire, Pharmacien-Toxicologue

M. Daniel PICART – Retraité de l'enseignement et de la recherche en chimie structurale

M. Alain-Claude ROUDOT – Enseignant chercheur en statistique et analyse de risque, Université de Brest

Mme Béatrice SECRETAN – Docteur en toxicologie au CIRC spécialisée dans l'évaluation de la cancérogénicité des substances

Mme Anne STEENHOUT – Chimiste, spécialiste en évaluation intégrée des risques sanitaires

M. Robert TARDIF – Chimiste et toxicologue, spécialisé en santé environnement et santé au travail

M. Eric THYBAUD – Ecotoxicologue, Ineris

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

M. Laurent Bodin – Chef de projet scientifique – toxicologue

Mme Cécilia Solal – Chef de projet scientifique – toxicologue

Contribution scientifique

M. Christophe Rousselle – Chef d'unité – toxicologue

Secrétariat administratif

Mme Séverine Boix- Petre

CONTRIBUTIONS EXTÉRIEURES AU(X) COLLECTIF(S)

« Rapport d'étude n° 06CR072. Analyse et construction des VTR pour le 1,2-dichloroéthane, le tétrachlorure de carbone, le chloroforme et le chlorure de méthylène » Ineris, septembre 2007.

SOMMAIRE

| | |
|---|-----------|
| Présentation des intervenants | 3 |
| Expertise collective : synthèse de l'argumentaire et conclusions | 7 |
| Sigles et abréviations | 14 |
| Liste des tableaux | 14 |
| Liste des figures | 14 |
| | |
| 1 Contexte, objet et modalités de traitement de la saisine | 15 |
| 1.1 Contexte | 15 |
| 1.2 Objet de la saisine | 15 |
| 1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation | 16 |
| | |
| 2 Synthèse des données toxicologiques du 1,2-dichloroéthane | 17 |
| 2.1 Informations générales | 17 |
| 2.1.1 Identification de la substance | 17 |
| 2.1.2 Propriétés physico-chimiques | 17 |
| 2.1.3 Plausibilité d'exposition humaine..... | 18 |
| 2.2 Toxicocinétique | 18 |
| 2.3 Toxicité aiguë | 19 |
| 2.4 Toxicité subchronique et chronique | 19 |
| 2.5 Reprotoxicité | 19 |
| 2.6 Génotoxicité | 20 |
| 2.7 Cancérogénicité | 20 |
| | |
| 3 Elaboration de la VTR du 1,2 dichloroéthane pour la voie inhalée | 22 |
| 3.1 VTR chroniques existantes par inhalation | 22 |
| 3.1.1 VTR à seuil | 22 |
| 3.1.2 VTR sans seuil (excès de risque unitaire) | 22 |
| 3.2 Mécanisme d'action proposé et cohérence des données animales et humaines | 22 |
| 3.2.1 Mécanisme d'action cancérogène | 22 |
| 3.2.2 Cohérence des données animales et humaines | 22 |
| 3.3 Hypothèse de construction de la VTR cancérogène | 23 |
| 3.4 Choix de l'étude clé | 23 |
| 3.5 Choix de l'effet critique | 23 |
| 3.6 Choix du POD et extrapolation aux faibles doses | 24 |
| 3.7 Calcul de l'ajustement allométrique et temporel | 26 |
| 3.8 Calcul de la VTR | 26 |
| | |
| 4 Conclusions | 28 |

| | | |
|---|--|-----------|
| 5 | Bibliographie..... | 30 |
| | ANNEXES | 32 |
| | Annexe 1 : Lettre de saisine..... | 33 |
| | Annexe 2 : Suivi des actualisations du rapport..... | 36 |



Expertise collective : synthèse de l'argumentaire et conclusions



EXPERTISE COLLECTIVE : SYNTHÈSE ET CONCLUSIONS

Relatif à l'élaboration d'une VTR fondée sur des effets cancérogènes par voie inhalée pour le 1,2-dichloroéthane (CASRN 107-06-2)

Ce document synthétise les travaux des rapporteurs et présente les éventuels compléments du Comité d'Experts Spécialisés « Evaluation des risques liés aux substances chimiques ».

Présentation de la question posée

Ce travail fait suite à une première saisine adressée à l'Afsset en février 2007 par la Direction Générale de la Santé (DGS) relative à l'analyse de la méthode de construction des VTR pour le 1,2-dichloroéthane, le tétrachlorure de carbone, le chloroforme et le chlorure de méthylène suivie par l'INERIS dans le cadre d'une demande d'autorisation d'exploiter d'un industriel. Conformément à la demande initiale, ces VTR concernent les effets cancérogènes induits par inhalation.

En réponse à cette saisine, une analyse de la cohérence entre la méthode suivie par l'Ineris et celle préconisée à cette date par le groupe de travail (GT) « VTR cancérogènes » a été effectuée par des experts rapporteurs du GT. A l'issue de cette première analyse, il était apparu que, si globalement la démarche suivie par l'INERIS pouvait être jugée satisfaisante, les VTR figurant dans le rapport ne pouvaient pas être approuvées en l'état. En effet dans le cas du 1,2-dichloroéthane, la VTR ne tenait pas compte de données postérieures à 2005 qui remettaient en cause le choix de l'effet critique (étude de Nagano *et al.* 2006). En vue de poursuivre cette étude, l'Afsset a donc proposé à la DGS d'inscrire ces substances dans le programme de travail 2008 de manière à pouvoir disposer de VTR validées. Par courrier en date du 25 janvier 2008, la DGS a demandé à l'Afsset de proposer des VTR pour le 1,2-dichloroéthane, le tétrachlorure de carbone et le chloroforme en vue de statuer sur l'utilisation de ces trois valeurs dans la pratique d'évaluation des risques sanitaires.

Organisation de l'expertise

Depuis la première analyse effectuée en 2007 par l'AFSSET sur le rapport de l'INERIS « Rapport d'étude n° 06CR072. Analyse et construction des VTR pour le 1,2-dichloroéthane, le tétrachlorure de carbone, le chloroforme et le chlorure de méthylène » (septembre 2007), une nouvelle version de ce rapport a été publiée sur le site de l'INERIS en septembre 2007. Cette version n'a été que très légèrement modifiée et tient compte uniquement des remarques concernant la démarche bibliographique suivie. Aucun complément concernant la toxicité des substances concernées ou permettant d'améliorer la construction des VTR n'a été apporté. Par conséquent, des travaux complémentaires d'expertise ont dû être conduits par l'Afsset avant de valider les VTR pour ces composés.

1 / 7

Expertise collective : synthèse et conclusions

L'Afssset a confié au Comité d'Experts Spécialisés (CES) « Evaluation des risques liés aux substances chimiques » la validation de la VTR pour le 1,2-dichloroéthane. Le CES a mandaté trois rapporteurs membres du groupe de travail « VTR Cancérogènes ».

La démarche de construction de la VTR a été présentée au CES « Evaluation des risques liés aux substances chimiques » le 23 octobre et le 27 novembre 2008. Suite aux commentaires du CES, de nouveaux échanges ont eu lieu avec les rapporteurs.

Un rapport intitulé « Elaboration d'une VTR fondée sur les effets cancérogènes du 1,2-dichloroéthane », rédigé par l'Afssset et les experts rapporteurs, présente la démarche, les principales données et les choix qui ont permis la construction de la VTR du 1,2-dichloroéthane (DCE) : choix de l'effet critique, de l'étude clé, de la dose critique considérée comme point de départ à l'extrapolation aux faibles doses. Ce rapport a été soumis au CES « Evaluation des risques sanitaires liés aux substances chimiques » et validé en séance le 26 février 2009.

Ces travaux d'expertise sont 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

La construction des VTR diffère en fonction de l'hypothèse formulée ou des données acquises sur les mécanismes d'action toxique de la substance. Sur la base des conclusions apportées par l'Ineris et des compléments bibliographiques fournis par les rapporteurs, l'hypothèse de construction de la VTR cancérogène pour le DCE suit une relation sans seuil de dose. L'effet apparaît quelle que soit la dose reçue et la probabilité de survenue croît avec la dose. La VTR s'exprime alors sous la forme d'un ERU (excès de risque unitaire), et se définit comme la probabilité supplémentaire, par rapport à un sujet non exposé, qu'un individu développe une pathologie (en l'occurrence ici, le cancer), s'il est exposé pendant sa vie entière à une unité de dose de la substance

En pratique, la construction d'une VTR sans seuil comprend les quatre étapes suivantes :

- choix de l'effet critique ;
- choix d'une étude de bonne qualité scientifique permettant généralement d'établir une relation dose – réponse (ou dose – effet) ;
- choix ou construction d'une dose critique à partir des doses expérimentales et/ou des données épidémiologiques ;
- extrapolation à l'origine (faibles doses).

La méthode est détaillée dans le « Document de référence pour la construction d'une VTR fondée sur des effets cancérogènes » actuellement en cours de finalisation par le groupe de travail « VTR Cancérogènes ».

Résultats de l'expertise collective

Recueil des données toxicologiques

Le 1,2-dichloroéthane (DCE) est un composé chimique comportant 2 atomes de chlore qui se présente sous la forme d'un liquide incolore très volatil. Il est utilisé comme solvant dans l'industrie et en laboratoire.

L'Union européenne a classé ce composé cancérogène de catégorie 2 en 1993 (substance préoccupante pour l'homme).

Expertise collective : synthèse et conclusions

Le DCE est rapidement absorbé par inhalation et par ingestion et se distribue à travers tous les compartiments de l'organisme et majoritairement au niveau des tissus graisseux. Chez le rat, le DCE est métabolisé suivant deux mécanismes. Le premier représente la voie principale de métabolisation impliquant une oxydation microsomale saturable dans laquelle interviennent les cytochromes P450 2E1 et 2B1, qui conduit à la formation du chloroacétaldéhyde et du 2-chloroéthanol ; ces réactions sont suivies d'une conjugaison avec le glutathion.

