

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 24 janvier 2018

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

relatif à la détermination d'une valeur sanitaire par voie orale pour le tétrachlorure de carbone dans l'eau destinée à la consommation humaine

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.

L'Anses a été saisie le 22 juillet 2016 par la Direction générale de la santé (DGS) pour la réalisation de l'expertise suivante : « Demande de détermination d'une valeur sanitaire pour le tétrachlorure de carbone dans l'eau destinée à la consommation humaine ».

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Par courrier du 22 juillet 2016, la Direction générale de la santé (DGS) a saisi l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) d'une demande de détermination d'une valeur sanitaire pour le tétrachlorure de carbone (CCl₄) dans l'eau destinée à la consommation humaine (EDCH). Cette demande fait suite à la détection par l'Agence régionale de santé (ARS) Alsace Champagne-Ardenne Lorraine de CCl₄ dans l'EDCH et dans l'air intérieur de logements dans le département du Bas-Rhin. L'origine de cette contamination a été mise en relation avec le renversement accidentel d'un camion-citerne sur la commune de Benfeld en 1970. La pollution de la ressource en eau par ce contaminant a été mise en évidence en 1992 sur la commune d'Erstein, avec des concentrations variant entre 9,5 et 65 µg/L. Un traitement par aération forcée (stripping) a été mis en place en novembre 1992 pour permettre la distribution d'une eau conforme à la recommandation de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) de 2 µg/L retenue à l'époque en l'absence de valeur limite pour ce paramètre. Ce traitement a été interrompu en 1999 et le captage a été arrêté et remplacé par une autre ressource. En vue de sécuriser l'alimentation en EDCH du secteur, il est envisagé de réutiliser ce point de captage dont les teneurs en CCl₄ seraient de l'ordre de 3 à 5 µg/L.

Par courrier en date du 25 janvier 2008, la Direction générale de la santé (DGS) a demandé à l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (Afsset) de proposer des valeurs toxicologiques de référence (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. L'avis de l'Afsset du 15 juin 2009 répond à cette demande de la DGS en déterminant des VTR cancérigènes pour la voie respiratoire, notamment pour le tétrachlorure de carbone (Afsset, 2009).

Le présent avis ne concerne que la partie de la saisine de la DGS relative à la détermination des valeurs sanitaires pour le CCl_4 dans l'EDCH.

2. 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) ».

L'expertise collective a été menée par le groupe de travail « Évaluation des risques sanitaires associés aux paramètres chimiques des eaux destinées à la consommation humaine » (GT ERS EDCH) et par le CES « Substances ». Les travaux du groupe de travail ont été présentés au CES « Eaux » le 13 septembre 2017 et validés le 12 décembre 2017.

La démarche d'évaluation des risques sanitaires liés aux situations de dépassement des limites et références de qualité dans les EDCH présentée dans le rapport de l'Afssa d'avril 2007 a été appliquée (Afssa, 2007).

Les experts déclarent leurs éventuels liens d'intérêts à l'Anses avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au sujet des points traités dans le cadre de l'expertise.

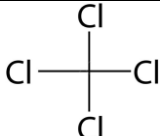
Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet du ministère en charge des solidarités et de la santé (<https://dpi.sante.gouv.fr>).

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES « EAUX »

3.1. Identification et propriétés physico-chimiques

Le tétrachlorure de carbone est une molécule tétrachlorée saturée de formule brute CCl_4 , aussi appelée tétrachlorure de carbone ou perchlorométhane. Son identification et ses principales propriétés physico-chimiques sont présentées par le tableau I.

Tableau I : Identification et principales propriétés physico-chimiques du tétrachlorure de carbone

Numéro CAS	56-23-5
Nom	Tétrachlorure de carbone
Synonymes	Tétrachlorométhane, perchlorométhane
Formule brute	CCl ₄
Formule développée	
Forme physique	Liquide, incolore, très volatil Forte odeur d'éther
Poids moléculaire	153,8 g.mol ⁻¹
Point d'ébullition	76-77°C
Pression de vapeur	12050 Pa à 20°C (11940 – 12172) (INERIS, 2005) 15190 Pa à 25°C (15065 – 15332) (INERIS, 2005)
Constante de Henry	2200-3000 Pa.m ³ mol ⁻¹ à 20°C (Mackay <i>et al.</i> , 2006)
Densité	Liquide : 1,593 – 1,595 Vapeur : 5,3
Facteur de conversion dans l'air à pression atmosphérique	1 ppm = 6,39 mg.m ⁻³ à 20 °C
Solubilité dans l'eau	750-800 mg.L ⁻¹ à 20°-25°C (Mackay <i>et al.</i> , 2006) 800 mg.L ⁻¹ à 20°C (INERIS, 2005) 1160 mg.L ⁻¹ à 25°C (INERIS, 2005)
Logarithme du coefficient de partage octanol / eau (log K_{ow})	2,67 (INERIS, 2005) 2,63-2,83 (Mackay <i>et al.</i> , 2006)
Coefficient d'adsorption sur la matière organique (K_{oc}, log K_{oc})	71 L.kg ⁻¹ (INERIS, 2005) log K _{oc} : 1,7-2,3 (Mackay <i>et al.</i> , 2006)

3.2. Origines et sources de contamination de l'eau

Pour protéger la couche d'ozone, la production et l'importation du tétrachlorure de carbone dans l'Union européenne(UE) ne sont plus autorisées depuis le 1^{er} janvier 1995 (INRS, 2016).

En France, en 2005, il était majoritairement utilisé dans le secteur de la fabrication de produits chimiques organiques de base et représentait une consommation annuelle de 10 000 tonnes.

Une de ses utilisations marginales comme consommable pour la spectroscopie infra-rouge et UV a été mentionnée par certains industriels. Enfin, il peut être présent en tant qu'impureté dans certains solvants à hauteur de 0,005 % maximum (tri et tétrachloroéthylène) (INERIS, 2007a).

La présence de CCl₄ dans l'environnement est d'origine anthropique. Dans l'environnement, il peut aussi provenir de la dégradation dans le milieu naturel d'autres composés organohalogénés, comme par exemple le tétrachloroéthylène (INERIS, 2007a). En France, entre 2003 et 2005, des traces de CCl₄ ont été retrouvées dans les eaux de rejet de certaines installations industrielles, répertoriées selon les secteurs d'activité suivants : métallurgie, stations d'épuration urbaines, fabrication de pigments, colorants, plastiques, chimie et parachimie, traitement des textiles, traitement des cuirs et peaux, papeterie, industrie agroalimentaire (végétale).

En tant que solvant, il possède plusieurs substituts : le trichloroéthane, le dichlorométhane et le chloroforme (INERIS, 2007a).

Le CCl₄ est soluble dans l'eau et ne s'adsorbe pas sur les matières en suspension. Il se volatilise rapidement à partir de l'eau de surface avec une demi-vie d'une heure à cinq jours. Dans les sols, sa mobilité est forte et, compte tenu de sa constante de Henry, sa volatilisation peut-être un processus significatif (INERIS, 2005).

3.3. Méthodes d'analyse du tétrachlorure de carbone dans les eaux destinées à la consommation humaine

3.3.1. Principe de l'analyse

Pour le dosage du tétrachlorure de carbone dans les eaux douces, il existe plusieurs méthodes normalisées en chromatographie gazeuse basées sur des principes analytiques différents :

- NF EN ISO 10301 [1997] : Qualité de l'eau - Dosage des hydrocarbures halogénés hautement volatils. Cette norme, largement utilisée en France, décrit une analyse par chromatographie gazeuse, avec un détecteur à capture d'électron, aujourd'hui fréquemment remplacé par une détection en spectrométrie de masse (CG-SM). La préparation des échantillons est basée sur une extraction par un solvant organique (pentane), ou plus souvent par une thermostatisation (50 à 80°C) de flacons scellés permettant un transfert du CCl_4 dans la phase gazeuse du flacon dans des conditions d'équilibre déterminées : méthode Head Space (HS CG-SM) ou espace de tête statique.
- NF EN ISO 15680 [2004] : méthode par chromatographie gazeuse en espace de tête dynamique (dégazage, piégeage et désorption thermique ou Purge & Trap) (P&T CG-SM). Elle est basée sur un volume fixe d'échantillon dégazé avec un volume fixe de gaz inerte pour extraire les composés volatils qui sont ensuite adsorbés sur un piège garni. Après dégazage, le piège est chauffé pour désorber les composés volatils qui sont entraînés par le gaz vecteur vers la colonne chromatographique et un détecteur par spectrométrie de masse.
- NF EN ISO 17943 [2016]. Cette norme récente, peu utilisée à ce jour, est basée sur une micro-extraction en phase solide couplée à de la chromatographie gazeuse avec détection par spectrométrie de masse.

