

anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Valeur toxicologique de référence pour le chlorure de vinyle

Avis de l'Anses
Rapport d'expertise collective

Juillet 2012

Édition scientifique



anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Valeur toxicologique de référence pour le chlorure de vinyle

Avis de l'Anses
Rapport d'expertise collective

Juillet 2012

Édition scientifique

Maisons-Alfort, le 12 juillet 2012

Le directeur général

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

relatif à l'élaboration de VTR par voies orale et respiratoire fondées sur les effets
cancérogènes du chlorure de vinyle

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 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 rendus publics.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Dans le cadre du Plan National Santé Environnement 1 (2004-2008) et du Plan Cancer (2003-2007), l'Afsset a engagé en 2004 une action spécifique relative au développement de valeurs toxicologiques de référence (VTR) et à l'amélioration de l'expertise française dans ce domaine. L'Afsset a ainsi proposé à ses partenaires scientifiques, conformément à ses missions, d'établir un programme national sur les VTR en abordant, dans un premier temps, les substances chimiques reprotoxiques.

Cette démarche a ensuite été étendue au domaine des substances chimiques cancérogènes qui a abouti à l'élaboration d'une méthode de construction de VTR fondées sur des effets cancérogènes en 2007. Une phase pilote a été organisée afin de s'assurer de la mise en pratique de la méthode de construction proposée. Le benzène, le cadmium, l'éthanol, le naphthalène et la chlorure de vinyle ont été sélectionnés comme substances d'étude dans le cadre de cette phase pilote. Le présent avis est relatif aux VTR du chlorure de vinyle.

Une 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 des substances.

On parle de VTR « à seuil de dose » pour les substances qui provoquent, au-delà d'une certaine dose, des dommages dont la gravité est proportionnelle à la dose absorbée et de VTR « sans seuil de dose », pour les substances pour lesquelles il existe une probabilité, même infime, qu'une seule molécule pénétrant dans l'organisme provoque des effets néfastes pour cet organisme. Les VTR à seuil s'expriment généralement comme des doses ou concentrations journalières admissibles ou tolérables (Doses Journalières Admissibles: DJA, Dose Journalière Tolérable: DJT, Acceptable Daily Intake: ADI, Tolerable Daily Intake: TDI, Concentration Admissible dans l'Air: CAA, Tolerable Concentration in Air: TCA, etc.), ou des doses ou concentrations de référence (Reference Dose : RfD ou Reference Concentration: RfC). Les VTR sans seuil d'effet s'expriment généralement comme des excès de risque unitaire (Excès de Risque Unitaire: ERU, Drinking Water Unit Risk : DWUR, Inhalation Unit Risk : IUR, Reference Concentration : CR, etc.).

En pratique, la construction de la VTR 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 ;
- choix ou construction d'une dose critique à partir des doses expérimentales et/ou des données épidémiologiques ;
- application de facteurs d'incertitude à la dose critique pour tenir compte des incertitudes ou - une extrapolation linéaire à l'origine à partir de la dose critique pour les VTR sans seuil.

L'élaboration des VTR¹ suit une approche très structurée et exigeante qui implique des évaluations collectives par des groupes de spécialistes.

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'Agence a confié l'instruction de cette expertise au CES « Évaluation des risques liés aux substances chimiques ». Le CES a mandaté le groupe de travail « Valeurs toxicologiques de référence » pour réaliser cette expertise. Les travaux d'expertise du groupe de travail ont été soumis régulièrement au CES. Le rapport produit par le groupe de travail tient compte des observations et des éléments complémentaires transmis par les membres du CES. Le rapport intitulé « Chlorure de vinyle: Elaboration de VTR par voies orale et respiratoire fondées sur les effets cancérigènes » a été validé par le CES le 8 décembre 2011.

¹ Méthode de construction de valeurs toxicologiques de référence pour les substances chimiques cancérigènes, édition scientifique Anses, Mars 2010

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

La source principale d'exposition au chlorure de vinyle dans l'environnement est la production du PVC (Polyvinyle Chloride). Une autre source d'exposition importante est la dégradation microbologique par déhalogénéation anaérobie dans les sols et les eaux souterraines du tétrachloroéthylène (PCE), du trichloroéthylène (TCE) et du cis- et trans-dichloroéthylène (DCE) (utilisés pour des activités de dégraissage, de traitements de surface ou en pressing). La dégradation microbologique de ces composés produit du chlorure de vinyle en sous-sol, puis sous forme d'émanations *via* les gaz du sol, vers l'air ambiant et les ressources en eau.

Le chlorure de vinyle est absorbé rapidement et à un taux élevé par ingestion (démonstré chez l'animal) et par inhalation (démonstré chez l'Homme et chez l'animal). Les études conduites chez l'animal (principalement le rat) montrent que le chlorure de vinyle est rapidement métabolisé par action des Cytochromes P450, l'isoenzyme CYP2E1 étant responsable de l'essentiel de la métabolisation. Les métabolites générés sont l'époxyde de chloroéthylène (CEO), métabolite le plus réactif qui se réarrange spontanément en chloroacétaldéhyde (CAA). Un phénomène de saturation du métabolisme du chlorure de vinyle par le CYP2E1 est observé chez le rat, le singe et l'Homme à des niveaux d'exposition équivalents à ceux qui conduisent aux tumeurs hépatiques chez le rat (ATSDR, 2006)².

Chez l'Homme, le CIRC (Centre International de Recherche sur le Cancer) indique qu'il existe, en lien avec une exposition au chlorure de vinyle, des preuves suffisantes concernant les angiosarcomes hépatiques et les carcinomes hépatocellulaires, ainsi que l'augmentation du risque de cancer des poumons et des néoplasmes malins des tissus conjonctifs et des tissus mous.

De nombreuses études de génotoxicité ont été conduites chez l'Homme qui incluent la recherche d'aberrations chromosomiques sur des cultures de lymphocytes de professionnels exposés. Les résultats de ces études mettent en avant de nombreuses aberrations chromosomiques et micronoyaux, ainsi qu'une augmentation d'échanges de chromatides sœurs observés chez des professionnels exposés comparativement à des contrôles non exposés. Les études *in vitro* démontrent le caractère mutagène du chlorure de vinyle, surtout après activation métabolique.

L'ingestion et l'inhalation de chlorure de vinyle entraînent le développement de cancers chez les animaux de laboratoire. Le chlorure de vinyle est mutagène, il forme des adduits avec l'ADN, et la relation dose-effet qui lui est associée est sans seuil de dose.

1. VTR cancérogène pour la voie orale

- *Choix de l'effet critique*

Chez l'animal les études de toxicité chronique par ingestion conduites chez les rongeurs montrent une augmentation de l'incidence des angiosarcomes hépatiques, des nodules hépatiques néoplasiques et des carcinomes hépatocellulaires.

Au regard de l'ensemble de ces éléments issus des données expérimentales, les experts ont retenu l'augmentation de l'incidence des tumeurs hépatiques comme effet critique pour construire une VTR orale.

² ATSDR: Toxicological profile for Vinyl Chloride. 2006, :274 p.

- *Choix de l'étude*

Bien qu'il existe chez l'homme, en lien avec une exposition au chlorure de vinyle, des preuves suffisantes concernant les angiosarcomes hépatiques et les carcinomes hépatocellulaires, ces études ne permettent d'établir des relations dose-réponse, en raison de la mauvaise caractérisation de l'exposition. Les experts ont donc privilégié les études animales comme plus appropriées pour la construction de VTR.

La démarche a alors consisté à déterminer un POD (Point of Departure) pour différents « endpoints » en se basant sur les résultats issus des études jugées les plus pertinentes et ayant permis de mettre en évidence une relation dose réponse pour au moins un type de tumeurs : hépatiques, pulmonaires et/ou des glandes mammaires. Plusieurs études ont ainsi été analysées.

L'étude de Feron *et al.*³ retenue comme étude clé par les experts et conduite chez des rats (Wistar) a consisté en l'administration de chlorure de vinyle par voie orale (sous forme de poudre de PVC) en l'incorporant à la ration alimentaire pendant 135 semaines pour les rats mâles et 144 semaines pour les rats femelles. Aux doses d'exposition de 1,7 ; 5,0 et 14,1 mg/kg/j, des relations dose-réponse sont observées pour les tumeurs hépatiques : angiosarcomes, carcinomes hépatocellulaires et nodules néoplasiques, et angiosarcomes pulmonaires (cf. tableau 1). Des lésions pré néoplasiques sont observées aux plus faibles doses avec une incidence plus élevée: nodules néoplasiques et altération des foyers hépatocellulaires, expliquant la formation des tumeurs hépatocellulaires, les angiosarcomes dérivant quant à eux des cellules sinusoidales.

Tableau 1 : Relation dose réponse, étude de Feron *et al.* (1981).

Etude de Feron <i>et al.</i> (1981), exposition au chlorure vinyle chez les rats Wistar femelles				
Tumeurs hépatiques	Doses journalières d'exposition (mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹)*			
	0	1,7	5	14,1
Angiosarcomes	0/57	0/58	2/59	9/57
Carcinomes hépatocellulaires	0/57	4/58	19/59	29/57
Nodules néoplasiques	2/57	26/58	39/59	44/57
Cumul des angiosarcomes, carcinomes hépatocellulaires et nodules néoplasiques	2/57	28/58	49/59	56/57

³ Feron VJ, Hendriksen CF, Speek AJ, Til HP, Spit BJ: **Lifespan oral toxicity study of vinyl chloride in rats.** *Food Cosmet Toxicol* 1981, **19**:317-333.