Le deuxième mécanisme est impliqué lorsque la première voie de métabolisation est saturée. Il consiste en une conjugaison directe avec le glutathion pour former du S-2-chloroéthyl-glutathion, qui peut être converti par une voie non enzymatique en un ion épisulfonium de glutathion pouvant former des adduits avec des protéines et l'ADN (ATSDR, 2001).

L'élimination du DCE non métabolisé se fait par l'air expiré. L'excrétion des métabolites se fait par voie urinaire (acide thiodiacétique et sulfure d'acide thiodiacétique principalement) (RIVM, 2001 ; Circ, 1987).

Le mécanisme d'action cancérigène du DCE reposerait sur la formation de métabolites génotoxiques, toutefois le seuil de saturation de la première voie métabolique n'est pas connu chez l'homme. En l'absence de cette information et par principe de précaution, l'hypothèse de construction de la VTR cancérigène du DCE sera considérée sans seuil de dose.

Les tests de génotoxicité avec et/ou sans activation métabolique montrent que le DCE entraîne la formation de mutations géniques *in vitro* et d'altérations de l'ADN *in vivo* (Circ, 1987). Chez des rats et des souris exposés *in vivo*, la formation d'adduits à l'ADN a été décrite dans les poumons, le foie, les reins et l'estomac (ATSDR, 2001).

Chez l'homme, par voie orale et inhalée, aucune conclusion ne peut être établie sur le risque de cancer en relation avec le DCE en raison des co-expositions à d'autres composés chimiques.

Chez l'animal, par voie inhalée, quatre études ont donné des résultats divergents.

- L'étude de Maltoni *et al.* (1980) a montré, chez des rats femelles exposées à 0, 5, 10, 50 et 250 ppm pendant 7 heures par jour, 5 jours par semaine et 78 semaines puis observés pendant plusieurs semaines supplémentaires, une augmentation significative de l'incidence cumulée des tumeurs mammaires bénignes et malignes ($p < 0,05$, test de Fisher) (39/90, 65/90, 43/90, 58/90 et 52/90).
- L'étude de Cheever *et al.* (1990), dans laquelle des rats mâles et femelles ont été exposés à 50 ppm avec et sans disulfirame (inhibiteur des CYP450 dont le CYP2E1), 7 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 2 ans, a montré une augmentation significative de l'incidence cumulée des tumeurs bénignes et malignes de la glande mammaire uniquement dans le groupe exposé en présence de disulfirame ($p < 0,05$, test de Fisher) (21/50 versus 34/48)¹.
- Nagano *et al.* ont publié une première fois en 1998 un rapport étudiant la toxicité de six composés halogénés, puis en 2006 un article dans une revue à comité de lecture portant uniquement sur le DCE (*Journal of Occupational health*). Dans l'étude de 1998, les animaux avaient été exposés 6 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 104 semaines à 0, 10, 40 et 160 ppm pour les rats (F344) et à 0, 10, 30 et

¹ Cette étude suggère que la cancérogénicité du DCE *in vivo* serait liée à une plus grande quantité d'ions épisulfonium générés du fait de l'inhibition de la voie métabolique principale (c'est-à-dire P450 dépendante).

Expertise collective : synthèse et conclusions

90 ppm pour les souris (BDF1). Ils ont mis en évidence, chez les souris mâles, des hémangiosarcomes du foie (0/50, 4/49, 6/50 et 5/50). Des fibroadénomes de la glande mammaire ont été observés chez les rats mâles (0/50, 0/50, 1/50 et 5/50) et femelles (4/50, 1/50, 6/50 et 13/50). Des fibromes des tissus sous-cutanés ont également été décrits chez le rat mâle (6/50, 9/50, 12/50 et 15/50).

- L'étude de Nagano *et al.* de 2006² précise les résultats de 1998. D'après les auteurs, l'augmentation de l'incidence d'hémangiosarcomes hépatiques chez la souris male est probablement peu corrélée à une exposition au DCE, étant donné qu'aucune relation dose-réponse significative n'a été identifiée dans cette étude (test de Peto, $p > 0.05$). Chez le rat femelle, l'incidence combinée des adénomes (3/50, 5/50, 5/50 et 11/50), fibroadénomes (4/50, 1/50, 6/50 et 13/50) et adénocarcinomes (1/50, 2/50, 0/50 et 5/50) de la glande mammaire présente une relation dose-réponse significative (test de Peto, $p < 0.01$). L'incidence combinée est significativement augmentée à la dose de 160 ppm non seulement par rapport au groupe non exposé ($p < 0,01$, test de Fisher) mais également par rapport aux témoins historiques (à 40 et 160 ppm).

Analyse et évaluation des choix

Choix de l'étude clé

Aucune étude épidémiologique ne peut être retenue pour l'élaboration d'une VTR pour le DCE (biais de caractérisation des expositions).

Comme indiqué dans le rapport de l'INERIS, aux faibles doses, la saturation de la voie métabolique principale apparaît plus vite après une exposition par voie orale qu'après une exposition par inhalation, ce qui conduit à un rejet de l'hypothèse d'équivalence des voies, et par conséquent au rejet des études où la voie d'exposition n'est pas la voie inhalée.

L'étude de Cheever *et al.* (1990) n'a pas été retenue en raison de l'existence d'une seule dose testée (en présence ou absence d'inhibiteur).

L'étude de Maltoni *et al.* (1980) n'a montré d'augmentation significative de l'incidence de tumeurs ni chez les souris ni chez les rats (sauf à cumuler celles-ci). D'autre part, dans cette étude, les animaux ont été exposés pendant une durée de 78 semaines puis observés pendant plusieurs semaines supplémentaires ce qui ne correspond pas au protocole recommandé d'après les documents guides de l'OCDE (les animaux doivent être exposés pendant 104 semaines).

Parmi les études de cancérogenèse par inhalation, seule l'étude de Nagano *et al.* (2006) a mis en évidence une augmentation significative ($p < 0,01$, test de Fisher) de l'incidence de tumeurs à différents sites (notamment foie, péritoine, poumons et glandes mammaires). Dans cette étude, des rats F344 et des souris BDF1 (50 animaux par lot et par sexe) ont été exposés 6 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 104 semaines à 0, 10, 40 et 160 ppm pour les rats et à 0, 10, 30 et 90 ppm pour les souris.

Cette étude est conforme aux documents guides édités par l'OCDE et suit les recommandations de bonnes pratiques de laboratoire. Le protocole expérimental est détaillé, des informations précises sont fournies sur la pureté de la substance administrée. La voie d'exposition est pertinente avec les choix méthodologiques précisés plus haut (voie inhalée, une transposition à partir de la voie orale étant jugée non pertinente).

² Cette étude n'était pas publiée au moment où l'INERIS a réalisé son rapport d'étude.

Expertise collective : synthèse et conclusions

Choix de l'effet critique

Les analyses statistiques de l'étude de Nagano *et al.* (2006) montrent une augmentation significative de l'incidence des tumeurs mammaires (bénignes et/ou malignes) aussi bien chez les rats mâles (fibroadénomes) que femelles (adénomes, fibroadénomes et adénocarcinomes).

D'autre part, cette étude montre une relation dose-réponse significative entre l'augmentation de l'incidence combinée des tumeurs mammaires bénignes et malignes et la concentration de DCE dans l'air, ce qui n'est pas le cas pour les hémangiosarcomes hépatiques (effet critique retenu par l'Ineris).

De plus, comme on ne peut pas exclure que certaines tumeurs bénignes évoluent en tumeurs malignes, il a donc été décidé de retenir le cumul des tumeurs bénignes et malignes mammaires pour la construction de la VTR sans seuil du DCE.

Choix de la dose critique et extrapolation aux faibles doses

Dans le cas de la construction d'une VTR sans seuil de dose, le choix du « point de départ » (POD) est déterminé par une modélisation des données expérimentales correspondant à une benchmark dose. Ainsi, les données ont été ajustées à l'aide des modèles développés par l'US EPA (<http://www.epa.gov/ncea/bmds/>), software version 1.4.1c pour des données dichotomiques (modèles gamma, logistique, multi-étapes, probit et Weibull).

Le choix du modèle s'est fait sur celui qui s'ajustait le mieux aux données par la méthode du maximum de vraisemblance ($p > 0,1$). Au final, le modèle Probit a été retenu pour l'estimation de la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95% d'une dose correspondant à une augmentation de la réponse par rapport au groupe non exposé de 10%, estimant la $BMD_{10L_{95}}$ à 40 ppm ou $164,4 \text{ mg.m}^{-3}$.

L'extrapolation linéaire réalisée ensuite consiste en une droite tracée depuis le POD jusqu'à l'origine représentant le risque (pente) de développer un cancer en fonction de la dose.

Ainsi, pour un $BMR_{10\%}$, la pente est déterminée par le rapport $BMR_{10\%}/BMD_{10L_{95}}$ c'est-à-dire $10\%/40$, soit une pente de 0,0025.

Calcul de la VTR

Choix de la dose critique : $BMD_{10L_{95}} = 40 \text{ ppm} = 164,4 \text{ mg.m}^{-3}$

Ajustement au temps : $BMD_{10L_{95aj}} = 40 \times 6/24 \times 5/7 = 7,14 \text{ ppm} = 29,3 \text{ mg.m}^{-3}$

Ajustement allométrique : $\times 1$

Selon les critères de l'US EPA, le DCE est un gaz de catégorie 3, et la formule permettant de déterminer une concentration équivalente humaine (CEH) pour un gaz de faible solubilité dans l'eau et de faible réactivité au contact des tissus pulmonaires entraînant un effet extrarespiratoire, est la suivante :

$$\text{Dose}_{\text{CEH}} = \text{Dose} \times \lambda_A / \lambda_H$$

où λ_A représente le coefficient de transfert du gaz entre air et sang chez l'animal et λ_H le coefficient de transfert du gaz entre air et sang chez l'homme.