Au 1^{er} janvier 2017, 39 laboratoires sont agréés pour l'analyse du tétrachlorure de carbone dans les EDCH, principalement avec des méthodes « HS CG-SM » et « P&T CG-SM ».

3.3.2. Conservation et prétraitement des échantillons

Les échantillons sont prélevés dans des flacons en verre complètement remplis ou directement dans des vials avec un espace pour les analyses réalisées en espace de tête statique (Head Space). Ceux-ci sont conservés au maximum une semaine à + 4°C.

3.3.3. Performances

Aucune méthode n'est imposée pour l'analyse du CCl_4 dans le cadre du contrôle sanitaire, et aucune exigence de performance n'est précisée.

Les limites de quantification (LQ) dépendent de la méthode mise en œuvre. Elles sont généralement de l'ordre du $\mu\text{g.L}^{-1}$ en HS CG-SM et légèrement inférieures au $\mu\text{g.L}^{-1}$ en P&T CG-SM. Les incertitudes intra-laboratoires sont de l'ordre de 20 à 30 % alors que les incertitudes inter-laboratoires sont de l'ordre de 40 % en fonction du niveau de concentrations mesurées. La figure 1 présente les limites de quantifications atteintes par les laboratoires agréés pour le contrôle sanitaire des eaux avec une LQ médiane de $0,5 \mu\text{g.L}^{-1}$ (source : *SISE-Agrelab* consulté par le Laboratoire d'hydrologie de Nancy).

La figure 2 représente la répartition des incertitudes intra-laboratoires pour les laboratoires agréés pour le contrôle sanitaire des eaux.

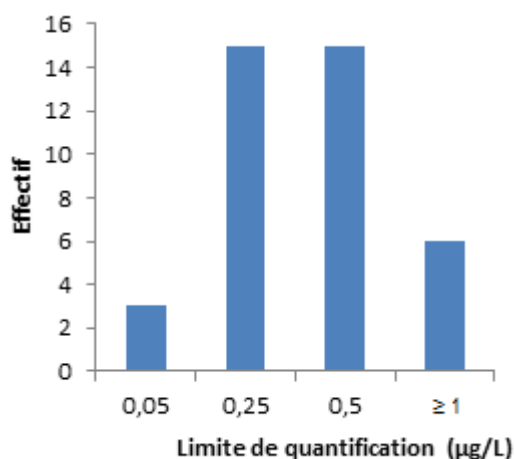


Figure 1 : Limite de quantification du tétrachlorure de carbone (µg/L) pour les laboratoires agréés pour le contrôle sanitaire des eaux.

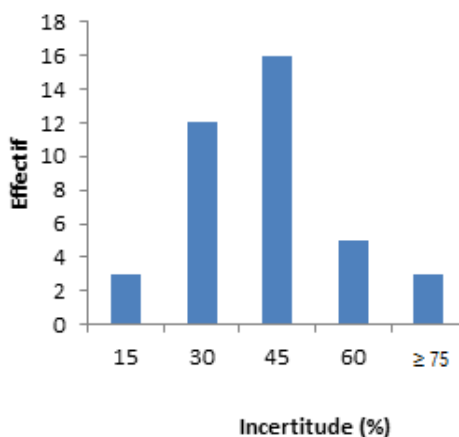


Figure 2 : Incertitudes intra laboratoires élargies (k=2) du tétrachlorure de carbone pour les laboratoires agréés pour le contrôle sanitaire des eaux.

3.3.4. Interférences

Les interférences rencontrées sont principalement liées à :

- une contamination de l'échantillon. Des blancs sont réalisés durant tout le processus analytique (y compris des blancs d'air terrain dans le cas d'analyse en espace de tête) pour limiter ce risque de contamination ;
- des problèmes de conservation des échantillons et de perte de CCl₄ au moment du prélèvement. Des précautions de remplissage des flacons et une analyse rapide des échantillons sont impératifs pour garantir la fiabilité des résultats.

Conformément au contrôle qualité mis en œuvre dans le cadre de l'accréditation, tout résultat positif doit être confirmé par :

- le recours à une autre méthode ;
- une analyse avec une deuxième colonne de séparation ;
- une confirmation par au moins un ion de qualification dans le cas de détection MS.

3.4. Évolution des concentrations en tétrachlorure de carbone dans les filières de traitement des eaux

Conformément aux dispositions de l'article R. 1321-50-IV du code de la santé publique (CSP), les produits et procédés de traitement d'eau destinée à la consommation humaine doivent être autorisés par le ministère chargé de la santé, préalablement à leur première mise sur le marché. La circulaire ministérielle du 28 mars 2000¹ liste les produits et procédés de traitement autorisés à ce jour.

Les méthodes classiques de clarification (coagulation, décantation et filtration) ainsi que la chloration ne sont généralement pas efficaces pour réduire les concentrations en tétrachlorure de carbone dans l'EDCH. L'ozonation ne permet pas de dégrader le CCl₄ car ce micropolluant ne possède pas de site réactif (double liaison carbone – carbone, liaison carbone –hydrogène) vis-à-vis de l'ozone moléculaire et des radicaux hydroxyles. Les seuls procédés qui peuvent être utilisés pour éliminer dans les EDCH sont l'adsorption sur charbon actif et l'aération de l'eau ou la combinaison de ces deux procédés.

¹ Circulaire DGS/VS 4 n° 2000-166 du 28 mars 2000 relative aux produits et procédés de traitement des eaux destinées à la consommation humaine.

3.4.1. Adsorption sur charbon actif

Le charbon actif peut être utilisé pour éliminer le tétrachlorure de carbone. Comme pour les autres solvants chlorés, les capacités d'adsorption des charbons actifs (isothermes d'adsorption à l'équilibre) dépendront des propriétés physico-chimiques du soluté (solubilité dans l'eau et caractère hydrophile caractérisé par le $\log K_{OW}$), les caractéristiques des charbons actifs (surface spécifique, origine, ...) et peuvent être fortement diminuées en présence de concentrations croissantes en matière organique (teneurs en COT) en raison de phénomènes d'adsorption compétitive. Les cinétiques d'adsorption sur charbon actif sont plus rapides avec du charbon actif en poudre (CAP) qu'avec du charbon actif en grains (CAG).

La filtration sur CAG peut être facilement mise en œuvre pour le traitement d'eaux souterraines contaminées par du CCl_4 . Le respect d'une concentration maximale de $1 \mu\text{g.L}^{-1}$ en CCl_4 dans l'eau traitée peut cependant nécessiter des régénérations fréquentes du CAG car ce contaminant est modérément soluble dans l'eau (environ 800 mg/L) et n'est pas une molécule très hydrophobe ($\log K_{OW}$ compris entre 2,5 et 3).

Par ailleurs, les durées de vie du CAG avant régénération peuvent être diminuées d'une manière significative si l'eau souterraine contient du COT ($> 1 \text{ mg.L}^{-1}$) et surtout des teneurs élevées en CCl_4 . C'est la raison pour laquelle la filtration sur CAG est généralement précédée d'une étape d'aération de l'eau afin de diminuer d'une manière importante la concentration en CCl_4 en entrée des filtres.

Le CAP n'est généralement pas mis en œuvre pour éliminer les solvants chlorés car les filières de traitement d'eaux souterraines ne comprennent généralement pas une étape de séparation liquide solide par décantation.

Les procédés récents de traitement au CAP (couplage ultrafiltration/CAP, CAP + décantation lamellaire) ou de traitement mettant en œuvre des micro-grains de charbon actif (en lit mobile ou en lit fluidisé) pourraient être mis en œuvre pour éliminer le CCl_4 car ils présentent plusieurs avantages comme une meilleure utilisation des capacités d'adsorption des charbons actifs (fortes concentrations en adsorbant et temps de séjour élevés) et un renouvellement continu du charbon actif. L'utilisation de ces procédés, notamment pour des petites unités de production d'eau de distribution doit cependant être évaluée sur le plan économique et l'insertion d'une pré-étape d'aération de l'eau peut être utile en vue de réduire les consommations de charbon actif.