Cette étude classée 2 (valide avec restriction selon Klimisch) dans le document de l'OCDE (SIDS, 2001) est également retenue comme étude critique par l'US EPA, le RIVM et l'OMS pour construire la VTR par ingestion pour les effets cancérigènes.

- *Choix de la dose critique*

Il apparaît dans l'étude clé une relation dose-réponse significative entre l'augmentation des angiosarcomes, des carcinomes hépatocellulaires et des nodules néoplasiques et la dose journalière d'exposition au chlorure de vinyle (cf. tableau 1). Les données disponibles ont été modélisées avec le logiciel BMD 2.1.1 de l'US EPA : élaboration d'une Benchmark Dose (BMD).

L'objectif de la 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 (Benchmark Response). 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 par les modèles développés par l'US EPA pour des données dichotomiques (modèles gamma, logistique, multi-étapes, probit, Weibull, etc.)

Le choix du modèle a porté sur celui qui s'ajustait le mieux aux données expérimentales par la méthode de l'AIC (Akaike Information Criterion qui est un critère permettant de sélectionner le modèle le plus adapté pour la détermination de la BMD ou de la BMC, le modèle présentant l'AIC le plus faible étant retenu): Le modèle gamma 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 10 % de la réponse (augmentation de l'incidence des angiosarcomes, des carcinomes hépatocellulaires et des nodules néoplasiques) par rapport au groupe non exposé. Les $BMD_{10\%}$ et $BMD_{10\%L_{95\%}}$ ont été calculées, car le seuil de 10% est généralement retenu dans les études de cancérogénèse.

La $BMD_{10\%}$ est égale à $0.31 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$, la $BMD_{10\%L_{95\%}}$ à $0.26 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$.

- *Ajustements temporel et dosimétrique*

Des modèles PBPK ont été développés par l'US EPA ⁴ pour différentes voies d'exposition (orale et respiratoire), permettant de modéliser le devenir du chlorure de vinyle dans les organismes de différentes espèces (rat, souris, Homme). Cette agence s'appuie sur un modèle pour déterminer des équivalents de doses ou de concentrations pour l'Homme. La démarche consiste à convertir la dose externe d'exposition chez l'animal en une dose interne à l'aide d'un modèle PBPK. Le facteur de conversion à appliquer est alors déterminé en considérant une dose d'exposition externe chez l'Homme pendant la vie entière requise pour produire une quantité équivalente de métabolites au niveau du foie.

La dose externe d'exposition chez l'animal est ainsi convertie en une dose interne à l'aide d'un modèle PBPK développé par l'US EPA. La dose d'exposition externe chez l'Homme requise pour produire une quantité équivalente de métabolites au niveau du foie est alors calculée. Ainsi pour une dose critique calculée ($BMD_{10\%L_{95\%}} = 0,26 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$), la dose interne associée serait de 5,9 mg/L.

Chez l'Homme, une exposition journalière à une concentration de chlorure de vinyle de 0,16 mg/kg entraînerait une quantité de métabolites formés au niveau hépatique proche de 5,9 mg/L.

⁴ US EPA (IRIS): *Toxicological review of Vinyl Chloride*. 2000, :74 p

- *Calcul de la VTR*

La pente ou l'excès de risque unitaire se calcule suivant la formule :

$$\text{Pente} = \text{BMR/BMD}_{10\%L_{95\%}}$$

Le BMR étant de 10%, cela conduit à un excès de risque unitaire de 0,1/0,16 soit **0,625 (mg/kg/j)⁻¹**.

2. VTR cancérogène pour la voie respiratoire

- *Choix de l'effet critique*

Les études de toxicité chronique par inhalation mettent en évidence des relations dose-réponse entre une exposition au chlorure de vinyle et la formation de tumeurs hépatiques, pulmonaires et des glandes mammaires. Au regard de l'ensemble de ces éléments chez l'animal, les experts ont retenu l'augmentation de l'incidence des tumeurs hépatiques comme effet critique pour construire une VTR pour la voie respiratoire.

- *Choix de l'étude*

Bien qu'il existe chez l'homme, en lien avec une exposition au chlorure de vinyle, des preuves suffisantes concernant les angiosarcomes hépatiques et les carcinomes hépatocellulaires, ces études ne permettent d'établir des relations dose-réponse, en raison de la mauvaise caractérisation de l'exposition. Les experts ont donc privilégié les études animales comme plus appropriées pour la construction de VTR.

La démarche a alors consisté à déterminer le POD pour différents « endpoints » en se basant sur les résultats issus des études jugées les plus pertinentes et ayant permis de mettre en évidence une relation dose réponse pour au moins un type de tumeurs : hépatiques, pulmonaires et/ou des glandes mammaires. Plusieurs études ont ainsi été analysées.

L'étude de Hong *et al.* ⁵, retenue comme étude clé par les experts, a été conduite chez des rats et des souris exposés à du chlorure de vinyle par inhalation pendant différentes durées (45 semaines maximum pour le rat et 28 semaines maximum pour la souris), suivies d'une période de surveillance post-exposition de 52 semaines. Chez le rat, cette étude montre une augmentation du taux d'incidence de certaines tumeurs (angiosarcomes hépatiques, carcinomes hépatocellulaires et nodules néoplasiques en lien avec la dose d'exposition. Chez la souris cette étude montre une augmentation du taux d'incidence des angiosarcomes hépatiques, tumeurs hépatocellulaires et tumeurs bronchioalvéolaires en lien avec la dose d'exposition (cf. tableau 2).

⁵ Hong CB, Winston JM, Thornburg LP, Lee CC, WSoods JS: Follow-up study on the carcinogenicity of vinyl chloride and vinylidene chloride in rats and mice: tumor incidence and mortality subsequent to exposure. *J Toxicol Environ Health* 1981, 7:909-924.

Tableau 2 : Relation dose réponse, étude de Hong *et al.* (1981).

Etude de Hong <i>et al.</i> (1981), exposition au chlorure vinyle chez les souris mâles CD-1				
Tumeurs hépatiques	Concentration d'exposition (ppm)*			
	0	50	250	1000
Angiosarcomes	0/28	0/8	7/12	5/12
Carcinomes hépatocellulaires	4/28	1/8	0/12	1/12
Cumul des angiosarcomes, carcinomes hépatocellulaires	4/28	1/8	7/12	6/12

- *Choix de la dose critique*

Il apparaît dans l'étude clé une relation dose-réponse significative entre l'augmentation des angiosarcomes, et des carcinomes hépatocellulaires et la concentration journalière d'exposition au chlorure de vinyle (cf. tableau 2). Les données disponibles ont été modélisées avec le logiciel BMDS 2.1.1 de l'US EPA : élaboration d'une Benchmark Dose (BMD).

Le choix du modèle a porté sur celui qui s'ajustait le mieux aux données expérimentales par la méthode de l'AIC (Akaike Information Criterion qui est un critère permettant de sélectionner le modèle le plus adapté pour la détermination de la BMD ou de la BMC, le modèle présentant l'AIC le plus faible étant retenu). Le modèle logistique 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 10 % de la réponse (augmentation de l'incidence des des angiosarcomes, et des carcinomes hépatocellulaires) par rapport au groupe non exposé. Les $BMD_{10\%}$ et $BMD_{10\%L_{95\%}}$ ont été calculées, car le seuil de 10% est généralement retenu dans les études de cancérogénèse. La $BMD_{10\%}$ est égale à **78,8 ppm**, la $BMD_{10\%L_{95\%}}$ à **33 ppm**.

- *Ajustements temporel et dosimétrique*

Un facteur de conversion de 2,6 a été pris en compte pour passer d'une concentration en ppmV à une concentration en mg/m³. Un ajustement temporel a été réalisé qui consiste à déterminer une exposition continue des animaux, au chlorure de vinyle à partir de l'étude conduite 5j/semaine pendant 6h/j, et 6 sur 24 mois, ce qui correspond à l'application d'un facteur de pondération égal à $(6/24) \cdot (5/7) \cdot (6/24)$.

De même que précédemment, la dose externe d'exposition chez l'animal est convertie en une dose interne à l'aide d'un modèle PBPK développé par l'US EPA. ⁶La dose d'exposition externe chez l'Homme requise pour produire une quantité équivalente de métabolites au niveau du foie est alors calculée.

Ainsi, pour une dose critique calculée ($BMD_{10\%L_{95\%}} = 33$ ppm), la dose interne associée serait de 28 mg/L.

Chez l'Homme, une exposition journalière à une concentration de chlorure de vinyle de 10 ppm, soit 26 mg/m³ entraînerait une quantité de métabolites formés au niveau hépatique proche de 28 mg/L.

- *Calcul de la VTR*

La pente ou l'excès de risque unitaire se calcule suivant la formule :

$$\text{Pente} = \text{BMR} / \text{BMD}_{10\%L_{95\% \text{ HED}}}$$

Pour un BMR de 10%, cela revient à un excès de risque unitaire de 0,1/26 soit **0,0038 (mg/m³)⁻¹**.