En l'absence de données relatives à ces coefficients, l'US EPA préconise de considérer le rapport λ_A / λ_H égal à 1.

Extrapolation linéaire aux faibles doses : pour un $BMR_{10\%}$, la pente est déterminée par le rapport $BMR_{10\%}/BMD_{10L_{95}}$ c'est-à-dire $0,1 / 7,14 \text{ ppm} = 0,1 / 29,3 \text{ mg.m}^{-3}$

$$\rightarrow \text{VTR} = 0,014 \text{ (ppm)}^{-1} = 3,4 \cdot 10^{-3} \text{ (mg.m}^{-3}\text{)}^{-1}$$

Soit pour un risque de 10^{-6} : il faudrait être exposé à une dose de $7 \cdot 10^{-5} \text{ ppm}$
ou $0,3 \text{ }\mu\text{g/m}^3$

Conclusions et recommandations de l'expertise collective

Une VTR chronique sans seuil peut être proposée pour les effets cancérogènes du 1,2 DCE par voie inhalée.

| Effet critique | Dose critique* | VTR |
|--|---|---|
| <p>Augmentations des incidences des tumeurs des glandes mammaires</p> <p>Etude de cancérogénèse (104 semaines) chez le rat F344 et la souris BDF1</p> <p>Nagano <i>et al.</i> 2006</p> | <p>$BMD_{10L_{95}} = 40 \text{ ppm}$ $= 164,4 \text{ mg.m}^{-3}$</p> <p><u>Ajustement au temps :</u> $BMD_{10L_{95ai}} = 40 \times 6/24 \times 5/7$ $= 7,14 \text{ ppm} = 29,3 \text{ mg.m}^{-3}$</p> <p><u>Ajustement allométrique :</u> $\times 1$</p> | <p>Après extrapolation linéaire à l'origine :</p> <p>VTR = 0,014 (ppm)⁻¹ = 3,4.10⁻³ (mg.m⁻³)⁻¹</p> <p>0,3 $\mu\text{g.m}^{-3}$ pour un risque de 10⁻⁶ 3 $\mu\text{g.m}^{-3}$ pour un risque de 10⁻⁵ 30 $\mu\text{g.m}^{-3}$ pour un risque de 10⁻⁴</p> |

Un niveau de confiance global « moyen » peut être attribué à cette VTR pour les raisons suivantes :

- l'hypothèse du mécanisme d'action à seuil de dose (voie métabolique saturable et formation de métabolites génotoxiques) n'est finalement pas retenue en l'absence d'informations disponibles sur le niveau du seuil de saturation chez l'homme. Par principe de précaution, l'hypothèse de construction sans seuil a finalement été choisie ;
- l'étude clé retenue est de bonne qualité et permet de décrire une relation dose-réponse ;
- l'effet critique retenu cumule des tumeurs bénignes et malignes mammaires chez l'animal ce qui n'est pas actuellement recommandé par la communauté scientifique. Mais l'incidence des tumeurs cumulées répond bien à une relation dose-réponse croissante ;
- la modélisation des données permet de déterminer une dose critique de bonne qualité servant comme point de départ à l'extrapolation vers le domaine des faibles doses ;
- le critère protecteur pour la santé humaine de la VTR ainsi élaborée est élevé, en raison des choix sur l'hypothèse de construction et le cumul des types de tumeurs.

Le Comité d'Experts Spécialisés « Evaluation des risques liés aux substances chimiques » adopte le rapport d'expertise collective lors de sa séance du 26 février 2009 et fait part de cette adoption à la direction générale de l'Afsset.

Le CES recommande d'initier des recherches sur la détermination du seuil de saturation de la première voie métabolique du DCE chez l'homme, qui entraîne l'activation d'une seconde voie formant des métabolites génotoxiques.

Il conviendrait également d'approfondir les connaissances du mécanisme d'action cancérogène du DCE, notamment sur la nature des adduits formés. Ceci permettrait d'identifier des groupes de population susceptibles (fenêtre de vulnérabilité, polymorphisme enzymatique etc.).

Expertise collective : synthèse et conclusions

Maisons-Alfort, le 26 février 2009

Au nom des experts du CES
« Evaluation des risques liés aux substances chimiques »,

le président du CES



Bibliographie

ATSDR. Toxicological profile for 1,2 Dichloroethane. 2001

Centre international de recherche sur le cancer (Circ). IARC Monographs volume 71. 1,2-dichloroéthane. 1987.

Cheever K.L., Cholakis J.M., el Hawari A.M., *et al.* Ethylene dichloride: the influence of disulfiram or ethanol on oncogenicity, metabolism, and DNA covalent binding in rats. *Fundam Appl Toxicol*, 1990; 14: 243-61.

Institut d'évaluation des risques industriels (Ineris). Rapport d'étude n°06CR072. Analyse et construction des VTR pour le 1,2-dichloroéthane, le tétrachlorure de carbone, le chloroforme et le chlorure de méthylène. 2007.

Institut d'évaluation des risques industriels (Ineris)- Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques. Le 1,2-dichloroéthane, 2006.

Maltoni C., Valgimigli L. and Scarnato C. (1980) - Long-term carcinogenic bioassays on ethylene dichloride administered by inhalation to rats and mice. Ethylene dichloride: A potential health risk? Banbury report N. 5. Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor Laboratory, pp. 3-33.

Nagano K, Umeda Y, Senoh H et al. Carcinogenicity and chronic toxicity in rats and mice exposed by inhalation to 1,2-dichloroethane for two years. *J Occup Health*. 2006 Nov;48(6):424-36.

National Toxicology Program (NTP). Bioassay of 1,2 dichloroethane for possible carcinogenicity. 1978.

Rijksinstituut voor Volksgezondheid en milieu (RIVM). Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels. RIVM Report 711701 025. Mars 2001.

7 / 7

Sigles et abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique

ATSDR : Agency for Toxic Substances and Disease Registry (Etats-Unis)

BMD : Benchmark dose

CEH : Concentration équivalente chez l'homme (Human equivalent concentration)

DCE : 1,2-dichloroéthane

ERU : Excès de risque unitaire

ICPE : Installation classée pour la protection de l'environnement

Ineris : Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques

LMS : Linearized multistage (modèle multi-étapes linéarisé)

LOAEL : Dose minimale entraînant un effet néfaste observe (« lowest observed adverse effect level »)

NOAEL : Dose maximale n'entraînant pas d'effet néfaste observé (« no observed adverse effect level »)

POD : Point of departure (point de départ vers le domaine des faibles doses)

UF : Facteur d'incertitude (Uncertainty factor)

US EPA : United State Environmental Protection Agency (Etats-Unis)

VTR : Valeur toxicologique de référence

Liste des tableaux

| | |
|--|----|
| Tableau 1 : Identification du 1,2-dichloroéthane _____ | 17 |
| Tableau 2 : Propriétés physico-chimiques du 1,2-dichloroéthane _____ | 17 |
| Tableau 3 : Contexte d'exposition humaine du 1,2-dichloroéthane _____ | 18 |
| Tableau 4 : Distribution du DCE chez le rat après 6 heures d'exposition par inhalation _____ | 18 |
| Tableau 5 : Nombre d'animaux porteurs de tumeurs mammaires chez le rat femelle _____ | 24 |
| Tableau 6 : Résultats de BMDL ₉₅ pour des BMR de 1, 5 ou 10 % et calcul des pentes correspondantes ____ | 25 |
| Tableau 7 : Mise en perspective de la VTR élaborée _____ | 29 |

Liste des figures

| | |
|---|----|
| Figure 1 : métabolisme du 1,2-DCE chez le rat _____ | 19 |
|---|----|

1 Contexte, objet et modalités de traitement de la saisine

1.1 Contexte

Une valeur toxicologique de référence, ou VTR, est un indice toxicologique qui permet de qualifier ou de quantifier un risque pour la santé humaine. Elle établit le lien entre une exposition à une substance toxique et l'occurrence d'un effet sanitaire indésirable. Les VTR sont spécifiques d'une durée d'exposition (aiguë, subchronique ou chronique) et d'une voie d'exposition (orale ou respiratoire). La construction des VTR diffère en fonction des connaissances ou des hypothèses formulées sur les mécanismes d'action biologiques des substances. Ainsi, si une substance est connue comme ayant une action directe sur le matériel génétique humain (l'ADN), alors on considère que les effets indésirables que peut engendrer une exposition à cette substance (qui sont généralement des cancers, sauf si le matériel génétique atteint est celui des cellules de la reproduction) peuvent se produire même pour la plus faible dose reçue, et que la probabilité de survenue de cet effet croît linéairement avec la dose. On parle de VTR « sans seuil de dose ». Si une substance n'a pas d'action directe sur le matériel génétique humain, alors on considère en général que l'effet indésirable survient au-delà d'une certaine dose reçue et que c'est la gravité de l'effet qui croît avec la dose plutôt que la probabilité de survenue. On parle de VTR « à seuil de dose ».

L'élaboration de ces VTR suit une approche très structurée et exigeante qui implique des évaluations collectives par des groupes de spécialistes. Elles sont par ailleurs largement impliquées dans la démarche d'évaluation des risques sanitaires, processus décisionnel visant à fournir les éléments scientifiques essentiels à la proposition d'actions correctives par les gestionnaires de risque. Leur élaboration et leur utilisation s'inscrivent donc dans une procédure lourde, aux conséquences majeures en termes de santé publique.