3.4.2. Aération forcée de l'eau (stripping)

Du fait du caractère très volatil du CCl_4 , l'aération forcée de l'eau (ou stripping) est le procédé de traitement qui est généralement utilisé pour l'éliminer dans les eaux souterraines contaminées. Le stripping est assuré dans une tour à garnissage et permet d'atteindre des rendements d'élimination de 90 à 99 %. Les paramètres pris en compte pour le dimensionnement des tours (section et hauteur de garnissage) sont la température de l'eau (qui affecte en particulier la constante de Henry), le débit d'eau à traiter, les concentrations maximales attendues en entrée et en sortie de la tour et les caractéristiques des matériaux de garnissage. Les étapes de dimensionnement des tours conduisent à calculer successivement le débit d'air, la section de la tour sur la base de paramètres hydrodynamiques (engorgement et point de charge) puis la hauteur de garnissage sur la base de paramètres de cinétique de transfert gaz/liquide. En pratique, le stripping du CCl_4 est généralement mis en œuvre avec des débits d'air relativement élevés (> 5 à 40 m^3 d'air par m^3 d'eau). Le transfert du CCl_4 dans la phase gazeuse peut nécessiter une dépollution de l'air rejeté par la tour d'aération de l'eau.

La combinaison d'une aération de l'eau suivie d'une filtration sur CAG en tant que traitement à deux étapes a été proposée comme étant la méthode la plus efficace pour obtenir de faibles concentrations en CCl_4 ou en d'autres solvants chlorés dans l'eau traitée (Santé Canada, 2010).

3.5. Description des concentrations en tétrachlorure de carbone dans les eaux destinées à la consommation humaine

3.5.1. Concentration en tétrachlorure de carbone dans les EDCH

Une extraction de la base de données SISE-Eaux a été réalisée entre 2014 et 2016 à la date du 10 janvier 2017. Bien que le CCl_4 ne soit pas un paramètre inclus dans le contrôle sanitaire des EDCH, 39 030 résultats ont été décrits. Le tableau II résume le nombre de résultats de concentration en tétrachlorure de carbone dans l'EDCH par type d'installation.

Tableau II : Nombre de résultats de concentration en tétrachlorure de carbone par type d'installation SISE-Eaux (2014-2016)

Type d'installation SISE-Eaux	Nombre d'occurrences
Captage (CAP)	11 879
Mélange de captages (MCA)	1 013
Sortie d'installation de traitement (TTP)	15 972
Unité de distribution (UDI)	10 166

Parmi ces résultats, 38 781 (soit plus de 99 % de l'ensemble des résultats disponibles) sont inférieurs à une limite de quantification (LQ) comprise entre 0,02 et 5 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$. La figure 3 présente l'histogramme du nombre de résultats non quantifiés par classes de LQ exprimées en microgrammes par litre.

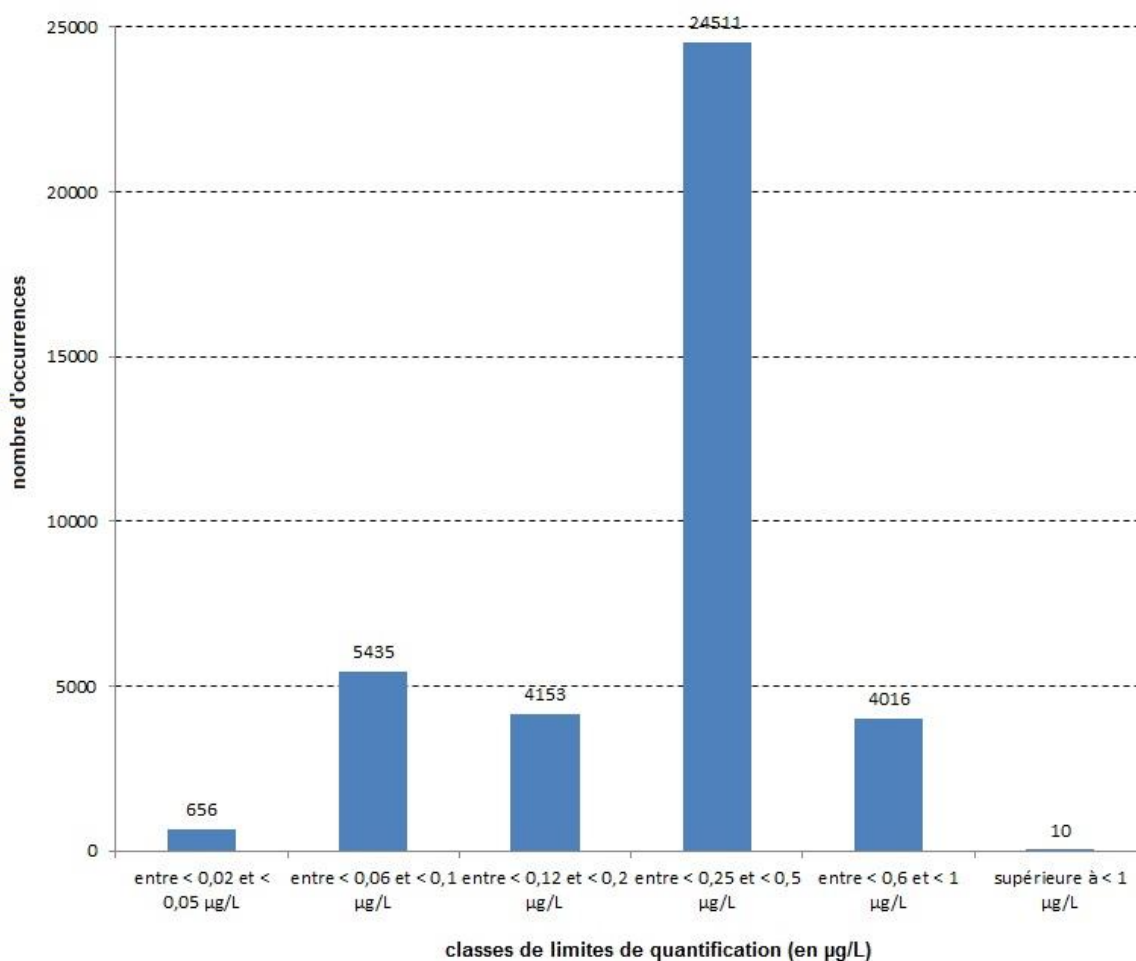


Figure 3 : Histogramme du nombre de résultats non quantifiés par classes de limites de quantification (en $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)

Seuls 249 résultats sont quantifiés pour le paramètre « tétrachlorure de carbone » entre 2014 et 2016.

Le tableau III présente la distribution des concentrations des seuls résultats quantifiés.

Tableau III : Distribution des concentrations en tétrachlorure de carbone pour les 249 résultats quantifiés de l'extraction de la base de données SISE-Eaux entre 2014 et 2016

Percentiles	P5	P25	P50	moyenne	P75	P95	maximum
concentration (en µg.L⁻¹)	0,021	0,1	0,3	1,3	1,0	5,4	35

Le tableau IV présente le nombre d'installations et le nombre de résultats quantifiés pour le paramètre « tétrachlorure de carbone » pour chaque département qui présente au moins deux résultats quantifiés relatifs à une même installation.

Tableau IV : Nombre d'installations et nombre de résultats quantifiés pour chaque département présentant au moins deux résultats quantifiés relatifs à une même installation entre 2014 et 2016 pour le paramètre « tétrachlorure de carbone »

Nom du département	Nombre d'installations	Nombre de résultats quantifiés
Alpes de Hautes-Provence (4)	2	5
Calvados (14)	2	30
Côte-d'Or (21)	1	2
Eure-et-Loir (28)	3	7
Indre-et-Loire (37)	2	5
Landes (40)	12	29
Manche (50)	5	24
Meurthe-et-Moselle (54)	1	2
Seine-Maritime (76)	1	2
La Réunion (974)	1	2

Les départements les plus concernés par des situations de contamination des EDCH par le CCl₄ entre 2014 et 2016 sont les Landes (12 installations concernées) et la Manche (5 installations concernées).