⁶ US EPA (IRIS): **Toxicological review of Vinyl Chloride**. 2000, :74 p

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATION DE L'EXPERTISE COLLECTIVE RELATIVES AUX VTR DU CHLORURE DE VINYLE

Le groupe de travail a construit deux VTR cancérogènes, la première pour la voie orale, la seconde pour la voie respiratoire :

VTR pour la voie orale

Dose critique	VTR par voie orale	Effets pris en compte	Espèce	Etude critique
BMD _{10%} L _{95%}	0,625 (mg/kg/j)⁻¹	Tumeurs hépatiques : angiosarcomes, carcinomes hépatocellulaires et nodules néoplasiques	Rats	Feron <i>et al.</i> 1981

VTR pour la voie respiratoire

Dose critique	VTR par voie respiratoire	Effets pris en compte	Espèce	Etude critique
BMD _{10%} L _{95%}	0,0038(mg/m³)⁻¹	Angiosarcomes hépatiques et tumeurs hépatocellulaires	souris	Hong <i>et al.</i> 1981

5. 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 « Évaluation des risques liés aux substances chimiques » qui portent sur l'élaboration de valeurs toxicologiques de référence pour le chlorure de vinyle et adopte ces VTR.

Le Directeur général

Marc Mortureux

MOTS-CLES

Chlorure de vinyle, valeurs toxicologiques de référence, dose critique, facteurs d'incertitude, population générale.

Chlorure de vinyle (CAS 75-01-4)

**Elaboration de VTR par voies orale et respiratoire fondées sur les effets
cancérogènes**

Saisine n°2009-SA-0348

**RAPPORT
d'expertise collective
Comité d'Experts Spécialisés « Evaluation des risques liés aux substances
chimiques »**

Groupe de Travail « Valeurs Toxicologiques de Référence »

Décembre 2011

Mots clés

Chlorure de vinyle, valeurs toxicologiques de référence, dose critique, effets cancérogènes, population générale.

Présentation des intervenants

PREAMBULE : Les experts externes, 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.

GRUPE DE TRAVAIL « VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE »

Président

M. Dominique LAFON –, Institut National de Recherche et de Sécurité

Membres

Mme Magali BOIZE – EDF- Service des études médicales. Démission en mars 2011

M. Radhouane CHAKROUN – Institut de Santé et de Sécurité au travail, Tunisie

M. Dany CHEVALIER – Université de Lille

M. Frédéric DOR – Institut de veille sanitaire

Mme Fatiha EL-GHISSASSi – Centre International de Recherche sur le Cancer

M. Michel FALCY – Institut National de Recherche et de Sécurité

M. Sébastien GIRAULT – Cephalon France

Mme Cécile KAIRO - Institut de veille sanitaire

Mme Bénédicte LA ROCCA – Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques. Démission en septembre 2010

M. Rémi MAXIMILIEN – Commissariat à l'Energie Atomique

Mme Bette MEEK - Université d'Ottawa, Canada

M. Jean-Ulrich MULLOT – Service de santé des Armées

M. Mostafa OULD-ELKHIM – Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

M. Alain-Claude ROUDOT – Université de Brest

Mme Sylvie TISSOT - Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques. Démission en mars 2011

Mme Laurence VIAN – Université de Montpellier. Démission en avril 2010

RAPPORTEURS

M. Dany CHEVALIER – Université de Lille

M. Mostafa OULD-ELKHIM – Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

ADOPTION DU RAPPORT PAR LE COMITE D'EXPERTS SPECIALISES

Les travaux, objets du présent rapport ont été suivis et adoptés par le CES suivant :

- « Evaluation des risques liés aux substances chimiques »

Président

GUERBET Michel – Professeur de toxicologie à l'UFR médecine pharmacie de Rouen - Pharmacien toxicologue

Vice-président

SECRETAN-LAUBY Béatrice – Docteur en toxicologie, Scientifique pour monographies su CIRC – groupe IMO, CIRC/ OMS

Membres

BELZUNCES Luc – Directeur de Recherche - Laboratoire de Toxicologie Environnementale, UMR 406 A&E, INRA

BONVALLOT Nathalie – Enseignant chercheur en toxicologie – EHESP Sorbonne Paris Cité, IRSET, INSERM. Démission en mars 2011

BOURGEOIS Damien – Chargé de Recherche – Institut de Chimie Séparative de Marcoule - CNRS

CASSIER-CHAUVAT Corinne – Directrice de Recherche DR2 CNRS – iBiTecS/SBIGeM/LBI, unité mixte CEA-CNRS URA 2096

EMPEREUR-BISSONNET Pascal Médecin, responsable de l'unité « Populations, Risques, Territoires » - Département Santé Environnement, InVS

ENRIQUEZ Brigitte – Enseignant chercheur (Pr) Pharmacie – toxicologie / Responsable de la pharmacie centrale – Unité de Pharmacie Toxicologie, ENVA

GUENOT Dominique – Chargée de recherche - CNRS

GUERBET Michel – Professeur des Universités en toxicologie – Laboratoire de toxicologie, UFR Médecine Pharmacie de Rouen.

HUYNH Cong Khanh – Docteur es Sciences - Ingénieur chimiste – Institut universitaire Roman de Santé au Travail

KRISHNAN Kannan – Professeur, enseignant chercheur - Santé publique et Toxicologie - Département de Santé environnementale et de santé au travail, Université de Montréal

LAFON Dominique – Médecin toxicologue, pilote de la thématique reproduction et travail– INRS

LAGADIC-GOSSMANN Dominique – Directrice de Recherche CNRS – EA 4427 SeRAIC / IRSET, Université Rennes 1

LAUDET Annie - Pharmacien toxicologue retraitée – INRS

MÉNÉTRIER Florence – Responsable de l'unité Prositon / Pharmacien – DSV/Prositon, CEA

PRAT Odette - Chercheur Biologiste Toxicologue / Responsable Toxicogénomique - Institut de Biologie Environnementale et de Biotechnologie / DSV/ CEA

SCHROEDER Henri – Enseignant chercheur / Pharmacien biologiste – URAFPA, INRA USC 340, Faculté des Sciences et Technologies, Nancy université

TISSOT Sylvie – Vétérinaire Toxicologue/Responsable de l'unité ETSC – INERIS. Démission en mars 2011

PARTICIPATION ANSES

Contribution scientifique

M Laurent BODIN - Chef de projet scientifique – toxicologue – Anses

Secrétariat administratif

Mme Séverine BOIX - Anses

SOMMAIRE

Présentation des intervenants	3
Sigles et abréviations	7
Liste des tableaux	8
Liste des figures	8
1 Contexte, objet et modalités de traitement de la saisine	9
1.1 Contexte	9
1.2 Objet de la saisine	9
1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation	9
2 Recueil de données toxicologiques	11
2.1 Identification de la substance	11
2.2 Propriétés physicochimiques	12
2.3 Plausibilité d'exposition chez l'Homme	13
2.4 Toxicocinétique	14
2.5 Effets sanitaires	16
2.5.1 Etude de toxicité répétée.....	16
2.5.2 Génotoxicité et cancérogénèse.....	16
2.5.2.1 Etudes de génotoxicité.....	16
2.5.2.2 Evaluation de la génotoxicité faite par les différentes instances.....	18
2.5.2.3 Conclusion sur la génotoxicité.....	18
2.5.2.4 Etudes de cancérogénèse.....	19
2.5.2.5 Mécanisme d'action cancérogène.....	21
3 Recueil des VTR existantes et démarche de construction associée	24
3.1 US EPA (2000)	24
3.1.1 Etudes épidémiologiques.....	24
3.1.2 Etudes chez l'animal.....	24
3.2 OEHHA (2002)	26
3.2.1 Etudes épidémiologiques.....	26
3.2.2 Etudes chez l'animal.....	26
3.3 Position exprimée par l'IPCS (OMS) dans le document Environmental Health Criteria n°215 (1999)	27
3.3.1 Etudes épidémiologiques.....	27
3.3.2 Etudes chez l'animal.....	28
3.3.2.1 Ingestion.....	28
3.3.2.2 Inhalation.....	28
3.4 Démarche de construction d'une valeur de référence par l'OMS présentée dans	

	ses « air quality guidelines » de 2000.....	29
3.5	Conclusion concernant les constructions des VTR existantes.....	29
4	Construction des VTR.....	33
4.1	VTR par ingestion.....	33
4.1.1	Choix de l'effet critique : Nature des tumeurs à prendre en compte	33
4.1.2	Choix de l'étude clé.....	33
4.1.3	Choix de la dose critique : détermination de la $BMD_{10\%L_{95\%}}$	35
4.1.4	Ajustement dosimétrique	38
4.1.5	Calcul de la VTR	39
4.2	VTR par inhalation.....	42
4.2.1	Choix de l'effet critique : Nature des tumeurs à prendre en compte	42
4.2.2	Choix de l'étude clé.....	42
4.2.3	Choix de la dose critique : détermination de la $BMC_{10\%L_{95\%}}$	46
4.2.4	Ajustement temporel	49
4.2.5	Ajustement dosimétrique	50
4.2.6	Calcul de la VTR	50
5	Conclusion	52
6	Bibliographie.....	53
ANNEXES		63
Annexe 1 : Tableau de synthèse des études chez l'Homme.....		65
Annexe 2 : Résumé des études animales par ingestion de Feron <i>et al.</i>, 1981 et Til <i>et al.</i>, 1991		69
Annexe 3 : Résumé des études animales par ingestion de Maltoni <i>et al.</i> (1981).....		70
Annexe 4 : résumé des études animales par inhalation de Maltoni <i>et al.</i>, 1981		71
Annexe 5 : Résumé de l'étude par inhalation de Lee <i>et al.</i>, 1977		72
Annexe 6 : Résumé de l'étude par inhalation de Hong <i>et al.</i>, 1981		73
Annexe 7 : Résumé de l'étude par inhalation de Bi <i>et al.</i>, 1985.....		74
Annexe 8 : Résumé de l'étude par inhalation de Keplinger <i>et al.</i>, 1975		75
Annexe 9 : Résumé des études chez l'Homme de Mastrangelo <i>et al.</i>, 2004 et Gennera <i>et al.</i>, 2008.....		76
Annexe 10 : Méthode de construction de la VTR par ingestion à partir de l'étude épidémiologique de Mastrangelo <i>et al.</i> (2004).....		78
Annexe 11 : Annexe relative au modèle PBPK utilisé		79
Annexe 12 : Liens mentionnés dans les déclarations publiques d'intérêts des experts.....		85