En 2007, l'Ineris publiait un rapport sur la construction de VTR pour le tétrachlorure de carbone, le 1,2-dichloroéthane, le chloroforme et le chlorure de méthylène dans la cadre d'une demande d'autorisation d'exploiter une installation classée pour la protection de l'environnement (ICPE) émanant d'un industriel.

1.2 Objet de la saisine

En février 2007, la Direction Générale de la Santé (DGS) saisissait l'Afsset pour analyser la méthode de construction des VTR du 1,2-dichloroéthane, du tétrachlorure de carbone, du chloroforme et du chlorure de méthylène suivie par l'Ineris. Conformément à la demande initiale, ces VTR concernent les effets cancérigènes induits par une exposition par inhalation.

En réponse à cette saisine, une analyse de la cohérence entre la méthode suivie par l'Ineris et celle préconisée à cette date par le groupe de travail (GT) « VTR cancérigènes » a été effectuée par des experts rapporteurs du GT. A l'issue de cette première analyse, il était apparu que, si, globalement, la démarche suivie par l'Ineris pouvait être jugée satisfaisante, les VTR proposées dans le rapport ne pouvaient être approuvées en l'état.

En vue de poursuivre cette étude, l'Afsset a donc proposé à la DGS d'inscrire ces substances dans le programme de travail de construction de VTR en 2008, de manière à pouvoir disposer de VTR validées, ce que la DGS a accepté par courrier le 25 janvier 2008.

Le 25 janvier 2008, la DGS demandait à l'Afsset de lui faire connaître son avis final ou les travaux prévus, le cas échéant, en vue de statuer sur l'utilisation des VTR pour le chloroforme et le tétrachlorure de carbone dans un premier temps, puis du 1,2-dichloroéthane dans un second temps. Les trois mêmes experts rapporteurs ont à nouveau été nommés afin de poursuivre le travail réalisé.

Les copies des saisines adressées à l'Afsset sont en **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**

1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation

L'Afsset a confié au Comité d'Experts Spécialisés (CES) « Evaluation des risques liés aux substances chimiques » l'instruction de cette saisine (synthèse des déclarations publiques d'intérêts en **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**).

Une première réunion a eu lieu le 17 octobre 2008 afin de compléter les informations aux points manquants du rapport de l'Ineris et de proposer une nouvelle VTR en cohérence avec les préconisations émises par les rapporteurs. Cette proposition de VTR a été présentée au CES « Chimie » le 23 octobre 2008 et a fait l'objet de questions et de demandes d'éclaircissements.

Ce rapport, rédigé par l'Afsset et reposant sur une recherche bibliographique jusqu'en février 2009, tient compte des remarques du CES et des experts rapporteurs. Il a pour objectif de présenter la démarche, les principales données et les choix qui ont permis la construction de la VTR du 1,2-dichloroéthane : choix de l'effet critique, de l'étude clé, de la dose de référence, des facteurs d'incertitudes. Les travaux d'expertise ont été soumis au CES « Substances chimiques » le 27 novembre 2008 pour commentaires et le 26 février 2009 pour adoption.

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.

2 Synthèse des données toxicologiques du 1,2-dichloroéthane

Note : ne seront développés que les éléments permettant de comprendre la démarche et les choix qui ont permis la construction de la VTR cancérogène du 1,2-dichloroéthane.

2.1 Informations générales

2.1.1 Identification de la substance

Le 1,2-dichloroéthane (DCE) est un composé chimique comportant 2 atomes de chlore. Son identification est présentée dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Identification du 1,2-dichloroéthane

| | |
|---|---|
| Numéro CAS | 107-06-2 |
| Nom | 1,2-dichloroéthane |
| Formule brute | C ₂ H ₄ Cl ₂ |
| Appartenance à une liste de substances classées pour leur potentiel cancérogène | UE : Cat. 2 (1993) "substance préoccupante pour l'homme" Circ : 2B (1979) "possibly carcinogenic to humans" US EPA (1993): B2 "probable human carcinogen" |

2.1.2 Propriétés physico-chimiques

Le DCE est un liquide incolore très volatil dont les principales propriétés physico-chimiques sont présentées dans le Tableau 2

Tableau 2 : Propriétés physico-chimiques du 1,2-dichloroéthane

| | |
|--|--|
| Forme physique | Liquide, incolore, très volatil Odeur forte de chloroforme |
| Poids moléculaire | 98,96 g/mol |
| Point d'ébullition | 83,5°C (à pression normale) |
| Pression de vapeur | 8433 Pa à 20°C (8133-8700) |
| Constante de Henry | 98,3 Pa.m ³ /mol à 20°C |
| Densité | Liquide : 1,247 Vapeur : 3,42 |
| Facteurs de conversion | 1 ppm = 4,11 mg.m ⁻³ |
| Solubilité | 8509 mg/l à 20°C |
| LogKow ² , Koc ³ | 1,46 ; 33 L/kg |
| Produits de dégradation environnementale | Eaux de surface : biodégradation presque nulle (Ineris, 2005) Milieu anaérobie : CO ₂ (Ineris, 2005) |

² Log Kow : logarithme du coefficient de partage octanol-eau. Il correspond au ratio entre la concentration de substance dans l'octanol et celle dans l'eau à l'équilibre. Il est corrélé à la solubilité dans les solvants organiques et les lipides dans les membranes biologiques et reflète indirectement les potentiels de bioaccumulation et de bioconcentration d'une substance.

³ Koc : coefficient d'absorption sur la matière organique. C'est le ratio entre la quantité de substance adsorbée par le sol par unité de poids de carbone organique et la concentration de la substance en solution, à l'équilibre. Il reflète donc la mobilité de la substance dans les sols.

2.1.3 Plausibilité d'exposition humaine

En raison de sa très grande volatilité, l'homme est exposé au DCE par voie inhalée. Des éléments d'information sur le contexte d'exposition sont résumés dans le Tableau 3

Tableau 3 : Contexte d'exposition humaine du 1,2-dichloroéthane

| | |
|---------------------------------------|--|
| Types d'utilisation | Intermédiaire de synthèse du chlorure de vinyle Employé comme solvant dans l'industrie (chimie, pharmacie...) et en laboratoire, utilisé dans la production de solvants chlorés |
| Milieux de rejet dans l'environnement | Air : 0,1 µg/m ³ Sols : non renseigné Eau de surface : < 0,2 µg/L |

Sources : Ineris 2006

2.2 Toxicocinétique

Le DCE est rapidement absorbé par inhalation et par ingestion et se distribue à travers tous les compartiments de l'organisme et majoritairement au niveau des tissus gras (Tableau 4). Spreafico *et al.* (1980) ont montré qu'après une exposition par **inhalation** de 6 heures à des doses de 50 et 250 ppm, les concentrations sanguines du DCE atteignent un plateau au bout d'une à deux heures (Tableau 4).

Tableau 4 : Distribution du DCE chez le rat après 6 heures d'exposition par inhalation

| Dose (ppm) | paramètres | sang | Tissus adipeux | poumon | foie |
|------------|--------------------------|------|----------------|--------|------|
| 50 | AUC (µg.minute/ml) | 26 | 391 | 6 | 17 |
| | C _{max} (µg/ml) | 1,42 | 10 | 0,39 | 1 |
| 250 | AUC (µg.minute/ml) | 1023 | 13558 | 279 | 694 |
| | C _{max} (µg/ml) | 31 | 265 | 14 | 22 |

AUC : aire sous la courbe en µg.minute/ml

C_{max} : concentration maximale en µg/ml

Chez le rat, le DCE est métabolisé suivant deux mécanismes. Le premier représente la voie principale de métabolisation impliquant une oxydation microsomale saturable dans laquelle interviennent les cytochromes P450 2E1 et 2B1, qui conduit à la formation du chloroacétaldéhyde et du 2-chloroéthanol ; ces réactions sont suivies d'une conjugaison avec le glutathion (Figure 1).

Le deuxième mécanisme est impliqué lorsque la première voie de métabolisation est saturée. Il consiste en une conjugaison directe avec le glutathion pour former du S-2-chloroéthyl-glutathion, qui peut être converti par une voie non enzymatique en un ion épisulfonium de glutathion pouvant former des adduits avec des protéines et l'ADN.

Les études de Cheever *et al.* (1990) et d'Igwe *et al.* (1986) ont montré que des rats exposés au DCE en présence de disulfirame (inhibiteur des CYP450 dont le CYP2E1) avaient des niveaux sanguins de DCE plus élevés que s'ils avaient été exposés au DCE sans la présence de l'inhibiteur.

L'élimination du DCE non métabolisé se fait par l'air expiré. L'excrétion des métabolites se fait par voie urinaire (acide thiodiacétique et sulfure d'acide thiodiacétique principalement) (RIVM, 2001 ; Circ, 1987).