Est à noter l'absence de résultat relatif au contrôle sanitaire pour le paramètre CCl₄ dans le département du Bas-Rhin disponible dans la base SISE-Eaux entre 2014 et 2016.

3.5.2. Concentration en tétrachlorure de carbone dans les eaux minérales naturelles

En 2007, le laboratoire d'hydrologie de Nancy a analysé le paramètre « tétrachlorure de carbone » dans soixante-quatorze échantillons d'eaux minérales naturelles (EMN) commercialisées en France. La méthode d'analyse mise en œuvre consistait en une extraction par sorption dans l'espace de tête, une séparation par chromatographie en phase gazeuse et une détection par capture d'électrons ou par ionisation de flamme (P&T-GC-FID/ECD). La LQ était de 0,01 µg.L⁻¹ et l'incertitude intra-laboratoire de l'ordre de 25 %.

Seul un échantillon (1,4 % de l'ensemble des échantillons analysés) présentait une concentration supérieure à la LQ (0,014 µg.L⁻¹).

3.6. Contribution de l'exposition hydrique à l'exposition alimentaire

D'après des études réalisées en Europe et aux USA entre 1973 et 1989, de nombreux aliments contenaient des concentrations résiduelles en CCl_4 de l'ordre de quelques $\mu\text{g.L}^{-1}$ ou $\mu\text{g.kg}^{-1}$. Les aliments qui étaient les plus souvent contaminés étaient ceux à base de céréales fumigées avec cette molécule. Or, cette utilisation est aujourd'hui interdite (OMS, 2004, Santé Canada, 2010). Il n'existe pas de donnée nationale relative aux concentrations résiduelles en CCl_4 dans les aliments en France, hormis pour l'eau de boisson.

3.7. Toxicologie du tétrachlorure de carbone

3.7.1. Absorption, distribution, métabolisation, excrétion

Chez l'animal, l'absorption après ingestion se situe principalement au niveau du tractus gastro-intestinal. Elle est rapide et peut être augmentée par l'alimentation (alcool ou graisses) (INERIS, 2005). Par inhalation, une absorption rapide a été observée chez des rats exposés à une concentration de 100 ou 1000 ppm pendant 2 h (Sanzgiri *et al.*, 1995). Chez des rats, des souris et des hamsters, après exposition pendant 4 h à des vapeurs de CCl_4 à une concentration de 20 ppm, les concentrations sanguines du tétrachlorure de carbone marqué au carbone 14 étaient respectivement de 12,1 ; 1,97 et 3,65 μM (Benson *et al.*, 2001).

Du fait de ses propriétés lipophiles, le tétrachlorure de carbone s'accumule dans les tissus riches en graisse (tissu adipeux, foie, moelle osseuse) (INERIS, 2005). Dans l'étude de Sanzgiri *et al.* (1997), les auteurs ont comparé son absorption et sa distribution après administration à des rats par inhalation, intubation gastrique et bolus oral. Pour les trois formes d'administration, les concentrations en CCl_4 dans les graisses étaient supérieures que dans les autres tissus et s'accumulaient.

Environ 50 % du CCl_4 est métabolisé, l'autre moitié étant éliminée sous forme inchangée. Il est transformé majoritairement par le cytochrome P450 2E1 (CYP 2E1) pour former un radical trichlorométhyl (CCl_3^\bullet). Ce radical peut se fixer notamment aux lipides altérant ainsi leur métabolisme ou former des adduits à l'ADN.

Il est excrété principalement dans l'air expiré, les fèces et l'urine et son excrétion et celle de ses métabolites peut varier selon l'espèce, la dose et la voie d'exposition. Benson *et al.* (2001) ont exposé par inhalation pendant 4 h des rats, des souris et des hamsters à des vapeurs de CCl_4 marqué au carbone 14 à une concentration de 20 ppm. Dans les 48 h suivant l'exposition, 65 à 83 % avait été éliminés dans l'air expiré sous forme de dioxyde de carbone.

3.7.2. Toxicité subchronique et chronique

3.7.2.1. Données chez l'Homme

Chez l'Homme, des études conduites en milieu professionnel décrivent des manifestations hépatiques (augmentation des transaminases) et des troubles neurologiques (céphalées, étourdissements, nausées). Certaines études citent une toxicité hépatique et rénale potentialisée par la consommation d'alcool (INERIS, 2005).

3.7.2.2. Données chez l'animal

Chez l'animal (rat, souris et chien), des atteintes hépatiques ont été observées après ingestion et inhalation : augmentation de la masse du foie, augmentation des paramètres biochimiques hépatiques, cirrhose, fibroses et nécroses. Une vacuolisation centrolobulaire est également observée, en cohérence avec la localisation des CYP 2E1, principales enzymes du métabolisme du tétrachlorure de carbone. L'hépatotoxicité se manifeste chez le rat et la souris à des concentrations de 10 ppm (64 mg.m^{-3}) et la sévérité des effets augmente avec la dose.

Nagano *et al.* (2007a) ont publié une étude de toxicité sur 13 semaines (90 jours) chez le rat F344 et la souris BDF1, des deux sexes. Les animaux ont été exposés 6 h par jour, 5 jours sur 7 selon 5 groupes de doses : 0 ; 10 ; 30 ; 90 ; 270 ou 810 ppm. Les auteurs ont recherché des lésions hépatiques et rénales ainsi que les modifications des paramètres hématologiques. Un suivi des masses des organes a également été réalisé (absolu et relatif). De plus, les auteurs ont recherché un marqueur primitif de tumeur pour les rats mâles à 810 ppm.

Les auteurs n'ont pas détecté de lésion des voies aériennes supérieures (cavité nasale, larynx, trachée, poumons). Les résultats histologiques montrent l'inclusion de larges gouttelettes dans les cellules hépatiques chez les rats des deux sexes et chez les souris mâles, des globules cytoplasmiques chez les souris des deux sexes ainsi qu'un relargage d'enzymes de cytolysse hépatique à partir de 10 ppm. Des phénomènes de fibrose et de cirrhose ont été observés uniquement chez le rat à 270 ppm. Un phénomène de collapsus hépatique avec nécrose a été observé chez la souris. Le suivi biochimique montre des signes de néphrotoxicité chez le rat et une hématotoxicité (anémie) chez les deux espèces animales testées, à partir de 90 ppm.

Bruckner *et al.* (1986) ont exposé en mode subchronique des doses de 0, 1, 10 ou 33 mg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹ par gavage dans de l'huile de maïs à 15 ou 16 rats mâles Sprague-Dawley, 5 jours par semaine, pendant 12 semaines. Après 12 semaines, 7 à 9 rats par groupe ont été sacrifiés ; les autres animaux ont été sacrifiés 13 jours après la dernière dose. À la plus faible dose (1 mg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹), aucun effet indésirable n'a été observé. À la dose de 10 mg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹, les taux sériques de sorbitol déshydrogénase (SDH) étaient un peu augmentés et une légère vacuolisation centrolobulaire a été observée dans les cellules hépatiques. Une hépatotoxicité marquée a été notée à la plus forte dose (33 mg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹). Les taux sériques de SDH, d'ornithine-carbamyl-transférase et d'alanine aminotransférase étaient significativement augmentés durant la période d'administration de 12 semaines, mais sont revenus à la normale dans les 13 jours suivant la dernière dose. Chez les rats sacrifiés après 12 semaines, des lésions hépatiques ont été observées, dont la vacuolisation, l'hyperplasie du canal biliaire, la fibrose périporte, la distorsion lobulaire, la régénération parenchymateuse, des nodules hyperplasiques et la nécrose hépatique. La gravité de la fibrose et de l'hyperplasie du canal biliaire chez les rats sacrifiés 13 jours après la dernière dose était équivalente à celle notée chez les rats sacrifiés après 12 semaines. La dose sans effet nocif observé (DSENO) était de 1 mg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹ et la dose minimale avec effet observé (DMENO), de 10 mg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹, d'après l'augmentation de la SDH sérique et la légère vacuolisation centrolobulaire observées à cette dose.

Adams *et al.* (1952) ont exposé des rats par inhalation à 5, 10, 25, 50, 100, 200 et 400 ppm (32, 64, 160, 320, 630, 1282 et 2 520 mg.m⁻³) pendant 7 h par jour, 5 jours par semaine pendant 6 à 7 mois. Des cirrhoses sont observées pour des expositions de 100 ppm (630 mg.m⁻³). L'hépatotoxicité apparaît dès 10 ppm : augmentation du poids du foie, du taux de lipides et de cholestérol estérifié. Cette étude retient comme concentration sans effet nocif observé la concentration de 5 ppm.