Sigles et abréviations

AAALAC	Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care
ADN	Acide désoxyribonucléique
Afsset	Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail
AIC	Critère d'Akaiké
Anses	Agence nationale de sécurité sanitaire : alimentation, environnement, travail
BMC	Benchmark concentration
BMCL	limite de l'intervall de confiance de la Benchmark concentration
BMD	Benchmark dose
BMDL	limite de l'intervall de confiance de la Benchmark dose
CAA	Chloroacétaldéhyde
CES	Comité d'experts spécialisés
CEO	Epoxyde de chloroéthylène
CHO	Cellule de Hamster Chinois
CYP	Cytochrome
DCE	Dichloroéthylène
DDT	Dichlorodiphényltrichloroéthane
IARC (CIRC)	International Agency for Research on Cancer
Kg p.c	Kilogramme de poids corporel
LMS	Linear multistep
LOAEL	Lowest observed adverse effect level
NOAEL	No observed adverse effect level
NTP	National Toxicology Program
OMS	Organisation mondiale de la santé
PBPK	<u>Physiologically-based pharmacokinetic model</u>
PCE	Tétrachloroéthylène
POD	Point of departure
PVC	PolyVinyl Chloride
RfD	Dose de référence
RR	Risque relatif
TCE	Trichloroéthylène
UF	Uncertainty factor (facteur d'incertitude)
U.S EPA	United States Environmental Protection Agency
VTR	Valeur Toxicologique de Référence

Liste des tableaux

Tableau 1 : Identification du chlorure de vinyle	11
Tableau 2 : Propriétés physicochimiques du chlorure de vinyle	12
Tableau 3 : sources d'exposition du chlorure de vinyle	13
Tableau 4 : Evaluation des différentes instances	18
Tableau 5 : Classements proposés par différents organismes	19
Tableau 6 : Tumeurs observées (CIRC)	19
Tableau 7 : Risques Relatifs de mort par cancer du foie en lien avec le niveau d'exposition cumulé (ppm - année)	28
Tableau 8 : VTR existantes	30
Tableau 9 : Résumé de l'étude animale, ingestion	35
Tableau 10 : Résultats de l'étude de Feron <i>et al.</i> (1981)	36
Tableau 11 : BMD calculées à partir des résultats de l'étude de Feron <i>et al.</i> (1981)	37
Tableau 12 : calcul des concentrations internes en fonction des doses d'exposition	40
Tableau 13 : calcul des concentrations internes en fonction des doses d'exposition	41
Tableau 14 : Résumé de l'étude animale, inhalation	43
Tableau 15 : Résultats de l'étude de Hong <i>et al.</i> (1981)	47
Tableau 16 : BMC calculées à partir des résultats de l'étude de Lee <i>et al.</i> (1977) et Hong <i>et al.</i> (1981)	48
Tableau 17 : Calcul des concentrations internes en fonction des doses d'exposition	50
Tableau 18 : Calcul des concentrations internes en fonction des doses d'exposition	51

Liste des figures

Figure 1 : Métabolisme du chlorure de vinyle d'après l'US EPA (2000)	15
Figure 2 : Courbe dose réponse à partir de l'étude de Feron <i>et al.</i>	38
Figure 3 : Courbe dose réponse à partir de l'étude de Hong	49

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 (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 germinales) peuvent se produire même pour la plus petite dose reçue. On parle dans ce cas de « VTR sans seuil d'effet ». En revanche, 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 alors de « VTR à seuil d'effet ».

1.2 Objet de la saisine

Dans le cadre du programme de travail de l'Anses sur les VTRs cancérigènes, une phase pilote a été organisée afin de s'assurer de la mise en pratique de la méthode de construction proposée. Des profils toxicologiques et des VTRs ont été construits sous formes de prestation pour le benzène, le cadmium, l'éthanol, le naphthalène et le chlorure de vinyle.

1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation

HPC Envirotec a été mandatée pour la réalisation d'un rapport de synthèse sur le chlorure de vinyle, selon la démarche de construction proposée dans la version provisoire datée d'août 2007 du document de référence élaboré par le groupe d'expert « VTR cancérigènes ».

Ce rapport synthétise l'ensemble de la démarche de recherche et construction de Valeurs Toxicologiques de Référence pour le chlorure de vinyle.

La construction des VTR du chlorure de vinyle, été confiée au Comité d'Experts Spécialisés (CES) « Evaluation des risques liés aux substances chimiques ». Ce dernier a mandaté le groupe de travail « Valeurs toxicologiques de référence » pour la réalisation des travaux d'expertise.

Les travaux d'expertise du groupe de travail « Valeurs toxicologiques de référence » ont été soumis régulièrement au CES. Le rapport produit par le groupe de travail tient compte des observations et éléments complémentaires transmis par les membres du CES. Ces travaux sont ainsi issus d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires. Mme Fatiha EL-GHISSASSI a été nommée rapporteur sur ce dossier.

L'expertise a été réalisée 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 Recueil de données toxicologiques

2.1 Identification de la substance

Tableau 1 : Identification du chlorure de vinyle

Numéro CAS, EINECS, etc...	CASRN 75-01-4 EINECS 200-831-0 Beilstein Handbook Reference 4-01-00-00700 BRN 1731576 CCRIS 621 HSDB 169 RCRA waste number U043 RTECS KU9625000 UN 1086 Standard Transportation Number 49 057 92 System Generated Number 000075014
Nom	Chlorure de vinyle
Synonymes	Chlorethene, Chlorethylene, Chloroethene, Chloroethylene, Cloruro di vinile (italien), Ethylene monochloride, Monochloroethene, Monochloroethylene, Monovinyl chloride MVC, Trovidur, VC, VCM, Vinile (cloruro di) (italien), Vinyl chloride, Vinyl chloride monomer, Vinylchlorid (allemand), Vinylchloride, Vinyl chlorine, Vinyle (chlorure de), Vinyl C monomer, Winyłu chlorek (polonais)
Formule brute	C2-H3-Cl
Formule développée	CH2-CHCl
Appartenance à une liste de substances classées pour leur potentiel cancérigène	Union Européenne : catégorie 1 CIRC-IARC : groupe 1 US EPA (IRIS) : groupe A Santé Canada : groupe I

2.2 Propriétés physicochimiques

Tableau 2 : Propriétés physicochimiques du chlorure de vinyle

	<i>Donnée</i>	<i>Unité</i>	<i>Référence</i>	<i>N° Ref.</i>
Forme physique	Gaz incolore	-	HSDB (2005)	[13]
Poids moléculaire	62,50	g.mol ⁻¹	HSDB (2005), IPCS (1999)	[6][13]
Point d'ébullition	- 13,3 - 13,37 - 13 - 14 (1013 hPa)	°C	HSDB (2005) Budavari, 1989 (ATSDR 2006) IPCS (1999) OCDE (2001)	[3][6] [13][1]
Point de fusion	- 153,7 - 153,8 - 154	°C	HSDB (2005) Budavari, 1989 (ATSDR 2006) IPCS (1999)	[6][13] [1]
Pression de vapeur	2980 (25°C) 2600 (25°C) 2530 (20°C) 3330 (20°C)	mm Hg mm Hg mm Hg hPa	HSDB (2005) Lewis, 1996 (ATSDR 2006) Budavari, 1989 (ATSDR 2006) OCDE (2001)	[3][13] [1]
Densité	0,9106 (20°C) 0,9195 (15°C) 0,964 (-10°C)	g.cm ⁻³	HSDB (2005) Lewis, 1996 (ATSDR 2006) OCDE (2001)	[3][13] [1]
Facteurs de conversion	1 ppmV = 2,59 mg.m ⁻³ (20°C et 101 kPa) 1 mg.m ⁻³ = 0,38 ppmV (20°C et 101 kPa)	20°C et 101 kPa	NIOSH 1986 (ATSDR 2006)	[1]
Solubilité dans l'eau	2700 8800 (25°C) 2763 (25°C) 1100 (20°C)	mg.L ⁻¹	Riddick, 1985 (HSDB 2005) Delassus, 1981 (HSDB 2005) EPA 1985 (ATSDR 2006) OCDE (2001)	[3][13] [1]
LogKow ¹	1,58 1,36	-	INRS FT184 (2007) NIOSH 1986 (ATSDR 2006)	[1]
Koc ²	57 (calculé) 97,7	L.Kg ⁻¹	HSDB (2005) Lyman, 1982 (ATSDR 2006)	[13][1]
BCF ³	Pas de bioconcentration		Callahan, 1979 (HSDB 2005)	[13]

¹ 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 l'eau et reflète indirectement les potentiels de bioaccumulation et de bioconcentration d'une substance via sa lipophilie.