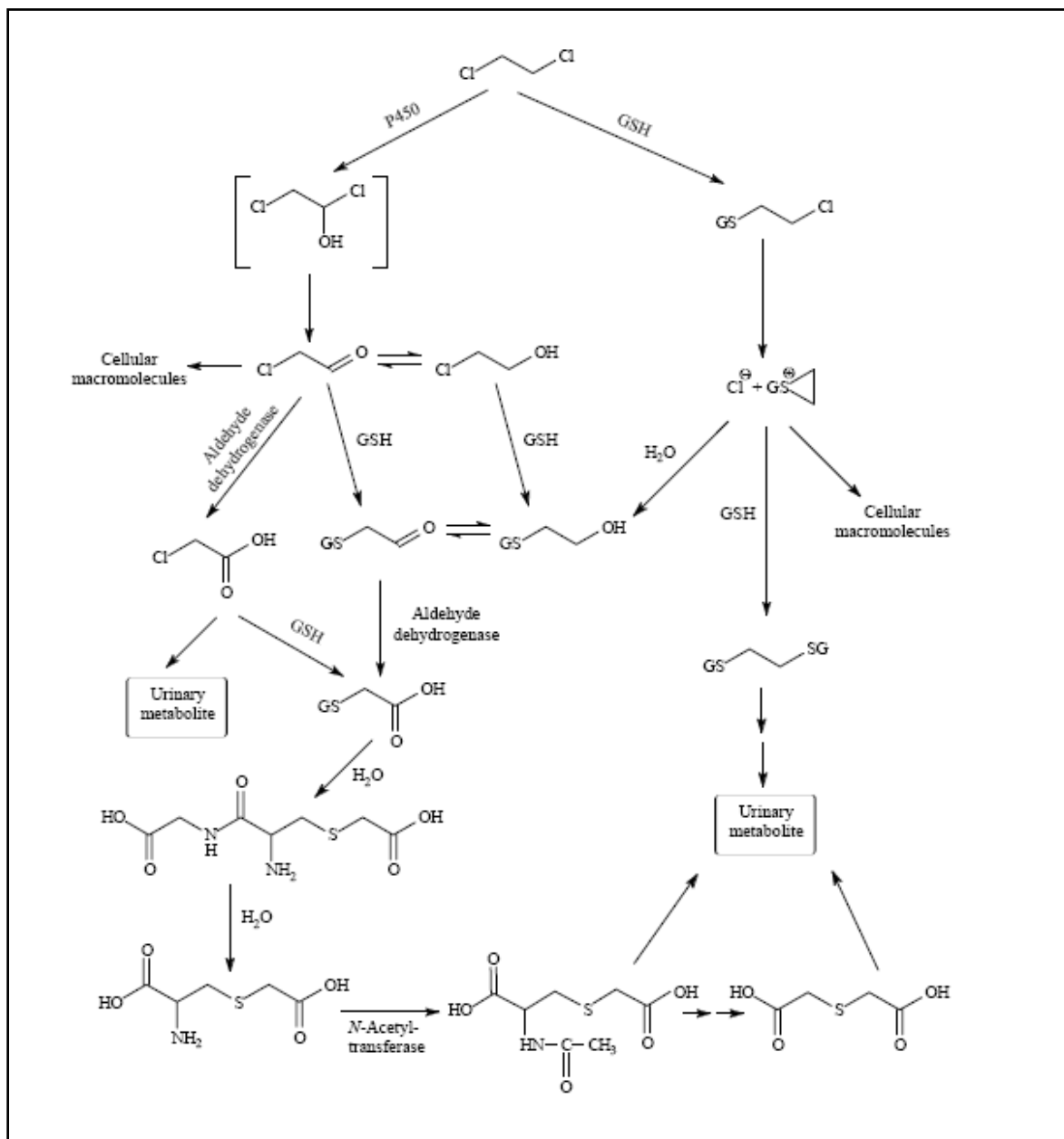


Figure 1 : métabolisme du 1,2-DCE chez le rat

2.3 Toxicité aiguë

Pour plus d'informations, il est conseillé de se reporter à la fiche de données toxicologiques du 1,2 dichloroéthane (INERIS, 2006).

2.4 Toxicité subchronique et chronique

Pour plus d'informations, il est conseillé de se reporter à la fiche de données toxicologiques du 1,2 dichloroéthane (INERIS, 2006).

2.5 Reprotoxicité

Pour plus d'informations, il est conseillé de se reporter à la fiche de données toxicologiques du 1,2 dichloroéthane (INERIS, 2006).

2.6 Génotoxicité

Les tests de génotoxicité avec et/ou sans activation métabolique montrent que le DCE entraîne la formation de mutations géniques *in vitro* et d'altérations de l'ADN *in vivo* (Circ, 1987).

Les résultats de test de génotoxicité *in vivo*, quelque soit la voie d'exposition (orale, inhalée et intra-péritonéale) ont montré la formation d'adduits à l'ADN chez des rats et des souris, dans les poumons, le foie, les reins et l'estomac (ATSDR, 2001). Pour la voie intra-péritonéale par exemple, le DCE a induit des échanges de chromatides sœurs sans entraîner la formation de micronoyaux (ATSDR, 2001).

La saturation de la voie métabolique principale impliquant les CYP450 conduit à la formation d'adduits à l'ADN et aux protéines par la seconde voie métabolique. Cette saturation métabolique semble être différente en fonction de la voie d'administration. Chez des rats à qui on avait administré du DCE par gavage, cette saturation était atteinte plus rapidement que chez les rats exposés par inhalation (Baertsch *et al.*, 1991).

2.7 Cancérogénicité

Chez l'homme, par voie orale et inhalée, aucune conclusion ne peut être établie sur le risque de cancer en relation avec le DCE en raison des co-expositions à d'autres composés chimiques.

Chez l'animal, par voie orale, des augmentations significatives de l'incidence des tumeurs de différents tissus ont été notées chez des rats Osborne-Mendel à qui on avait administré par gavage des doses de 47 ou 95 mg/kg/j dans de l'huile de maïs pendant 78 semaines, suivies de 32 semaines d'observation (NTP, 1978). Dans cette étude, l'incidence des cancers de l'estomac a augmenté de façon significative chez les mâles traités à la plus forte dose ($p < 0,05$, test de Fisher) (0/20 chez le groupe témoin contre 10/50).

Des augmentations significatives de l'incidence des hémangiosarcomes chez les mâles exposés (0/20, 11/50 et 7/50) et chez les femelles (0/20, 5/50 et 4/50) ont également été observées ($p < 0,05$, test de Fisher) (NTP, 1978).

L'incidence des fibromes sous-cutanés a augmenté de façon significative chez les mâles (0/20, 5/50 et 6/50) (NTP, 1978).

Des augmentations significatives de l'incidence des adénocarcinomes⁴ et des fibroadénomes⁵ de la glande mammaire chez les femelles (0/20, 1/50 et 18/50 pour les adénocarcinomes ; 0/20, 14/50 et 8/50 pour les fibroadénomes; et 0/20, 15/50 et 26/50 pour les adénocarcinomes et les fibroadénomes cumulés) ont été retrouvées ($p < 0,05$, test de Fisher) (NTP, 1978).

Chez l'animal, par voie inhalée, quatre études ont données des résultats divergents.

- L'étude de Maltoni *et al.* (1980) a montré, chez des rats femelles exposées à 0, 5, 10, 50 et 250 ppm pendant 7 heures par jour, 5 jours par semaine et 78 semaines puis observés pendant plusieurs semaines supplémentaires, une augmentation significative de l'incidence cumulée des tumeurs mammaires bénignes et malignes ($p < 0,05$, test de Fisher) (39/90, 65/90, 43/90, 58/90 et 52/90).

- L'étude de Cheever *et al.* (1990) dans laquelle des rats mâles et femelles ont été exposés à 50 ppm avec et sans disulfirame, 7 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 2 ans, a montré une augmentation significative de l'incidence cumulée des tumeurs bénignes et malignes de la glande mammaire uniquement dans le groupe exposé en présence de disulfirame (21/50 versus 34/48)⁶.

- Nagano *et al.* ont publié une première fois en 1998 un rapport étudiant la toxicité de six composés halogénés dont le DCE. Cette étude a été publiée dans un livre. Dans cette étude, les animaux avaient été exposés 6 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 104 semaines à 0, 10, 40 et 160 ppm pour les rats (F344) et à 0, 10, 30 et 90 ppm pour les souris (BDF1). Ils ont mis en évidence des tumeurs pulmonaires chez les souris femelles et chez les souris mâles, des hémangiosarcomes du foie (0/50, 4/49, 6/50 et 5/50). Chez les rats, des fibroadénomes de la glande mammaire ont été observés (0/50, 0/50, 1/50 et 5/50 chez les

⁴ Les adénocarcinomes mammaires sont des tumeurs malignes rares chez le rat

⁵ Les adénomes et les fibroadénomes mammaires sont des tumeurs bénignes spontanées et très fréquentes chez le rat.

⁶ Cette étude suggère que la cancérogénicité du DCE serait liée à une plus grande quantité d'ions épisulfonium générés du fait de l'inhibition de la voie métabolique principale (c'est-à-dire P450 dépendante).

mâles ; 4/50, 1/50, 6/50 et 13/50 chez les femelles) Des fibromes des tissus sous-cutanés ont également été décrits chez le rat mâle (4/50, 1/50, 6/50 et 13/50).

- L'étude de Nagano *et al.* de 2006⁷ précise les résultats de 1998 et bénéficie d'une publication dans une revue à comité de lecture (*Journal of occupational health*). D'après les auteurs, l'hémangiosarcome hépatique est probablement peu corrélé à une exposition au DCE, étant donné qu'aucune relation dose-réponse significative n'a été identifiée dans cette étude (test de Peto non significatif). Chez le rat femelle, l'incidence des adénomes (3/50, 5/50, 5/50 et 11/50), fibroadénomes (4/50, 1/50, 6/50 et 13/50) et adénocarcinomes (1/50, 2/50, 0/50 et 5/50) de la glande mammaire étaient significativement augmentés non seulement par rapport au groupe non exposé, mais également par rapport aux témoins historiques⁸ ($p < 0,01$, test de Fisher).

⁷ Cette étude n'était pas publiée au moment où l'INERIS a réalisé son rapport d'étude (Ineris, 2007).

⁸ Les données de témoins historiques correspondent à un recensement historique des données de lots d'animaux contrôles ou témoins, sur plusieurs études différentes (notamment les incidences tumorales).