3.7.3. Effets sur la reproduction et sur le développement

Chez l'Homme, il n'existe pas de données disponibles. Chez l'animal, deux études par administration intra-péritonéale de 2 378 mg.kg p.c.⁻¹ chez le rat ont mis en évidence des effets sur le système de reproduction une dizaine de jours après injection (atrophie testiculaire et ovarienne). Cependant, les effets observés consécutifs à ce mode d'administration ne sont pas facilement transposables aux conditions d'exposition chez l'Homme. Les études sur le développement ne permettent pas d'écarter l'hypothèse d'une toxicité maternelle (INERIS, 2005).

3.7.4. Génotoxicité

Le tétrachlorure de carbone est métabolisé essentiellement par le foie mais aussi par les reins, les poumons et autres tissus contenant des cytochromes P450. Le CCl₄ est activé par le CYP 2E1 (et

le CYP 3A) à fortes doses en un intermédiaire : le radical trichlorométhyl (CCl_3^\bullet) qui va se transformer en chloroforme ou interagir avec des macromolécules (protéines et ADN) pour former des adduits. Les métabolites du CCl_4 sont le chloroforme (CHCl_3), le monoxyde de carbone, le dioxyde de carbone, l'héxachloroéthène et le phosgène. Selon les conditions aérobies ou anaérobies, le métabolisme du tétrachlorure de carbone va s'orienter différemment : voie du trichlorométhyl peroxy radical $\text{CCl}_3\text{O}_2^\bullet$ en condition aérobie ; voie du chloroforme, phosgène ou dichlorocarbène et monoxyde de carbone et condition anaérobie (Anses, 2017).

Le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) a classé le CCl_4 en « 2B » (peut-être cancérigène pour l'Homme) en se basant sur des preuves insuffisantes chez l'Homme et suffisantes chez l'animal. Les organes cibles chez l'animal sont le foie (chez le rat, la souris et le hamster) exposés par voie orale et par inhalation et la glande surrénale (phéochromocytome) chez la souris (CIRC, 1999).

Le rapport de l'OMS reprend les études de génotoxicité citées dans la monographie du CIRC et les complète (OMS, 1999). Ces études sont également reprises dans le rapport de l'US EPA avec une mise à jour bibliographique (US EPA, 2010).

L'examen critique de l'ensemble des données amène à la conclusion que le CCl_4 n'agit probablement pas selon un mode d'action génotoxique direct et que les dommages oxydatifs à l'ADN sont plutôt secondaires/indirects aux phénomènes de lipo-péroxydation. En particulier, les tests d'Ames et les tests du micronoyau *in vivo* et d'aberrations chromosomiques ainsi que les essais sur animaux transgéniques permettent de conclure que le tétrachlorure de carbone n'induit ni des mutations géniques *in vitro* et *in vivo*, ni des mutations chromosomiques *in vivo* (Nesslany, 2017).

3.7.5. Cancérogénicité

En l'état actuel des connaissances, il n'est pas possible de conclure définitivement quant à la cancérogénicité du CCl_4 chez l'Homme.

Chez l'animal, par ingestion et par inhalation, les études expérimentales chez le rat, la souris et le hamster ont apporté des preuves convaincantes concernant la relation entre l'exposition par voie orale au CCl_4 et le risque de cancer du foie (INERIS, 2007b).

Par gavage, les études de cancérogenèse du NTP montrent :

- chez la souris B6C3F1 (mâle et femelle) : des hépatocarcinomes et des phéochromocytomes ;
- chez le rat Osborne-Mendel (mâle et femelle) : aucun cancer observé aux doses testées mais des signes de toxicité hépatique : hyperplasie, cirrhose, inclusions de graisse et nodules régénératifs.

Par voie respiratoire, l'étude de Nagano *et al.* (2007a) montre :

- chez la souris BDF1 (mâle et femelle) : des adénomes et carcinomes hépatiques et des phéochromocytomes ;
- chez le rat F344 (mâle et femelle) : des adénomes et des carcinomes hépatiques.

3.8. Valeurs toxicologiques de référence chroniques par voie orale

Lorsque qu'un organisme d'évaluation des risques sanitaires avait calculé plusieurs valeurs toxicologiques de référence (VTR) chroniques pour la voie orale (VTR avec ou sans seuil d'effet toxicologique), seule la VTR finalement retenue par l'organisme pour construire une valeur de référence dans l'eau de boisson a été présentée dans ce paragraphe, excepté pour l'US EPA dont la concentration maximale en tétrachlorure de carbone dans l'eau de boisson est basée sur une VTR plus ancienne que les VTR avec ou sans seuil actuellement en vigueur.

3.8.1. Bureau californien d'évaluation des risques sanitaires environnementaux (OEHHA², 2000)

À partir d'une étude toxicologique chez 54 souris mâles et 19 souris femelles traitées par gavage deux ou trois fois par semaine pendant quatre mois avec un volume de 0,1 mL d'une solution de CCl₄ à 40 % dans de l'huile de maïs (Edwards, 1942), l'OEHHA a retenu la survenue d'hépatomes comme effet critique pour construire **un excès de risque unitaire de 1,8.10⁻¹ (mg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹)⁻¹** à partir des données de cette étude par un modèle multi-étapes linéarisé (OEHHA, 2000).

3.8.2. Institut royal néerlandais de la santé publique et de l'environnement (RIVM³, 2001)

À partir d'une étude toxicologique subchronique chez le rat, les auteurs identifient des effets hépatiques et une dose sans effet nocif observé (DSENO) de 1 mg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹ (Vermeire *et al.*, 1991). Le RIVM applique un facteur d'incertitude de 250 à cette DSENO pour calculer un apport journalier tolérable (ou *tolerable daily intake*) du CCl₄ à **4 µg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹** (Baars *et al.*, 2001).

3.8.3. Organisation mondiale de la santé (OMS, 2004)

L'OMS retient comme point de départ la DSENO de 1 mg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹. La DMENO de 10 mg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹ est associée à une augmentation de la SDH sérique et à une légère vacuolisation centrolobulaire observées dans l'étude de Bruckner *et al.* (1986). Après un ajustement de la DSENO pour passer d'une exposition intermittente (5 jours par semaine) à une exposition continue (7 jours par semaine) et après application d'un facteur d'incertitude de 500 (10 pour l'extrapolation inter-espèces, 10 pour la variabilité intra-espèce et 10 pour l'extrapolation d'une exposition subchronique à une exposition chronique avec un facteur modificatif de 0,5 car l'administration est de type bolus), l'OMS estime l'apport journalier tolérable (ou *tolerable daily intake*) du CCl₄ à **1,4 µg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹** (OMS, 2004).

3.8.4. Agence américaine des substances toxiques et du registre des maladies (ATSDR⁴, 2005)

À partir d'une étude toxicologique chez le rat mâle Sprague-Dawley (Bruckner *et al.*, 1986), l'ATSDR retient comme effets critiques une augmentation significative de SDH et une légère vacuolisation centro-lobulaire à la dose de 10 mg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹, donc une DSENO de 1 mg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹.

Après un ajustement de la DSENO pour passer d'une exposition intermittente (5 jours par semaine) à une exposition continue (7 jours par semaine) et après application d'un facteur d'incertitude de 100 (10 pour l'extrapolation inter-espèces et 10 pour la variabilité intra-espèce), l'ATSDR estime un niveau de risque minimal pour une exposition subchronique (ou *subchronic minimal risk level*) du CCl₄ à **7 µg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹** (ATSDR, 2005).