² 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.

³ *Bioconcentration factor* : facteur de bioconcentration : c'est le rapport entre la concentration de la substance dans un organisme aquatique et sa concentration dans l'eau. Il exprime donc l'accumulation de la substance dans un organisme aquatique c'est-à-dire la capacité qu'a un organisme (en particulier aquatique) d'extraire et concentrer les substances de l'environnement qui l'entoure (eau).

	<i>Donnée</i>	<i>Unité</i>	<i>Référence</i>	<i>N° Ref.</i>
BAF ⁴	< 10 (poissons) 40 (algues vertes)	-	Freitag, 1985 (HSDB 2005) Rathbun, 1998 (HSDB 2005)	[13]
Produits de dégradation environnementale	Ethylène (dégradation anaérobie lente) Chlorure d'hydrogène et chlorure de formaldéhyde (dégradation abiotique rapide)	-	Hunkeler, 1999 (HSDB 2005) Callahan, 1979 (HSDB 2005)	[13]

2.3 Plausibilité d'exposition chez l'Homme

La source principale d'exposition au chlorure de vinyle dans l'environnement est la production du PVC (Polyvinyle Chloride) qui se manifeste principalement lors d'expositions professionnelles. Une autre source d'exposition très importante est la dégradation microbiologique par déhalogénéation anaérobie dans les sols et les eaux souterraines du tétrachloroéthylène (PCE), du trichloréthylène (TCE) et du cis- et trans-dichloroéthylène (DCE) (utilisés pour du dégraissage, des traitements de surface ou en pressing).

Les dégradations microbiologiques de ces composés produisent le métabolite chlorure de vinyle en sous-sol puis des émanations via les gaz du sol, vers l'air ambiant et les ressources en eau.

Tableau 3 : sources d'exposition du chlorure de vinyle

Données d'exposition de la population générale		Références
Utilisation du chlorure de vinyle	<ul style="list-style-type: none"> ▪ production du Polychlorure de Vinyle (95 à 98 % de la production mondiale de chlorure de vinyle), ▪ intermédiaire dans des synthèses organiques, ▪ réfrigérant (utilisation quasi inexistante aujourd'hui). Historiquement : <ul style="list-style-type: none"> ▪ propulseur d'aérosols, ▪ anesthésiant. 	INERIS - Données technico-économiques sur les substances chimiques dangereuses en France - Chlorure de vinyle (mars 2006)
Restrictions d'usages	Interdiction de l'usage du CVM (chlorure de vinyl monomère) comme agent propulseur d'aérosols	directive 76/769/CEE du Conseil du 27 juillet 1976
Production	<ul style="list-style-type: none"> ▪ production française : 1090 kt/an (1991), 1290 kt/an (2003), ▪ production UE : 5385 kt/an (1991), ▪ production USA : 6795 (1995), ▪ production mondiale : 20934 kt/an (1991), 27000 kt/an (1998) [5] 	INERIS - Données technico-économiques sur les substances chimiques dangereuses en France - Chlorure de vinyle (mars 2006)

⁴ *Bioaccumulation factor* : facteur de bioaccumulation : la bioaccumulation est la capacité qu'a un organisme (généralement aquatique) d'extraire et concentrer les substances, à la fois directement à partir de l'environnement qui l'entoure (bioconcentration) mais aussi directement à partir de la nourriture.

Données d'exposition de la population générale		Références
Sources / rejets dans l'environnement	<ul style="list-style-type: none"> ▪ absence de source naturelle, ▪ sources anthropiques (émissions industrielles) : <ul style="list-style-type: none"> • rejets atmosphériques Europe : 3000 t/an (1995) - 2000 t/an (2000) France : 507 t/an (2004) • eaux résiduaires Europe : 30 t/an (1995) - 5t/an (2000) France : absence de données ▪ dégradation anaérobie du PCE, TCE et des isomères du DCE^(*) dans les sols et eaux souterraines 	INCHEM -EHC n°215 (1999) [5] ATSDR (2006) [1] www.eurochlor.org/cocem Registre Français des Emissions Polluantes
Vecteurs potentiels de l'exposition humaine	<ul style="list-style-type: none"> ▪ air ambiant (majoritaire), ▪ eau, ▪ denrées alimentaires. 	INCHEM -EHC n°215 (1999) [5] ATSDR (2006) [1]
Populations concernées	<p>concernant l'inhalation d'air ambiant, principalement les populations résidant à proximité des installations fabriquant ou utilisant le CVM (chlorure de vinyl monomère)</p> <p>concernant les autres voies d'exposition, toute la population</p>	ATSDR (2006) [1]

(*) : PCE = Tétrachloroéthylène

TCE = Trichloroéthylène

Isomères du DCE : 1,2- Cis-Dichloroéthylène - 1,2-Trans - Dichloroéthylène - 1,1-Dichloroéthylène→éthylène

L'ensemble de ces éléments justifie le fait de déterminer une VTR pour les effets cancérigènes du chlorure de vinyle pour les deux voies d'exposition que sont l'inhalation et l'ingestion.

2.4 Toxicocinétique

Le chlorure de vinyle est absorbé rapidement et à un taux élevé par ingestion (démonstré chez l'animal) et par inhalation (démonstré chez l'Homme et chez l'animal). Les études conduites chez l'animal (principalement le rat) montrent que le chlorure de vinyle est rapidement métabolisé par action du Cytochrome P450, l'isoenzyme CYP2E1 étant responsable de l'essentiel de la métabolisation [14][15][16]. Les métabolites générés sont l'époxyde de chloroéthylène (CEO), métabolite le plus réactif qui se réarrange spontanément en chloroacétaldéhyde (CAA) (figure 1). Un phénomène de saturation du métabolisme du chlorure de vinyle par le CYP2E1 est observé chez le rat, le singe et l'Homme à des niveaux d'exposition équivalents à ceux qui conduisent aux angiosarcomes hépatiques chez le rat.

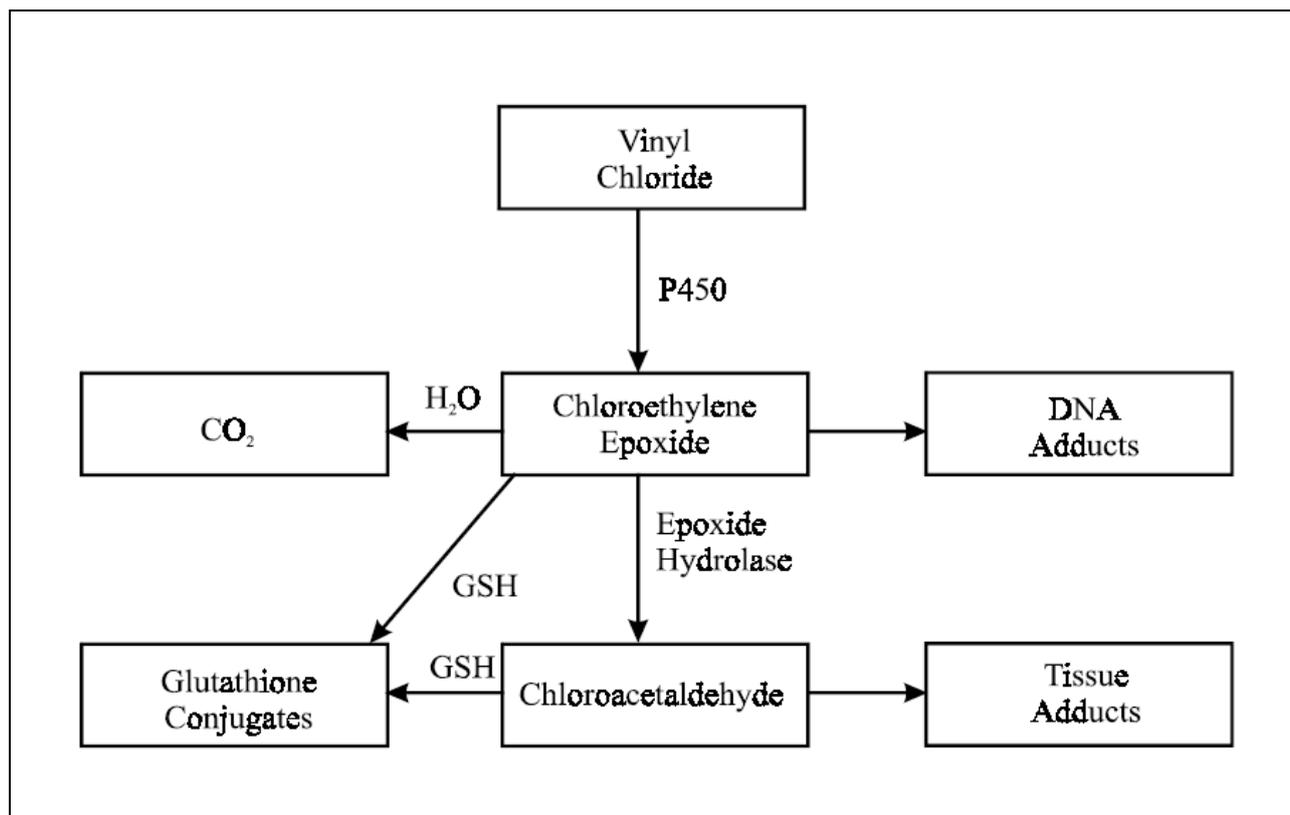


Figure 1 : Métabolisme du chlorure de vinyle d'après l'US EPA (2000)

Modèles toxicocinétiques physiologiques PBPK (Physiologically-based pharmacokinetic model) :

Différents modèles PBPK du chlorure de vinyle ont été développés chez l'animal et chez l'Homme.