3 Elaboration de la VTR du 1,2 dichloroéthane pour la voie inhalée

3.1 VTR chroniques existantes par inhalation

3.1.1 VTR à seuil

ATSDR : 0,6 ppm (3 mg m⁻³) (Cheever *et al.*, 1990). Lésions histologiques au niveau du foie chez le rat
NOAEL = 50 ppm (248 mg m⁻³)
UF = 90 (UF_A = 3; UF_H = 10, UF_D=3)

Source : Furetox, Ineris 2006.

3.1.2 VTR sans seuil (excès de risque unitaire)

US EPA : ERU_i = 2,6.10⁻⁵ (µg/m³)⁻¹ (NCI, 1978), augmentation de l'incidence de hémangiosarcomes hépatiques chez le rat mâle, transposition à partir par de la voie orale.

OEHHA : ERU_i = 2,1.10⁻⁵ (µg/m³)⁻¹ (NCI, 1978), augmentation de l'incidence de hémangiosarcomes hépatiques chez le rat mâle, transposition à partir par de la voie orale.

Remarque : L'US EPA et l'OEHHA ont utilisé un modèle linéarisé multi étape pour le calcul de l'ERU, mais celui de l'OEHHA est corrigé du temps (modèle de Weibull) ce qui explique la différence entre les deux valeurs.

Source : Furetox, Ineris 2006.

3.2 Mécanisme d'action proposé et cohérence des données animales et humaines

3.2.1 Mécanisme d'action cancérigène

La cancérigénicité du DCE serait associée à la saturation de la principale voie métabolique CYP450 dépendante. Chez le rat, Baertsch *et al.* en 1991 ont montré que l'effet génotoxique était 35 fois plus important après une exposition aiguë par inhalation (pic d'exposition permettant de saturer la voie métabolique principale) qu'après une exposition prolongée à de plus faibles concentrations (c'est-à-dire pour une quantité totale administré 10 fois plus faible)

D'autre part, la cancérigénicité du DCE serait également dépendante de la voie d'exposition. En effet, plusieurs études ont montré qu'après l'inhalation de DCE, la quantité de métabolites toxiques (ion épisulfonium) dans le foie et dans les poumons serait plus faible qu'après une exposition par ingestion (ATSDR, 2001).

3.2.2 Cohérence des données animales et humaines

A l'exception du CY2B1, les deux autres enzymes impliqués dans le métabolisme du DCE chez les rats et les souris sont présents chez l'homme (CYP2E1 et glutathion-S-transférase).

Crespi *et al.* en 1985 ont montré, à partir de lignées cellulaire d'origine humaine, une corrélation positive entre la fréquence des mutations induites par le DCE et le niveau d'expression et d'activité des glutathion-S-transférases.

Le mécanisme d'action proposé est donc plausible chez l'homme.

3.3 Hypothèse de construction de la VTR cancérigène

D'après les informations disponibles sur le mécanisme d'action cancérigène, le DCE serait principalement génotoxique par le biais de ses métabolites. Même si cette génotoxicité serait liée à une saturation du métabolisme, le seuil de saturation de la voie métabolique principale n'est pas connu chez l'homme. Or d'après l'arbre décisionnel proposé par le groupe de travail « VTR cancérigènes » de l'Afsset, l'absence de données claires sur le mécanisme d'action cancérigène d'une substance conduit, par précaution, à retenir l'hypothèse d'absence de seuil. Cette hypothèse a ainsi été retenue pour cette expertise.

Dans cette perspective, l'effet apparaît quelle que soit la dose reçue et la probabilité de survenue croît avec la dose. La VTR s'exprime alors sous la forme d'un ERU (excès de risque unitaire), et se définit comme la probabilité supplémentaire, par rapport à un sujet non exposé, qu'un individu développe une pathologie (en l'occurrence ici, le cancer), s'il est exposé pendant sa vie entière à une unité de dose de la substance.

Pour la construction d'une VTR cancérigène sans seuil, la méthodologie du groupe de travail préconise de suivre les étapes suivantes :

- 1- Choix de(s) l'étude(s) clé(s) et de l'effet critique ;
- 2- Identification du POD (*Point of departure*) déterminé par modélisation des données toxicologiques ; l'objectif est de choisir le point de départ de l'extrapolation aux faibles doses, c'est-à-dire un point de la courbe dose-réponse modélisée, peu éloigné des données expérimentales ;
- 3- Extrapolation aux faibles doses ;
- 4- Ajustement allométrique et temporel.

3.4 Choix de l'étude clé

Aucune étude épidémiologique ne peut être retenue pour l'élaboration d'une VTR pour le DCE (biais de caractérisation des expositions).

Comme indiqué dans le rapport de l'INERIS, aux faibles doses la saturation métabolique apparaît plus vite après une exposition par voie orale qu'après une exposition par inhalation, ce qui conduit à un rejet de l'hypothèse d'équivalence des voies, et par conséquent au rejet des études où la voie d'exposition n'est pas la voie inhalée.

L'étude de Cheever *et al* (1990) n'a pas été retenue en raison du nombre insuffisant de doses testées (une seule en présence ou absence d'inhibiteur).

L'étude de Maltoni *et al*. (1980) n'a montré d'augmentation significative de l'incidence de tumeurs ni chez les souris ni chez les rats (sauf à cumuler celles-ci). D'autre part, dans cette étude, les animaux ont été exposés pendant une durée de 78 semaines puis observés pendant plusieurs semaines supplémentaires ce qui ne correspond pas au protocole recommandé d'après les documents guides de l'OCDE (les animaux doivent être exposés pendant 104 semaines) (OCDE, 1981).

Parmi les études de cancérogenèse avec une exposition par inhalation au DCE, seule l'étude de Nagano *et al*. (2006) a mis en évidence une augmentation significative ($p < 0,01$, test de Fisher) de l'incidence de tumeurs à différents sites (notamment foie, péritoine, poumons et glandes mammaires). Dans cette étude, des rats F344 et des souris BDF1 (50 animaux par lot et par sexe) ont été exposés 6 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 104 semaines à 0, 10, 40 et 160 ppm pour les rats et à 0, 10, 30 et 90 ppm pour les souris.

Cette étude est conforme aux documents guides édités par l'OCDE et suit les recommandations de bonnes pratiques de laboratoire. Le protocole expérimental est détaillé, des informations précises sont fournies sur la pureté de la substance administrée. La voie d'exposition est pertinente avec les choix méthodologiques précisés plus haut (voie inhalée, transposition à partir de la voie orale jugée non pertinente).

3.5 Choix de l'effet critique

D'après les auteurs, l'hémangiosarcome hépatique est probablement peu corrélé à une exposition au DCE,

étant donné qu'aucune relation dose-réponse significative n'a été identifiée dans cette étude. Ce type de tumeurs ne sera donc pas retenu comme effet critique, contrairement au choix retenu par l'Ineris (Ineris, 2007).

Les analyses statistiques de l'étude de Nagano *et al.* (2006) montrent des augmentations significatives des tumeurs mammaires (bénignes et/ou malignes) aussi bien chez les rats mâles (fibroadénomes) que femelles (adénomes, fibroadénomes et adénocarcinomes) (Tableau 5).

Chez la souris, des hémangiosarcomes du foie et des lymphomes des ganglions lymphatiques ont été mis en évidence, mais la nature de la relation dose-réponse ne permet pas d'incriminer le DCE. De même, des adénomes et des carcinomes bronchioalvéolaires ont été observés chez les souris femelles (non significatif). On retrouve aussi une augmentation des tumeurs malignes mammaires (adénocarcinomes) chez les souris femelles mais non significative (Tableau 5).

Tableau 5 : Nombre d'animaux porteurs de tumeurs mammaires chez le rat femelle

| Espèce/genre | Effet critique | Concentration (ppm) | | | |
|---|--|---------------------|------|-------|--------------|
| | | 0 | 10 | 40 | 160 |
| Rat femelle F344 Nagano <i>et al.</i> 2006 | adénome | 3/50 | 5/50 | 5/50 | 11/50 |
| | fibroadénome | 4/50 | 1/50 | 6/50 | 13/50 |
| | Adénome + fibroadénome | 7/50 | 6/50 | 11/50 | 22/50 |
| | adénocarcinome | 1/50 | 2/50 | 0/50 | 5/50 |
| | Adénome + fibroadénome + adénocarcinome | 8/50 | 8/50 | 11/50 | 25/50 |

Chez le rat, les adénomes et les fibroadénomes mammaires ne sont généralement pas considérés comme des tumeurs précurseurs des adénocarcinomes. Par ailleurs, selon la méthodologie du groupe de travail « VTR Cancérogènes », les tumeurs bénignes ne sont pas pertinentes dans le choix de l'effet critique.

Cependant, il apparaît dans cette étude une relation dose-réponse significative entre l'augmentation de l'incidence combinée des tumeurs mammaires bénignes et malignes et la concentration de DCE dans l'air (test de Peto). En effet, le modèle statistique de Peto utilisé par Nagano *et al.* confirme cette relation dose-réponse. Le nombre d'animaux porteurs des trois types de tumeurs à la dose la plus élevée (25/50) diffère de façon statistiquement significative par rapport au témoin. Enfin, le nombre d'animaux porteurs des trois types de tumeurs à la dose intermédiaire (11/50) n'apparaît pas comme significatif par rapport au témoin mais est supérieure aux données issues des témoins historiques.

De plus, comme on ne peut pas exclure que certaines tumeurs bénignes évoluent en tumeurs malignes, il a donc été décidé de retenir le cumul des tumeurs bénignes et malignes mammaires pour la construction de la VTR sans seuil du DCE.