3.8.5. Agence américaine de la protection de l'environnement (US EPA⁵, 2010)

VTR à seuil d'effet toxicologique

À partir d'une étude toxicologique (Bruckner *et al.*, 1986), l'US EPA a construit une *benchmark dose* (BMDL_{2x})⁶ de 5,46 mg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹ sur la base de la relation dose-réponse relative à l'augmentation des taux sériques de SDH après dix semaines d'exposition chez le rat mâle Sprague-Dawley. Après un ajustement de la BMDL_{2x} pour passer d'une exposition intermittente (5 jours par semaine) à une exposition continue (7 jours par semaine) et après application d'un

² California Office of Environmental Health Hazard Assessment

³ Nederlandse Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne

⁴ Agency for Toxic Substances and Disease Registry

⁵ United States Environmental Protection Agency

⁶ Borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % des *benchmark doses* correspondant à une dose d'exposition relative à l'élévation de deux fois le taux sérique moyen de SDH chez le groupe des témoins

facteur d'incertitude de 1000 (10 pour l'extrapolation inter-espèces, 10 pour la variabilité intra-espèce, 3 pour l'extrapolation d'une exposition subchronique à une exposition chronique et 3 pour les lacunes de la base de données toxicologiques), l'US EPA estime une dose de référence (ou *reference dose*) du CCl₄ à **4 µg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹** (US EPA, 2010).

VTR sans seuil d'effet toxicologique

À partir d'une étude toxicologique chez des souris mâles et femelles BDF₁ exposées pendant 104 semaines à de la vapeur de CCl₄ à des concentrations de 0, 5, 25 et 125 ppm (Nagano *et al.*, 2007b), l'US EPA retient comme effet adverse cancérigène la survenue d'adénomes et de carcinomes hépatocellulaires chez les souris femelles. En appliquant une extrapolation linéaire aux faibles doses sur la relation dose-réponse relative à l'effet critique retenu, puis en utilisant des modèles pharmacocinétiques basés sur la physiologie (modèles PBPK) pour extrapoler les données de l'animal vers l'Homme d'une part, et de la voie respiratoire vers la voie orale d'autre part, l'US EPA estime un excès de risque unitaire (ERU ou *oral slope factor*) pour le CCl₄ de **7.10⁻² (mg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹)⁻¹** (US EPA, 2010).

3.8.6. Santé Canada (2010)

À partir d'une étude toxicologique chez le rat mâle Sprague-Dawley (Bruckner *et al.*, 1986), Santé Canada retient comme effets critiques une augmentation significative de SDH et une légère vacuolisation centro-lobulaire à la dose de 10 mg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹, donc une DSENO de 1 mg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹.

Après un ajustement de la DSENO pour passer d'une exposition intermittente (5 jours par semaine) à une exposition continue (7 jours par semaine) et après application d'un facteur d'incertitude de 1000 (10 pour l'extrapolation inter-espèces, 10 pour la variabilité intra-espèce et 10 pour les lacunes de la base de données toxicologiques et le potentiel cancérigène), Santé Canada estime une dose journalière tolérable du CCl₄ à **0,71 µg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹** (Santé Canada, 2010).

3.8.7. Anses (2017)

Dans un avis de l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (Afsset) publié en 2008, une VTR par inhalation avait été calculée pour le CCl₄ sur la base d'une étude de toxicité subchronique de 13 semaines chez le rongeur (Afsset, 2009, Nagano *et al.*, 2007b). Dans le contexte d'une réactualisation de VTR par inhalation, un avis de l'Anses a été rendu le 22 décembre 2017. Lors de ces travaux, l'examen des données de génotoxicité du CCl₄ sur la base d'une monographie Nord-américaine (US EPA, 2010) a conduit à mettre en évidence les nombreux résultats négatifs. En particulier, les tests d'Ames et les tests micronoyaux *in vivo* et d'aberrations chromosomiques ainsi que les essais sur animaux transgéniques permettent de conclure que le CCl₄ n'induit ni des mutations géniques *in vitro* et *in vivo*, ni des mutations chromosomiques *in vivo*. La grande majorité des études présentant des résultats positifs de génotoxicité ont montré des lacunes méthodologiques ou la présence de toxicité susceptible de produire des interférences donc des résultats « faussement » positifs. L'examen critique de l'ensemble des données amène à la conclusion que le CCl₄ n'agit probablement pas selon un mode d'action génotoxique direct et que les dommages oxydatifs à l'ADN sont plutôt secondaires/indirects aux phénomènes de lipo-péroxydation (Nesslany, 2017). Lors de la réunion du CES « Substances » du 11 mai 2017, le modèle pharmacocinétique basé sur la physiologie du tétrachlorure de carbone n'a pas été jugé utilisable en évaluation quantitative des risques sanitaires (EQRS). Par conséquent, le groupe de travail « Évaluation des risques associés aux paramètres chimiques de l'EDCH » a examiné les VTR chroniques à seuil d'effet par voie orale existantes pour la présente EQRS.

3.8.8. Synthèse

Le tableau V résume les principales VTR chroniques pour la voie orale du tétrachlorure de carbone.

Tableau V : principales VTR chroniques pour la voie orale du tétrachlorure de carbone

Source	Type d'étude toxicologique	Population	Effet critique	Valeur toxicologique de référence	Référence de l'étude
OEHHA 2000	subchronique par gavage	Souris mâles et femelles	hépatome	$1,8 \cdot 10^{-1}$ (mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹) ⁻¹	Edwards (1942)
RIVM 2001	subchronique	Rats	effet hépatique	4 µg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹	Baars <i>et al.</i> (2001)
OMS 2004	subchronique par gavage	Rats mâles Sprague-Dawley	Augmentation de SDH sérique Vacuolisation centro-lobulaire	1,4 µg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹	Bruckner <i>et al.</i> (1986)
ATSDR 2005	subchronique par gavage	Rats mâles Sprague-Dawley	Augmentation de SDH sérique Vacuolisation centro-lobulaire	7 µg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹	Bruckner <i>et al.</i> (1986)
US EPA 2010	subchronique par gavage	Rats mâles Sprague-Dawley	Augmentation de SDH sérique	4 µg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹	Bruckner <i>et al.</i> (1986)
US EPA 2010	chronique par inhalation	Souris femelles	Adénomes et de carcinomes hépatocellulaires	$7 \cdot 10^{-2}$ (mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹) ⁻¹	Nagano <i>et al.</i> (2007b)
Santé Canada 2010	subchronique par gavage	Rats mâles Sprague-Dawley	Augmentation de SDH sérique Vacuolisation centro-lobulaire	0,71 µg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹	Bruckner <i>et al.</i> (1986)

Le groupe de travail ERS EDCH retient une atteinte hépatique comme effet critique et sélectionne une valeur toxicologique après ingestion à seuil car le tétrachlorure de carbone n'agit probablement pas selon un mode d'action génotoxique direct. À partir de la DSENO de l'étude de Bruckner *et al.* (1986) de $1 \text{ mg.kg p.c.}^{-1}.\text{j}^{-1}$, le groupe de travail applique un ajustement temporel pour passer d'une exposition intermittente (5 jours sur 7) à une exposition continue, un facteur d'incertitude inter-espèces de 10, un facteur intra-espèce de 10 et un facteur de 5 pour l'extrapolation d'une exposition subchronique à une exposition chronique. La VTR ainsi construite est égale à $1,4 \text{ µg.kg p.c.}^{-1}.\text{j}^{-1}$ et équivaut à celle de l'OMS de 2004.

3.9. Valeurs limites dans l'eau destinée à la consommation humaine

Le tétrachlorure de carbone est un paramètre qui n'est réglementé dans les EDCH ni par l'arrêté du 11 janvier 2007⁷ au niveau national, ni par la directive 98/83/CE⁸ au niveau communautaire.

L'US EPA a construit une valeur limite dans l'EDCH pour CCl₄ en 1984. Elle ne repose pas sur les études pivots des VTR de l'US EPA présentées au paragraphe 3.8 mais est basée sur une VTR sans seuil d'effet toxicologique calculée à partir des études antérieures suivantes :

- L'étude de Della Porta *et al.* (1961) chez le hamster ;
- L'étude de Edwards (1942) chez la souris ;
- Les études du NCI (1976) chez le rat et la souris.

⁷ Arrêté du 11 janvier 2007 relatif aux limites et références de qualité des eaux brutes et des eaux destinées à la consommation humaine mentionnées aux articles R. 1321-2, R. 1321-3, R. 1321-7 et R. 1321-38 du Code de la santé publique.

⁸ Directive n° 98/83/CE du 03/11/98 relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine

La moyenne géométrique des excès de risque unitaires estimés à partir des relations dose-réponse a ensuite été calculée chez un sujet de 70 kg p.c. consommant quotidiennement deux litres d'eau de boisson : $1,3 \cdot 10^{-1} \text{ (mg.kg p.c.}^{-1} \cdot \text{j}^{-1})^{-1}$. C'est cette VTR qui a conduit l'US EPA à choisir une valeur de référence dans l'EDCH (ou *maximum concentration level*) de $5 \mu\text{g.L}^{-1}$ pour le CCl_4 (US EPA, 1984, Santé Canada, 2010).