Ce type de modèle présente des avantages. Il permet de répondre à des problèmes d'extrapolation (interdoses, inter-espèces, inter-individuel) et de prendre en compte les spécificités liées à des organes précis. Il permet également de simuler la relation entre la concentration plasmatique et le temps, ainsi que les concentrations dans l'organe cible.

Dans la littérature, différents modèles PBPK sont proposés pour le chlorure de vinyle :

- le document de l'US EPA [2] propose une revue des modèles existants (antérieurs à 2000) et présente de façon détaillée le modèle développé par cet organisme pour construire la VTR et les paramètres utilisés.
- le document de l'ATSDR [1] propose une revue et une critique des différents modèles (antérieur à 2006).
- Yoon *et al.* [35] dans un article récent proposent la prise en compte du métabolisme (CYP2E1) extra-hépatique dans un modèle PBPK, non pris en compte dans les modèles précédents.

2.5 Effets sanitaires

Seuls les articles ou rapports d'études permettant la compréhension du choix de l'effet critique et/ou de l'élaboration d'une VTR seront présentés dans ce chapitre.

2.5.1 Etude de toxicité répétée

Chez le rat, une exposition pendant 10 mois, 5 jours par semaine à des concentrations de chlorure de vinyle de 50, 500 et 2000 ppm entraîne une toxicité au niveau du foie à partir de 50 ppm incluant des dégénération hépatocellulaires, des compressions des cellules sinusoidales et des hypertrophie du réticulum endoplasmique [39][40].

Concernant la fonction respiratoire, différents types d'effets systémiques ont été recensés à partir d'études épidémiologiques, tels que l'augmentation de l'incidence de l'emphysème [41][42], la décroissance du transfert de l'oxygène et du dioxyde de carbone, des augmentations de fibroses pulmonaires [42]. A noter cependant que ces observations peuvent être liées à des co-expositions des professionnels au tabac ou à certaines poussières de résines.

L'examen histopathologique de souris exposées à des concentrations en chlorure de vinyle de 2 500 ppm, 5 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 5 à 6 mois révèle une prolifération cellulaire et une hypertrophie de l'épithélium bronchique, une augmentation du réticulum endoplasmique et des ribosomes libres dans les cellules de Clara, et la mobilisation des macrophages alvéolaires [43][44][45].

L'exposition chronique de rats à 5 000 ppm, 7 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 12 mois entraîne une augmentation de la prolifération cellulaire du septum inter alvéolaire des poumons et de l'incidence des hémorragies pulmonaires [46][47].

Chez l'homme, les principaux dommages hépatiques observés sont les suivants : hypertrophie et hyperplasie des hépatocytes, du septum et périnusoidal intralobulaire, dilatation sinusoidale et dégénération de l'aire focale hépatocellulaire [36][37][38]

2.5.2 Génotoxicité et cancérogénèse

2.5.2.1 Etudes de génotoxicité

De nombreuses études de génotoxicité ont été conduites chez l'Homme qui incluent la recherche d'aberrations chromosomiques sur des cultures de lymphocytes de professionnels exposés. Les résultats de ces études mettent en avant de nombreuses aberrations chromosomiques et micronoyaux, ainsi qu'une augmentation d'échanges de chromatides sœurs observés chez des professionnels exposés comparativement à des contrôles non exposés. A noter que les résultats concernant la réversibilité des altérations chromosomiques sont contradictoires selon les études.

Les études *in vitro* démontrent le caractère mutagène du chlorure de vinyle, surtout après activation métabolique :

- Le composé s'est notamment révélé mutagène dans le test d'Ames sur les souches TA100, TA1530 et TA1535 de *Salmonella typhimurium*, à l'exclusion des souches TA98, TA1537 et TA1538, ce qui dénote des mutations par substitution de paires de bases (transversion et

transition) plutôt que des mutations par décalage du cadre de lecture (insertion, délétion) [115][116][117][118][119][120][121][122][123][124][125][126][127][128][129][130].

- Un phénomène de potentialisation de la génotoxicité est observé avec activation métabolique par du S9 mix sur les souches de *Salmonella typhimurium*. Par exemple, le taux de mutations réverses observé dans l'étude de Bartsch *et al.* [129] est 2 à 4 fois plus important avec une activation métabolique. D'autres types de tests démontrent l'absence d'effets mutagènes sans activation métabolique [133].
- Les tests réalisés sur des *Cellules d'ovaire d'hamster chinois* (CHO) démontrent un caractère mutagène par substitution de paires de bases ou par alkylation [131][132][133].

Par ailleurs, des études de génotoxicité du chloroacétaldéhyde (CAA) ont montré son caractère mutagène sur des levures et des CHO. De même, ce métabolite inhibe la synthèse de l'ADN de cellules aviaires et est mutagène dans des systèmes utilisant un vecteur navette (shuttle vector) introduit dans des cellules humaines (fibroblaste) et des cellules rénales de singe COS (*Cercopithecus aethiops*) [139]. L'oxyde de chloroéthylène est aussi mutagène dans de tels systèmes (pour les références voir tableau 25 dans la monographie de l'IARC, 2008).

Les études *in vivo* chez l'animal montrent que les métabolites du chlorure de vinyle (CEO et CAA) entraînent la formation de 4 éthéno-adduits. A noter que lors d'études *in vivo* chez des rats n'ayant pas atteint la maturité sexuelle, 6 fois plus d'adduits sont observés. Ces résultats concordent avec les résultats obtenus lors d'autres types d'études mettant en avant la sensibilité en lien avec l'âge des animaux (Morinello *et al.*, 2002, Maltoni et Cotti, 1988, cité dans la monographie de l'IARC, 2008).

2.5.2.2 Evaluation de la génotoxicité faite par les différentes instances

Tableau 4 : Evaluation des différentes instances

Org.	Document	Date	Evaluation de la génotoxicité du chlorure de vinyle	Ref.
IARC	Monographie Genotoxicité	2008	De nombreuses études sur la toxicocinétiques, le métabolisme, la génotoxicité et la biologie moléculaire fournissent suffisamment de preuves montrant que la cancérogénicité du chlorure de vinyle implique un mécanisme d'action génotoxique <i>via</i> ses métabolites réactifs	IARC
ATSDR	Toxicological profile	2006	Les études conduites <i>in vivo</i> et <i>in vitro</i> mettent en avant les caractères mutagènes et clastogène du chlorure de vinyle. Les études disponibles mettent en évidence un lien entre une exposition au chlorure de vinyle et des aberrations chromosomiques chez l'homme.	[1]
OCDE	SIDS Initial Assessment Report	2001	Bien que des résultats positifs aux tests de mutagénicité soient observés sans activation métabolique du chlorure de vinyle, cette dernière accroît en plus le potentiel mutagène de cette substance. Par ailleurs, des aberrations chromosomiques sont observées dans les lymphocytes périphériques de professionnels exposés.	[3]
US EPA IRIS	Toxicological review	2000	Les résultats des tests <i>in vitro</i> montrent que le chlorure de vinyle est mutagène avec activation métabolique mais pas sans (décroissance ou absence de caractère mutagène sans activation métabolique). Les résultats des tests <i>in vivo</i> fournissent également des preuves de génotoxicité du chlorure de vinyle.	[2]
INCHEM	Environmental Health Criteria 215	1999	Un certain nombre de systèmes d'épreuves <i>in vitro</i> ont permis de mettre en évidence les effets mutagènes et génotoxiques du chlorure de vinyle, surtout après activation métabolique	[5]
ECETOC	Technical report n°31 : mutagenicity and carcinogenicity of VC	1988	Les études disponibles mettent en évidence un lien entre une exposition au chlorure de vinyle et des aberrations chromosomiques chez l'homme. Les résultats des études disponibles montrent que le chlorure de vinyle est mutagène et génotoxique uniquement avec activation métabolique .	[4]

2.5.2.3 Conclusion sur la génotoxicité

Le chlorure de vinyle est mutagène et génotoxique, il forme des adduits avec l'ADN, et la relation dose-effet qui lui est associée est sans seuil de dose.