3.6 Choix du POD et extrapolation aux faibles doses

Dans le cas de la construction d'une VTR sans seuil de dose, le choix du POD est déterminé par une modélisation des données expérimentales. Celle-ci se fait à partir d'équations de régression (linéaires, quadratiques, polynomiales) ou de distribution de probabilités (modèle de Weibull, probit, logistique ou gamma). Dans le cas d'une substance cancérogène, et lorsque les données le permettent, on peut également appliquer des modèles mécanistes telle que le modèle multi-étapes linéarisé ou LMS. Enfin, la détermination d'une benchmark dose comme POD suivie d'une extrapolation linéaire à l'origine est une approche de plus en plus utilisée (US EPA, 2005).

En pratique, deux types de modélisations des données sont généralement utilisées :

- l'extrapolation linéaire à l'origine à partir du POD (benchmark dose) ;
- le modèle multi-étapes linéarisé (LMS).

Le calcul de la VTR du DCE suivant ces deux options sera présenté ci-dessous (tumeurs mammaires cumulées chez le rat femelle F344, Nagano *et al.*, 2006).

Option I : Détermination du POD à partir d'une benchmark dose (BMD) et extrapolation linéaire à l'origine

L'objectif de cette démarche est d'estimer la dose correspondant à un niveau de réponse défini ou à un pourcentage défini de réponse supplémentaire par rapport au témoin. Ce niveau ou ce pourcentage est appelé BMR pour *Benchmark Response level*. C'est majoritairement la BMDL, autrement dit la limite inférieure de l'intervalle de confiance de la BMD, qui est considérée comme dose repère.

Les données expérimentales ont été ajustées à l'aide des modèles développés par l'USEPA (<http://www.epa.gov/ncea/bmds/>), software version 1.4.1c pour des données dichotomiques (modèles gamma, logistique, multi-étapes, probit, et Weibull).

Le choix du modèle s'est fait sur celui qui s'ajustait le mieux aux données par la méthode du maximum de vraisemblance ($p > 0,1$) : le modèle Probit a été retenu pour l'estimation de la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95% d'une dose correspondant à une augmentation de la réponse par rapport au groupe non exposé de 1, 5 ou 10% (Tableau 6).

Tableau 6 : Résultats de BMDL₉₅ pour des BMR de 1, 5 ou 10 % et calcul des pentes correspondantes

| Espèce / genre | Effet critique | Excès de risque (BMR) | Modèle | BMD | BMDL ₉₅ | BMD/BMDL ₉₅ | pente |
|------------------|---|-----------------------|--------|-----|--------------------|------------------------|--------|
| Rat femelle F344 | Cumul des incidences tumorales mammaires : adénomes, fibroadénomes et adénocarcinomes | 10% | probit | 56 | 40 | 1,4 | 0,0025 |
| | | 5% | | 39 | 28 | 1,4 | 0,0018 |
| | | 1% | | 19 | 13 | 1,5 | 0,0008 |

Dans ce tableau, sont représentés les résultats de BMDL pour des BMR de 1, 5 ou 10 % et des pentes correspondantes calculées après extrapolation linéaire à l'origine.

A partir de ce POD, une extrapolation linéaire est réalisée. L'objectif est de tracer une droite depuis le POD jusqu'à l'origine représentant le risque (pente) de développer un cancer en fonction de la dose.

La pente est calculée à partir de la formule suivante :

Pour un BMR_{10%}, la pente est déterminée par le rapport BMR_{10%}/BMD_{10L95} ajustée (cf chapitre 3.7).

Pour des effets cancérogènes, le niveau de réponse de 10 % est conventionnellement choisi car il correspond à la limite de détection dans les essais de cancérogénicité (US EPA, 2005).

Option II : Détermination du POD à partir du q1* (modèle LMS)

Ce modèle a été développé à partir du postulat suivant : *la cancérogenèse est un processus à plusieurs étapes (initiation, promotion, progression...) et les agents cancérogènes peuvent agir à une, plusieurs, ou toutes ces étapes* (US EPA, 2005).

L'équation de ce modèle est la suivante :

$$\text{Probabilité}_{\text{cancer}} = 1 - \exp(-q_0 - q_1^* \times \text{Dose } d \text{ en ppm})$$

Cette équation permet de calculer la probabilité de développer un cancer lorsqu'un individu est exposé à une dose continue d et pendant toute la vie. q_0 et q_1^* sont les coefficients de dose ajustés au modèle et sont des paramètres à estimer à l'aide des données.

Généralement, la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % du facteur $q1^*$ de ce modèle est retenue pour exprimer la VTR.

En exploitant les données du Tableau 5, d'après le logiciel TableCurve2D (www.tablecurve.com), la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95% du $q1^*$ est de $0,0033 \text{ (ppm)}^{-1}$, avec un intervalle compris entre $0,0019$ et $0,0047 \text{ (ppm)}^{-1}$.

3.7 Calcul de l'ajustement allométrique et temporel

■ Ajustement allométrique

L'objectif est de réduire la valeur de l'incertitude sur la variabilité inter-espèce afin de déterminer une concentration équivalente humaine (CEH). D'après l'US EPA (US EPA, 1994), pour un gaz de faible solubilité dans l'eau et de faible réactivité au contact des tissus pulmonaires entraînant un effet extra-respiratoire (gaz de catégorie 3), telle que le DCE, la formule de calcul est la suivante

$$\text{Dose}_{\text{CEH}} = \text{Dose} \times \lambda_A / \lambda_H$$

où λ_A représente le coefficient de transfert du gaz entre air et sang chez l'animal et λ_H , le coefficient de transfert du gaz entre air et sang chez l'homme.

En l'absence de données relatives à ces coefficients, l'US EPA préconise de considérer le rapport λ_A / λ_H égal à 1

■ Ajustement au temps

En l'absence de données et par principe de précaution, un ajustement de $5j/7j$ et de $6h/24h$ est appliqué sur la dose critique retenue. Dans le cas du modèle LMS, la valeur de $q1^*$ correspondant à un inverse de dose, l'ajustement allométrique est appliqué en inverse.

3.8 Calcul de la VTR

Option I

Choix de la dose critique : $\text{BMD}_{10L95} = 40 \text{ ppm} = 164,4 \text{ mg.m}^{-3}$

Ajustement au temps :

$$\text{BMD}_{10L95aj} = 40 \times 6/24 \times 5/7 = 7,14 \text{ ppm} = 29,3 \text{ mg.m}^{-3}$$

Ajustement allométrique : x 1

Extrapolation linéaire aux faibles doses : pour un $\text{BMR}_{10\%}$, la pente est déterminée par le rapport $\text{BMR}_{10\%}/\text{BMD}_{10L95}$ c'est-à-dire $0,1 / 7,14 \text{ ppm} = 0,1 / 29,3 \text{ mg.m}^{-3}$

$$\rightarrow \text{VTR} = 0,014 \text{ (ppm)}^{-1} = 3,4 \cdot 10^{-3} \text{ (mg.m}^{-3}\text{)}^{-1}$$

Soit pour un risque de 10^{-6} : il faudrait être exposé à une dose de $7 \cdot 10^{-5} \text{ ppm}$ ou $0,3 \text{ }\mu\text{g/m}^3$

Option II

Choix de la dose critique - Modèle multi-étapes linéarisé : $q1^* = 0,0033 \text{ (ppm)}^{-1} = 8 \cdot 10^{-4} \text{ (mg.m}^{-3}\text{)}^{-1}$

Ajustement au temps :

$$q1^*_{aj} = 0,0033 \times 24/6 \times 7/5 = 0,018 \text{ (ppm)}^{-1} = 4,4 \cdot 10^{-3} \text{ (mg.m}^{-3}\text{)}^{-1}$$

Ajustement allométrique : x 1

$$\rightarrow \text{VTR} = 0,018 \text{ (ppm)}^{-1} = 4,4 \cdot 10^{-3} \text{ (mg.m}^{-3}\text{)}^{-1}$$

Soit pour un risque de 10^{-6} : il faudrait être exposé à une dose de $5,5 \cdot 10^{-5}$ ppm ou $0,2 \mu\text{g/m}^3$

4 Conclusions

Une VTR sans seuil peut être proposée pour les effets cancérogènes du DCE.

| Effet critique | Dose critique* | VTR |
|--|--|--|
| Augmentations des incidences des tumeurs des glandes mammaires | BMD _{10L95} = 40 ppm = 164,4 mg.m ⁻³ | Après extrapolation linéaire à l'origine : VTR = 0,014 (ppm)⁻¹ = 3,4.10⁻³ (mg.m⁻³)⁻¹ |
| Etude de cancérogenèse (104 semaines) chez le rat F344 et la souris BDF1 | <u>Ajustement au temps :</u> BMD _{10L95aj} = 40 x 6/24 x 5/7 = 7,14 ppm = 29,3 mg.m ⁻³ | 0,3 µg.m ⁻³ pour un risque de 10 ⁻⁶ 3 µg.m ⁻³ pour un risque de 10 ⁻⁵ |
| Nagano <i>et al.</i> 2006 | <u>Ajustement allométrique :</u> x 1 | 30 µg.m ⁻³ pour un risque de 10 ⁻⁴ |

Un niveau de confiance global « moyen » peut être attribué à cette VTR pour les raisons suivantes :

- l'hypothèse du mécanisme d'action à seuil de dose (voie métabolique saturable et formation de métabolites génotoxiques) n'est finalement pas retenue en l'absence d'informations disponibles sur le niveau du seuil de saturation chez l'homme. Par principe de précaution, l'hypothèse de construction sans seuil a finalement été choisie ;
- l'étude clé retenue est de bonne qualité et permet de décrire une relation dose-réponse ;
- l'effet critique retenu cumule des tumeurs bénignes et malignes mammaires chez l'animal ce qui n'est pas actuellement recommandé par la communauté scientifique. Mais l'incidence des tumeurs cumulées répond bien à une relation dose-réponse croissante ;
- la modélisation des données permet de déterminer une dose critique de bonne qualité servant comme point de départ à l'extrapolation vers le domaine des faibles doses ;
- le critère protecteur pour la santé humaine de la VTR ainsi élaborée est élevé, en raison des choix sur l'hypothèse de construction et le cumul des types de tumeurs.