L'OEHHA a retenu un ERI de cancer de 10^{-6} associé à l'ERU de $1,8 \cdot 10^{-1} \text{ (mg.kg p.c.}^{-1} \cdot \text{j}^{-1})^{-1}$. En considérant le scénario d'exposition d'un sujet de 70 kg et un volume d'eau estimé à 4 litres par jour pour prendre en compte d'autres voies d'exposition que la voie alimentaire, et notamment l'inhalation de CCl_4 lors de la douche, l'OEHHA a construit une valeur de référence dans l'EDCH (ou *public health goal*) de $0,1 \mu\text{g/L}$ (OEHHA, 2000).

L'OMS alloue 10 % de la dose journalière tolérable de $1,4 \mu\text{g.kg p.c.}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$ à l'exposition hydrique puis, considérant un scénario d'exposition relatif à un sujet de 60 kg de masse corporelle consommant quotidiennement 2 litres d'eau, propose une valeur guide du tétrachlorure de carbone dans l'eau de boisson de $4 \mu\text{g/L}$ (OMS, 2004).

Santé Canada alloue 20 % de la dose journalière tolérable de $0,71 \mu\text{g.kg p.c.}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$ à l'exposition hydrique par ingestion puis, considérant un scénario d'exposition relatif à un sujet de 70 kg de poids corporel consommant quotidiennement 4,3 litres équivalent d'eau ($1,5 \text{ L.j}^{-1}$ pour l'ingestion, 1 L.j^{-1} pour l'exposition par voie cutanée et $1,8 \text{ L.j}^{-1}$ pour l'exposition par voie respiratoire), calcule une concentration maximale acceptable dans l'eau de boisson d'environ $2 \mu\text{g.L}^{-1}$ (Santé Canada, 2010).

Le tableau VII résume les différentes valeurs de référence dans les EDCH pour le tétrachlorure de carbone au niveau international.

Tableau VII : valeurs de référence dans les EDCH pour le tétrachlorure de carbone proposées par différents organismes.

US EPA (1984)	OEHHA (2000)	OMS (2004)	Santé Canada (2010)
$5 \mu\text{g.L}^{-1}$	$0,1 \mu\text{g.L}^{-1}$	$4 \mu\text{g.L}^{-1}$	$2 \mu\text{g.L}^{-1}$

3.9. Construction d'une valeur limite par ingestion du tétrachlorure de carbone dans l'EDCH

À partir de la VTR après ingestion de $1,4 \mu\text{g.kg p.c.}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$ présentée dans l'encadré du paragraphe 9.8, en appliquant 10 % de cette VTR à l'exposition hydrique par ingestion puis, considérant un scénario d'exposition relatif à un individu de 60 kg de masse corporelle consommant 2 litres d'eau par jour, **le groupe de travail construit une valeur limite dans l'EDCH pour le tétrachlorure de carbone de $4 \mu\text{g.L}^{-1}$** . Cette valeur limite est identique à celle de l'OMS de 2004.

3.10. Discussion sur l'exposition par voie respiratoire et cutanée lors de la prise d'une douche

En raison du caractère volatil du tétrachlorure de carbone, une part de l'exposition à cette molécule pourrait être associée aux prises de douches. Le CES « Substances » a proposé une VTR par inhalation à seuil d'effet de $0,11 \text{ mg.m}^{-3}$ pour une exposition chronique (avis du 22 décembre 2017 relatif à une VTR par inhalation du CCl_4).

Le détail de l'estimation du niveau de risque lié à l'inhalation de CCl_4 lors de la prise de douche est présenté en annexe 1.

Pour une concentration de $4 \mu\text{g.L}^{-1}$, une durée journalière de douche de 10 minutes, le niveau d'exposition moyen serait de $0,45 \mu\text{g/m}^3$. Il s'agit d'une estimation haute qui consiste à proposer l'hypothèse que l'ensemble du CCl_4 présent initialement dans l'eau se volatilise lors de la douche et que l'air de la cabine de douche n'est pas renouvelé.

Ainsi, sous des hypothèses conservatrices, le ratio du niveau d'exposition moyen au tétrachlorure de carbone lors de la douche par la VTR chronique par voie respiratoire est inférieur à 1, donc cette voie d'exposition présente un risque négligeable.

Compte tenu des incertitudes sur l'exposition cutanée, le risque ne peut être estimé avec précision et de ce fait, le groupe de travail n'a pas retenu le risque lié à cette exposition.

3.11. Conclusions et remarques

Le GT ERS EDCH et le CES « Eaux » constatent que :

- le tétrachlorure de carbone est un paramètre qui n'est réglementé dans les EDCH ni par la directive 98/83/CE du 3 novembre 1998 au niveau communautaire ni par l'arrêté du 11 janvier 2007 au niveau national ;
- il existe des procédés de traitement de l'EDCH autorisés qui permettent de diminuer les concentrations en tétrachlorure de carbone, notamment l'aération de l'eau et la filtration sur charbon actif en grain.

Le GT ERS EDCH et le CES « Eaux » considèrent que :

- la valeur limite dans l'eau de boisson pour le tétrachlorure de carbone établie sur des considérations sanitaires peut être fixée à $4 \mu\text{g.L}^{-1}$ qui est aussi la valeur de référence de l'OMS (2004) ;
- le niveau de risque associé à une exposition par inhalation d'air lors de la prise de douche avec l'utilisation d'une eau présentant une concentration en tétrachlorure de carbone de $4 \mu\text{g.L}^{-1}$ est estimé négligeable.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail adopte les conclusions du GT ERS EDCH et du CES « Eaux ».

Dr Roger Genet

MOTS-CLES

tétrachlorure de carbone, eau, non-conformités
carbon tetrachloride, water, non-compliance