2.5.2.4 Etudes de cancérogénèseClassement

Tableau 5 : Classements proposés par différents organismes

Produit	ORGANISME		
	Union Européenne	IARC	US EPA
Chlorure de vinyle	Catégorie 1	Groupe 1	Classe A

Union Européenne :

Catégorie 1 : « substances que l'on sait cancérogènes pour l'homme »

IARC :

Groupe 1 : « l'agent (ou le mélange) est cancérogène pour l'homme »

Remarque : une mise à jour de la monographie est en cours de publication par l'IARC (vol 100 F)

US EPA :

Classe A : « substance cancérogène pour l'homme »

Les tumeurs observées en lien avec une exposition au chlorure de vinyle listées par le CIRC [49] sont les suivantes :

Tableau 6 : Tumeurs observées (CIRC)

Voie d'exposition	Etudes chez l'animal		Etudes chez l'homme
	Inhalation	Ingestion	Inhalation (professionnels exposés)
Tumeurs observées	Angiosarcomes Tumeurs mammaires (souris, rat, hamster) Tumeurs des poumons (souris) Carcinomes hépatocellulaires (rats)	Angiosarcomes hépatiques et carcinomes hépatocellulaires (rats)	Existence de preuves suffisantes concernant les angiosarcomes hépatiques et les carcinomes hépatocellulaires Des preuves existent concernant l'augmentation du risque de cancer des poumons et des néoplasmes malins des tissus conjonctifs et des tissus mous

Etudes chez l'animal

Le principal organe concerné par les effets cancérogènes chez l'animal est le foie. Lors d'exposition chronique à du chlorure de vinyle, des angiosarcomes hépatiques sont notamment observés chez le rat, la souris et le hamster [66][67][68][69][70][71][40]. L'incidence des

angiosarcomes est équivalente chez le rat et la souris alors que le hamster semble être une espèce moins sensible. Contrairement au rat, une incidence élevée de tumeurs pulmonaires est observée chez certaines souches de souris [66][67][68][71][40].

D'autres types de tumeurs sont également observés chez les animaux de laboratoire : des néphroblastomes, des neuroblastomes, des tumeurs des glandes mammaires [66][67][68][69], des tumeurs de la glande de Zymbal (glandes salivaires) [66] et des papillomes du préestomac.

Les études de toxicité chronique par ingestion conduites chez les rongeurs montrent une augmentation de l'incidence des angiosarcomes hépatiques, des nodules hépatiques néoplasiques et des carcinomes hépatocellulaires.

Les études de toxicité chronique par inhalation mettent en évidence des relations dose-réponse entre une exposition au chlorure de vinyle et la formation de tumeurs hépatiques, pulmonaires et des glandes mammaires.

L'ingestion et l'inhalation de chlorure de vinyle entraînent le développement de cancers chez les animaux de laboratoire.

Etudes chez l'Homme

La majorité des études humaines d'exposition au chlorure de vinyle sont des études effectuées à partir de données professionnelles provenant de l'industrie du PVC. Bien que ces études ne permettent pas toujours d'identifier des relations doses-réponses en raison, pour certaines, de l'approximation des conditions d'exposition, elles apportent des informations indispensables à l'élaboration de VTR, notamment pour confirmer l'existence de pathologies directement liées à l'exposition au chlorure de vinyle.

La plupart des études mettent en évidence les risques de cancer du foie (notamment les angiosarcomes hépatiques) et de cirrhose du foie [50][51][52][53][54][55][56][57][58][59][60][61][62].

Certaines études épidémiologiques mettent en avant une association entre une exposition au chlorure de vinyle et l'augmentation du taux de mortalité par tumeurs cérébrales [54][56][60][62] et cancers du poumon [63][54][56][58][62]. Cependant le lien entre l'incidence des cancers du poumon et l'exposition au chlorure de vinyle n'est pas aussi clair, notamment parce que la fréquence de ce type de cancers est plus élevée dans la population générale (par rapport aux angiosarcomes hépatiques). Parmi les autres pathologies développées, sont citées les maladies cardio-vasculaires [64][56][61], les tumeurs des systèmes lymphatique et hématopoïétique [54][56][62] et les cancers de la peau (mélanomes) [63][62].

Concernant l'atteinte du foie, la consommation d'alcool induit un effet synergique alors que les infections hépatiques virales (hépatite B) induisent un effet additif [65].

Bien qu'aucune étude ne soit disponible pour la voie orale permettant de démontrer le caractère cancérigène du chlorure de vinyle chez l'Homme, les études par inhalation et par ingestion disponibles chez l'animal et les preuves de la bonne absorption du chlorure de vinyle par ingestion chez l'animal confortent la conclusion que le chlorure de vinyle est

également cancérigène par ingestion pour l'Homme.

2.5.2.5 Mécanisme d'action cancérigène

Le chlorure de vinyle est essentiellement époxydé par le CYP2E1 [14][15][16] [172] [173].

Les métabolites générés sont l'époxyde de chloroéthylène (CEO), époxyde le plus réactif et le chloroacétaldéhyde (CAA).

Différentes études ont permis de mettre en évidence l'interaction des métabolites du chlorure de vinyle avec l'ADN, conduisant à la **formation d'éthéno-adduits** au sein des cellules hépatiques [136][76]. Le 7-(2-oxoethyl) guanine, l'adduit majeur, les 4 éthéno-adduits (adduits exocycliques tels que le 1-*N*⁶-éthénoadenosine, le 3-*N*⁶-éthénocytosine et le N²-3-éthénoguanosine) ont été identifiés *in vitro* et *in vivo* dans différents tissus et types cellulaires chez le rat (foie, poumons, reins et lymphocytes) mais pas dans le cerveau. Un éthéno-adduit, l'hydroxy-éthanoguanosine (OH-éthéno-G) a été identifié *in vitro*. Il faut préciser que des adduits exocycliques peuvent se former de manière endogène par l'intermédiaire de produits de la peroxydation lipidique *in vitro* et *in vivo* chez l'Homme non exposé et chez les rongeurs [174] [175][176] mais la quantité formée après exposition au chlorure de vinyle est nettement plus élevée. Les produits de réaction de ces métabolites avec les acides nucléiques sont les mêmes. L'interaction avec l'ADN est cependant plus rapide pour le CEO que pour le CAA [136].

Le **potentiel mutagène de ces adduits à l'ADN** a été établi *in vitro*. En effet, ces éthéno-adduits induiraient en effet des substitutions de paires de bases selon les modèles utilisés (l'adduit formé, les cellules hôtes, l'ADN polymérase, ...) [76] (IARC, volume 97, 2008 "tableau N°25 de cette monographie").

Les données chez l'animal montrent que :

- le mécanisme conduisant aux tumeurs hépatocellulaires observées chez les rats ferait intervenir le gène *ras* [148],
- le mécanisme conduisant aux angiosarcomes hépatiques observées chez les rats ferait intervenir le gène *p53* [19] [Barbin *et al.*, 1997].

Les mutations induites chez des rats Sprague-Dawley par du chlorure de vinyle sont des substitutions de paires de bases dans le gène *ras* pour les carcinomes hépatiques, dans le gène *p53* dans les angiosarcomes.

Les **mutations géniques observées dans les tumeurs** hépatiques chez l'Homme et associées à une exposition au chlorure de vinyle (angiosarcomes hépatiques et carcinomes hépatocellulaires) sont les suivantes :

- Des mutations (A->T transversion) ont été observées sur le gène *H-ras* d'hépatocarcinomes de rats exposés au chlorure de vinyle. La détection d'une protéine

mutée Asp13p21^{ras} résultant d'une mutation du gène *Ki-ras-2*⁵ chez des patients ainsi qu'une relation dose-réponse entre l'exposition au chlorure de vinyle et la protéine mutée dans le sérum des travailleurs exposés ont été mises en évidence [142][143][144][76][145],

- La mutation du gène *p53* (tumor suppressor gene) [147][148][149][145][76]. Des mutations (souvent A->T transversion) ont été observées dans des angiosarcomes hépatiques de travailleurs (et de rats) exposés au chlorure de vinyle. Les résultats de l'étude de Smith *et al.* [150] montrent une relation dose-réponse entre une exposition au chlorure de vinyle et l'augmentation de la protéine *p53* mutée chez des travailleurs français.

Ces études laissent supposer que ces mutations sont des événements précoces dans le développement de l'angiosarcome du foie.

L'ensemble de ces observations suggère que les éthéno-adduits formés seraient à l'origine de mutations entraînant des lésions conduisant aux tumeurs observées [76].

Les données actuellement disponibles chez l'animal confortent le mécanisme d'action concernant la cancérogénicité du chlorure de vinyle qui serait transposable à l'Homme.

Le mode d'action du chlorure de vinyle conduisant à la formation de tumeurs hépatiques peut être récapitulé selon les étapes suivantes :

1. activation métabolique du chlorure de vinyle avec production de métabolites type (CEO et CAA),
2. formation d'adduits à l'ADN,
3. modifications des bases de l'ADN induites par ces adduits entraînant des mutations géniques à l'origine des tumeurs hépatiques chez l'homme et chez l'animal.

L'ensemble de ces éléments mettent en évidence le caractère mutagène du chlorure de vinyle par action du métabolite le plus réactif (CEO) sur l'ADN et permettent de considérer l'absence de seuil pour la construction de la VTR pour les effets cancérogènes.

Cependant, les mécanismes pouvant expliquer la spécificité des organes cibles du chlorure de vinyle ne sont pas encore bien compris (angiosarcome originaire des cellules sinusoidales endothéliales).

⁵ les membres de la famille des gènes *ras* sont responsables du contrôle de la prolifération et de la différenciation cellulaire [146]. Les adduits à l'ADN formés par les métabolites du chlorure de vinyle peuvent produire des points de mutation sur ces gènes.