Le Tableau 7 présente la mise en perspective de la VTR proposée dans le contexte de ce travail, avec les VTR proposées par l'Ineris, par l'industriel concerné et par l'US EPA.

Tableau 7 : Mise en perspective de la VTR élaborée

| Organisme | Type de POD | VTR par voie inhalée | Effets pris en compte | Espèce | Etude critique |
|-------------------|---------------------|---|---|------------------|-----------------------------|
| Afsset (2009) | BMD ou LMS | 0,3 µg/m ³ pour un risque de 10 ⁻⁶ | Tumeurs de la glande mammaire | Rat femelle F344 | Nagano <i>et al.</i> , 2006 |
| INERIS (2007) | LMS et BMD | 1,34 µg/m ³ pour un risque de 10 ⁻⁶ | Hémangiosarcomes hépatiques | Souris mâle | Nagano <i>et al.</i> , 1998 |
| Industriel (2006) | NOAEL (VTR à seuil) | 125 µg.m ⁻³ | Effets cancérogènes par inhalation et division par un facteur d'incertitude global de 1 000 | | |

5 Bibliographie

ATSDR. Toxicological profile for 1,2 Dichloroethane. 2001

Baertsch A, Lutz WK, Schlatter C. Effect of inhalation exposure regimen on DNA binding potency of 1,2-dichloroethane in the rat. *Arch Toxicol.* 1991;65(3):169-76.

Centre international de recherche sur le cancer (Circ). IARC Monographs volume 71. 1,2-dichloroethane. 1987.

Cheever K.L., Cholakis J.M., el Hawari A.M., et al. Ethylene dichloride: the influence of disulfiram or ethanol on oncogenicity, metabolism, and DNA covalent binding in rats. *Fundam Appl Toxicol*, 1990; 14: 243-61.

Guengerich FP, Crawford WM Jr., Domoradzki JY, MacDonald TL, Watanabe PG. (1980) In vitro activation of 1,2-dichloroethane by microsomal and cytosolic enzymes. *Toxicol Appl Pharmacol* 55:303-317.

Crespi CL, Seixas GM, Turner TR. Mutagenicity of 1,2-dichloroethane and 1,2-dibromoethane in two human lymphoblastoid cell lines. *Mutat Res.* 1985 Mar;142(3):133-40.

Igwe OJ, Que Hee SS, Wagner WD. (1986) Interaction between 1,2-dichloroethane and tetraethylthiuram disulfide (disulfiram): II. Hepatotoxic manifestations with possible mechanism of action. *Toxicol Appl Pharmacol* 86:286-297.

Institut d'évaluation des risques industriels (Ineris). Rapport d'étude n°06CR072. Analyse et construction des VTR pour le 1,2-dichloroéthane, le tétrachlorure de carbone, le chloroforme et le chlorure de méthylène. 2007.

Institut d'évaluation des risques industriels (Ineris)- Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques. 1,2-DICHLOROÉTHANE, 2006.

Maltoni C., Valgimigli L. and Scarnato C. (1980) - Long-term carcinogenic bioassays on ethylene dichloride administered by inhalation to rats and mice. Ethylene dichloride: A potential health risk? Banbury report N. 5. Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor Laboratory, pp. 3-33.

Nagano K, Umeda Y, Senoh H et al. Carcinogenicity and chronic toxicity in rats and mice exposed by inhalation to 1,2-dichloroethane for two years. *J Occup Health.* 2006 Nov;48(6):424-36.

National Toxicology Program (NTP). Bioassay of 1,2 dichloroethane for possible carcinogenicity. 1978.

Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE). OECD Guideline for testing of chemicals. Carcinogenicity studies (n°451). 12 mai 1981.

Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE). OECD SIDS Initial Assessment Report, 2002. 1,2-Dichloroethane

Spreafico F., Zuccato E., Marcucci F., Sironi M., Paglialunga S., Madonna M. and Mussini E. (1980) - Pharmacokinetics of ethylene dichloride in rats treated by different routes and its long-term inhalatory toxicity. Ethylene dichloride: A potential health risk? New York, Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor Laboratory. B. N. Ames, P. Infante and R. Reitz, (Banbury reportN°5), pp. 107-133.

Rijksinstituut voor Volksgezondheid en milieu (RIVM). Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels. RIVM Report 711701 025. Mars 2001.

United States Environmental Protection Agency (US EPA). Guidelines for carcinogen risk assessment. Risk assessment forum. EPA/630/P-03/001B. Mars 2005.

United States Environmental Protection Agency (US EPA). Methods for derivation of inhalation reference concentrations and application of inhalation dosimetry. Office of Research and development. EPA/600/8-90/066F. Octobre 1994.

United States Environmental Protection Agency (US EPA). 1985. Health Assessment Document for 1,2-Dichloroethane. Prepared by the Office of Health and Environmental Assessment, Environmental Criteria and Assessment Office, Research Triangle Park, NC. EPA 600/8-84-006F.

ANNEXES

Annexe 1 : Lettre de saisine



COURRIER REÇU LE

01 MAR. 2007

642

MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DES SOLIDARITÉS

MINISTÈRE DE L'ÉCOLOGIE ET DU
DEVELOPPEMENT DURABLE

Direction générale de la santé

Direction de la prévention des pollutions et des
risques

0 7 1 5 6 6

Paris le 26 FEV. 2007

Le Directeur général de la santé

Le Directeur de la prévention des pollutions et
des risques

à

Madame la Directrice générale de l'Agence
Française de Sécurité Sanitaire de
l'Environnement et du Travail
253 Avenue du Général Leclerc
94701 Maisons-Alfort

Objet : Méthode d'élaboration des valeurs toxicologiques de référence (VTR) pour le 1,2-dichloroéthane ; le tétrachlorure de carbone ; et le chloroforme.

P.J. : Rapport d'étude INERIS n° 06CR072.doc du 11/09/2006 « Analyse des VTR relatives à la DAE de l'atelier de chlorure de vinyle monomère de l'usine Lavéra » réalisé pour le groupe ARKEMA.

Copie : INERIS

Dans le cadre d'une étude d'impact d'installation classée pour la protection de l'environnement (ICPE), les valeurs toxicologiques présentées par l'industriel ont été élaborées par l'INERIS sur sa demande.

Nous sollicitons votre analyse sur la méthode d'élaboration des valeurs toxicologiques de référence (VTR) utilisée par l'INERIS et sa conformité avec les préconisations actuelles du groupe de travail « VTR cancérogènes ». Nous vous demandons de la soumettre à des experts de ce groupe en vue d'un rendu dans un délai de 1 mois. A l'issue de ce délai, une réunion de restitution avec l'INERIS pourra être organisée.

Une réunion spécifique à l'initiative de la DGS aura lieu dans les semaines à venir en lien avec le MEDD afin de définir les modalités d'un travail sur la thématique des valeurs toxicologiques de référence associant l'Afsset, son réseau et ses partenaires européens.

Le Directeur général de la santé

Le Directeur de la prévention des pollutions et
des risques

Le Chef du service politique de santé
et qualité du système de santé, adjoint
au Directeur général de la santé

Le directeur adjoint de la prévention
des pollutions et des risques


Didier EYSSARTIER


Jean-Pierre HENRY



COURRIER REÇU LE
01 FEV. 2008

Direction générale de la santé

Sous direction *Prévention des risques liés à l'environnement et à l'alimentation*
Bureau *Environnement extérieur et produits chimiques*
DGS/EA1 - N° 13
Chargés du dossier : Muriel Andrieu-Semmel
Téléphone : 01 40 56 47 19
muriel.andrieu-semmel@sante.gouv.fr

Paris, le

25 JAN 2008

Le Directeur Général de la Santé

à

La Directrice de l'Agence française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement et du Travail
A l'attention de M. Rousselle
253, avenue du général Leclerc
94701 Maison-Alfort Cedex

Objet : Méthode d'élaboration des valeurs toxicologiques de référence (VTR) pour le 1,2-Dichloroéthane, le tétrachlorure de carbone et le chloroforme par l'INERIS dans le cadre de la demande d'autorisation d'exploiter d'Arkema.

Réf. : Votre courrier du 27 avril 2007.

Par courrier en date du 27 avril 2007, vous me faites part des compléments qui ont été demandés à l'INERIS en vue de valider les VTR proposées pour le 1,2-Dichloroéthane, le tétrachlorure de carbone et le chloroforme.

Vous voudrez bien, compte tenu des compléments apportés par l'INERIS, me faire connaître votre avis final ou les travaux prévus, le cas échéant, en vue de statuer sur l'utilisation de ces trois valeurs dans la pratique de l'évaluation des risques sanitaires.

Jocelyne BOUDOT
Sous-directrice de la prévention des risques
liés à l'environnement et à l'alimentation

Annexe 2 : Suivi des actualisations du rapport

| Date | Version | Description de la modification |
|------------|---------|--|
| Avril 2009 | 01 | Rapport relatif à l'élaboration de VTR fondées sur les effets cancérogènes pour le chloroforme, le tétrachlorure de carbone et le 1,2-dichloroéthane |
| Juin 2017 | 02 | Séparation du précédent rapport en 3 rapports différents : 1 par substance Pas d'actualisation de l'expertise |

Notes



Agence nationale de sécurité sanitaire
de l'alimentation, de l'environnement et du travail
14 rue Pierre et Marie Curie
94701 Maisons-Alfort Cedex
www.anses.fr / [@Anses_fr](https://twitter.com/Anses_fr)