BIBLIOGRAPHIE

- Adams, E. M., H. C. Spencer, V. K. Rowe, D. D. McCollister, et D. D. Irish. 1952. "Vapor toxicity of carbon tetrachloride determined by experiments on laboratory animals." *A. M. A. archives of industrial hygiene and occupational medicine* 6 (1):50-66.
- Afssa. 2007. "Evaluation des risques sanitaires liés aux situation de dépassement des limites et références de qualité des eaux destinées à la consommation humaine." Tome I:189-214.
- Afsset. 2009. Valeurs toxicologiques de référence (VTR). Elaboration de VTR fondées sur les effets cancérogènes pour le chloroforme, le tétrachlorure de carbone et le 1,2-dichloroéthane. Maisons-Alfort: Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail.
- Anses. 2017. Elaboration de VTR chronique par voie respiratoire pour le tétrachlorure de carbone (CAS n°56-23-5). Maisons-Alfort: Comité d'experts spécialisé « Caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence ».
- ATSDR. 2005. Toxicological profile for carbon tetrachloride. Atlanta, Georgia 30333: Agency for toxic substances and disease registry.
- Baars, A.J., R.M.C. Theelen, P.J.C.M. Janssen, J.M. Hesse, M.E. van Apeldoorn, M.C.M. Meijerink, L. Verdam, et M.J. Zeilmaker. 2001. Re-evaluation of human toxicological maximum permissible risk levels. Bilthoven: Rijksinstituut Voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM).
- Benson, J. M., B. M. Tibbetts, K. D. Thrall, et D. L. Springer. 2001. "Uptake, tissue distribution, and fate of inhaled carbon tetrachloride: Comparison of rat, mouse, and hamster." *Inhalation Toxicology* 13 (3):207-217. doi: 10.1080/08958370150502449.
- Bruckner, J. V., W. F. MacKenzie, S. Muralidhara, R. Luthra, G. M. Kyle, et D. Acosta. 1986. "Oral toxicity of carbon tetrachloride: Acute, subacute, and subchronic studies in rats." *Fundamental and Applied Toxicology* 6 (1):16-34. doi: 10.1016/0272-0590(86)90260-5.
- CIRC. 1999. Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans.
- Della Porta, G., B. Terracini, et P. Shubik. 1961. "Induction with carbon tetrachloride of liver-cell carcinomas in hamsters." *Journal of the National Cancer Institute* 26 (4):855-863. doi: 10.1093/jnci/26.4.855.
- Edwards, J. E. 1942. "Induction of the carbon tetrachloride hepatoma in strain I mice." *Journal of the National Cancer Institute* 3 (3):297-301. doi: 10.1093/jnci/3.3.297.
- INERIS. 2005. Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques : Tétrachlorure de carbone. : Institut national de l'environnement industriel et des risques (INERIS).
- INERIS. 2007a. Données technico-économiques sur les substances chimiques en France : tétrachlorure de carbone. : Institut national de l'environnement industriel et des risques.
- INERIS. 2007b. Analyse des VTR pour le 1,2-dichloroéthane, le chloroforme, le tétrachloroéthane et le chlorure de méthylène. : Institut national de l'environnement industriel et des risques.
- INRS. 2016. Base de données fiches toxicologiques : Tétrachlorométhane. Fiche toxicologique n°8. : Institut national de recherche et de sécurité (INRS).
- Mackay, D., W.Y. Shiu, K.C. Ma, et S.C. Lee. 2006. *Handbook of Physical-Chemical Properties and Environmental Fate for Organic Chemicals, Second Edition*: CRC Press.
- Nagano, K., T. Nishizawa, S. Yamamoto, et T. Matsushima. 1998. "Inhalation carcinogenesis studies of six halogenated hydrocarbons in rats and mice. Advances in the Prevention of Occupational Respiratory Diseases, Elsevier Science B.V., pp 741-746." In.
- Nagano, K., T. Sasaki, Y. Umeda, T. Nishizawa, N. Ikawa, H. Ohbayashi, H. Arito, S. Yamamoto, et S. Fukushima. 2007b. "Inhalation carcinogenicity and chronic toxicity of carbon tetrachloride in rats and mice." *Inhalation Toxicology* 19 (13):1089-1103. doi: 10.1080/08958370701628770.
- Nagano, K., Y. Umeda, M. Saito, T. Nishizawa, N. Ikawa, H. Arito, S. Yamamoto, et S. Fukushima. 2007a. "Thirteen-week inhalation toxicity of carbon tetrachloride in rats and mice." *Journal of Occupational Health* 49 (4):249-259. doi: 10.1539/joh.49.249.
- NCI. 1976. Report on carcinogenesis bioassay of chloroform. Bethesda, MD: National Cancer Institute.
- Nessler, F. 2017. Evaluation du mode d'action génotoxique (direct ou indirect) du tétrachlorure de carbone (CCl4). Lille: Institut Pasteur de Lille.

- OEHHA. 2000. Public health goals for chemicals in drinking water : Carbon tetrachloride. : Office of Environmental Health Hazard Assessment (OEHHA).
- OMS. 1999. Carbon tetrachloride. Environmental health criteria 208.
- OMS. 2004. Carbon tetrachloride in drinking-water. Background document for development of WHO guidelines for drinking-water quality. : World Health Organization.
- Santé Canada. 2010. Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada. Document technique. Le tétrachlorure de carbone. Ottawa (Ontario): Santé Canada.
- Sanzgiri, U. Y., H. J. Kim, S. Muralidhara, C. E. Dallas, et J. V. Bruckner. 1995. "Effect of route and pattern of exposure on the pharmacokinetics and acute hepatotoxicity of carbon tetrachloride." *Toxicology and Applied Pharmacology* 134 (1):148-154. doi: 10.1006/taap.1995.1178.
- Sanzgiri, U. Y., V. Srivatsan, S. Muralidhara, C. E. Dallas, et J. V. Bruckner. 1997. "Uptake, distribution, and elimination of carbon tetrachloride in rat tissues following inhalation and ingestion exposures." *Toxicology and Applied Pharmacology* 143 (1):120-129. doi: 10.1006/taap.1996.8079.
- US EPA. 1984. Health effects assessment for carbon tetrachloride. Washington DC: United States Environmental Protection Agency.
- US EPA. 2010. Toxicological review of carbon tetrachloride (CAS No. 56-23-5) in support of summary information on the Integrated Risk Information System (IRIS). Washington, DC: United States Environmental Protection Agency (US EPA).
- Vermeire, T.G., M.E. van Apeldoorn, J.C. de Fouw, et P.J.M.C. Janssen. 1991. Voorstel voor de humaan-toxicologische onderbouwing van C-toetsingswaarden. edited by National Institute of Public Health and the Environment (RIVM). Bilthoven, The Netherlands.

ANNEXE 1 : ESTIMATION DU NIVEAU DE RISQUE ASSOCIE A L'INHALATION LORS DE LA DOUCHE

Afin d'évaluer le risque associé à l'inhalation de tétrachlorure de carbone lors de la prise de douche, le niveau d'exposition est estimé dans un premier temps, en calculant la concentration dans l'air atteinte lors de la prise de douche et la fréquence d'exposition journalière.

Cette approche a déjà été présentée dans le rapport de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) pour l'évaluation des risques sanitaires associés à des situations de dépassement de la limite de qualité du chlorure de vinyle dans les eaux destinées à la consommation humaine (Afssa, 2007).

A. Estimation de la concentration moyenne inhalée par jour

La concentration moyenne inhalée par jour peut être calculée par la formule suivant :

$$C_{moy-inh}^o = [C_{douche-inh}^o \times t_{douche}] \times F$$

$C_{douche-inh}^o$: concentration moyenne en CCl_4 dans l'air inhalé pendant la douche
 t_{douche} : fraction de temps d'exposition à la concentration $C_{douche-inh}^o$ pendant une journée, égale à la durée de la douche ramenée à la durée d'une journée
 F : fréquence d'exposition, égale au nombre de jours d'exposition ramené au nombre annuel de jours

En première approche, l'hypothèse que l'intégralité de la quantité de CCl_4 initialement présente dans l'eau passe dans l'air de la cabine de douche est réalisée. Une autre hypothèse consiste à considérer que l'air de la cabine de douche n'est pas renouvelé.

La concentration moyenne dans l'air de la cabine de douche est estimée comme la valeur moyenne entre la concentration en début de douche (soit $0 \mu g.L^{-1}$) et la concentration dans l'air en fin de douche.

Ainsi, la concentration moyenne dans l'air de la cabine de douche est estimée par :

$$C_{douche-inh}^o = \frac{1}{2} \left(\frac{C_{eau}^o \times Q_{eau}}{V} \right)$$

C_{eau}^o : concentration en CCl_4 dans l'eau ($4 \mu g.L^{-1}$)
 Q_{eau} : quantité d'eau utilisée lors de la douche (65 L in Afssa (2007))
 V : volume de la cabine de douche, estimé égal à $2 m^3$

En se fondant sur la méthodologie appliquée pour le chlorure de vinyle, la durée de la douche est estimée égale à 10 minutes.

Ainsi, $t_{douche} = \frac{10}{24 \times 60} = 6,94.10^{-3}$

La fréquence d'exposition F est estimée égale à une douche par jour, 365 jours par an. Donc, $F = 1$.

B. Calcul du ratio du niveau d'exposition moyen au tétrachlorure de carbone lors de la douche par la VTR chronique par voie respiratoire

Considérant la valeur toxicologique de référence à seuil d'effet par voie respiratoire du CCl_4 développée par le CES « Substances » de $0,11 mg.m^{-3}$, le ratio R du niveau d'exposition moyen au CCl_4 lors de la douche par la VTR chronique par inhalation peut être estimé comme suit :

$$R = \frac{C_{moy-inh}^o}{VTR} = \frac{0,45 \mu g.m^{-3}}{0,11 mg.m^{-3}} = 4.10^{-3} \ll 1$$

ANNEXE 2 : PRESENTATION 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.

GROUPE DE TRAVAIL

Président

M. Michel JOYEUX

Membres

M. Pierre-Jean CABILLIC

M. Edmond CREPPY

M. Jean-Michel MAIXENT

M. Joseph de LAAT

Mme Laetitia KNOCKAERT

M. Patrick LEVALLOIS

M. Christophe ROSIN

Mme Marie-Pierre SAUVANT-ROCHAT

Mme Bénédicte WELTÉ

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

M. Laurent BODIN – Unité d'évaluation des substances chimiques

M. Thomas CARTIER - Unité d'évaluation des risques liés à l'eau

Secrétariat administratif

Mme Virginie SADÉ