3 Recueil des VTR existantes et démarche de construction associée

3.1 US EPA (2000)

L'US EPA propose de retenir l'ensemble des tumeurs hépatiques et de ne pas prendre en compte les autres tumeurs observées chez l'animal en invoquant les raisons suivantes :

- les études épidémiologiques ne fournissent pas de preuves suffisantes démontrant un lien entre l'exposition au chlorure de vinyle et les autres types de tumeurs,
- le foie est l'organe cible le plus sensible selon l'US EPA. Ainsi, la prise en compte de cet effet critique permet d'être protecteur par rapport aux autres organes ou tissus où des tumeurs ont été observées.

Sass et al. [156] parlent, contrairement à l'US EPA (2000) d'un consensus scientifique concernant la relation entre une exposition au chlorure de vinyle et le développement de tumeurs (autres que des tumeurs hépatiques) telles que les tumeurs cérébrales et du poumon.

Ces auteurs indiquent en outre que l'US EPA avait initialement proposé l'ajout d'un facteur de sécurité de 3 afin de prendre en compte l'existence probable d'un lien entre l'exposition au chlorure de vinyle et les tumeurs autres que les tumeurs hépatiques.

3.1.1 Etudes épidémiologiques

Les résultats issus de trois études épidémiologiques ont été utilisés par l'US EPA pour développer une relation dose-réponse par inhalation [157][158][159]. Cependant, en raison de la mauvaise caractérisation de l'exposition dans ces études et des niveaux d'exposition élevés (exposition professionnelle), l'US EPA se fonde sur des études chez l'animal pour construire ses VTR par inhalation et par ingestion.

3.1.2 Etudes chez l'animal

Ingestion :

La VTR cancérogène par ingestion proposée par l'US EPA est construite à partir des résultats obtenus dans l'étude de Feron *et al.* [70]. L'étude similaire conduite par Til *et al.* [154][160] à des doses plus faibles ne permet pas d'établir une relation dose-réponse. Dans ces deux études, le chlorure de vinyle a été administré sous forme de poudre de PVC contenant du chlorure de vinyle monomère incorporée à la ration alimentaire. Dans les autres études disponibles où les animaux ont été exposés à du chlorure de vinyle par voie orale, le véhicule (huile végétale) utilisé pour le gavage des animaux aurait un impact sur la toxicité du chlorure de vinyle : un phénomène de potentialisation des effets cancérogènes génotoxiques sur le foie par l'huile végétale est rapporté par certains auteurs [161][162].

La VTR est basée sur l'incidence combinée des angiosarcomes hépatiques, des carcinomes hépatocellulaires et des nodules néoplasiques observés chez les rats femelles (Wistar).

Inhalation :

L'US EPA met en avant la qualité des études conduites par Maltoni *et al.* [66] au cours desquelles des souris et des rats, mâles et femelles, ont été exposés à une large gamme de doses pendant différentes durées d'exposition entre 30 jours et 1 année. Selon ces auteurs, les autres études disponibles ne permettent pas de caractériser aussi bien la relation dose-réponse.

La VTR est calculée à partir de la relation entre l'incidence des angiosarcomes hépatiques, des carcinomes hépatocellulaires ou des nodules néoplasiques observés chez les rats femelles (Sprague-Dawley) et les doses administrées.

Modélisation :

L'US EPA utilise deux démarches pour déterminer le Slope Factor, soit à l'aide un modèle multiétape linéarisé, soit en déterminant la dose associée avec un excès de risque de cancer de 10% (LED₁₀) puis en calculant la pente de la droite entre ce point of departure (ou POD) et l'origine [163]. Ces deux approches fournissent des excès de risque unitaire très similaires.

Facteur de conversion animal-Homme :

La dose externe d'exposition chez l'animal est convertie en une dose interne à l'aide d'un modèle PBPK développé par l'US EPA (le modèle utilisé et les paramètres d'entrée sont décrits dans le document de l'US EPA, ainsi que dans l'annexe 11). Le facteur de conversion à appliquer est alors déterminé en considérant une dose d'exposition externe chez l'Homme pendant la vie entière et requise pour produire une quantité équivalente de métabolites au niveau du foie.

Prise en compte de la susceptibilité particulière lors d'une exposition dès le plus jeune âge :

Différentes études disponibles fournissent des preuves concernant l'accroissement de la sensibilité lors d'une exposition aux substances cancérigènes et mutagènes.

En conséquence, l'US EPA a proposé pour le chlorure de vinyle, l'ajout d'un facteur de correction supplémentaire de 2 afin de prendre en compte cette sensibilité, qui conduit à la détermination des deux VTR suivantes :

- une VTR (vie entière) de $0,0088 \text{ [mg/m}^3\text{]}^{-1}$ (pour un taux de respiration de $20 \text{ m}^3\text{/j}$)
- une VTR (vie adulte) de $0,0044 \text{ [mg/m}^3\text{]}^{-1}$ (pour un taux de respiration de $20 \text{ m}^3\text{/j}$).

3.2 OEHHA (2002)

3.2.1 Etudes épidémiologiques

Selon l'OEHHA, aucune étude épidémiologique ne dispose d'informations quantifiées suffisamment précises sur le niveau d'exposition des professionnels permettant d'élaborer une relation dose-réponse. Cependant, l'analyse des données historiques disponibles permet à certains auteurs de proposer des gammes de niveaux d'expositions associées à des périodes d'activité professionnelle.

Cette instance détermine des « Slope Factor » à partir des études de cohortes disponibles en effectuant des hypothèses sur le niveau d'exposition des professionnels par inhalation. Les « Slope Factor » obtenus sont les suivants :

- $2,5 \cdot 10^{-5} \text{ ppb}^{-1} [0,96 \cdot 10^{-5} (\mu\text{g/m}^3)^{-1}]$ pour les cancers du foie,
- $4,5 \cdot 10^{-5} \text{ ppb}^{-1} [1,7 \cdot 10^{-5} (\mu\text{g/m}^3)^{-1}]$ pour les cancers du foie, des poumons et du cerveau.

La démarche suivie pour le calcul de ces valeurs n'est pas détaillée dans le document de l'OEHHA.

3.2.2 Etudes chez l'animal

L'OEHHA propose une VTR par inhalation pour le chlorure de vinyle en se fondant sur les résultats de trois études différentes conduites chez des animaux à partir desquels cette instance propose des excès de risque unitaire :

- la détermination d'excès de risque unitaire pour les angiosarcomes hépatiques et les tumeurs de la glande mammaire à partir des études conduites chez le rat par Maltoni *et al.* : BT1, 2, 9 et 15 [66],
- la détermination d'excès de risque unitaire pour les angiosarcomes hépatiques et les tumeurs pulmonaires à partir de l'étude chez le rat conduite par Bi *et al.* [40],
- la détermination d'excès de risque unitaire pour les angiosarcomes hépatiques, les carcinomes hépatocellulaires, les tumeurs de la glande mammaire et les tumeurs

pulmonaires à partir des études chez le rat et la souris conduites par Drew *et al.* [73],

Remarque : ces études bien conduites présentent la particularité de faire varier la période et la durée d'exposition, mais pas la dose d'exposition pour les deux espèces étudiées (rats et souris). L'OEHHA utilise cependant les résultats de ces études en convertissant les durées d'exposition en doses d'exposition journalières, ce qui leur permet d'obtenir une relation dose-réponse.

Les facteurs de conversion utilisés par cette instance afin de déterminer un excès de risque unitaire pour l'Homme ne sont pas explicités. A partir des données disponibles, les facteurs utilisés par cette instance peuvent être estimés à 2,6 pour le passage du rat à l'Homme et à 2,9 pour le passage de la souris à l'Homme ($q^*_{\text{homme}} = 2,6$ ou $2,9 \times q^*_{\text{animal}}$).

L'OEHHA se limite aux résultats obtenus chez l'animal pour des niveaux d'exposition inférieurs à 500 ppm afin de ne pas prendre en compte les effets associés à la molécule parent (phénomène de saturation du métabolisme) incluant la mortalité des animaux.

Cette instance utilise un modèle multi-étape linéarisé (LMS) pour conduire l'extrapolation des hautes doses vers les basses doses et proposer un excès de risque unitaire pour chaque étude sélectionnée.

Les résultats obtenus à partir des études chez l'animal fournissent une gamme d'excès de risque unitaire compris entre $3,7 \cdot 10^{-5}$ ppbV¹ [$1,4 \cdot 10^{-5}$ ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)⁻¹] (tumeurs de la glande mammaire chez le rat femelle) et $20 \cdot 10^{-5}$ ppb⁻¹ [$7,8 \cdot 10^{-5}$ ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)⁻¹] (tumeurs pulmonaires chez la souris femelle), ce qui conduit cette instance à retenir la valeur haute de cet intervalle soit $2 \cdot 10^{-4}$ ppb⁻¹ ou $7,8 \cdot 10^{-5}$ ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)⁻¹.

3.3 Position exprimée par l'IPCS (OMS) dans le document Environmental Health Criteria n°215 (1999)

Ce document ne propose pas de VTR mais une sélection des études jugées les plus pertinentes pour conduire une évaluation quantifiée des risques sanitaires en lien avec une exposition au chlorure de vinyle.

3.3.1 Etudes épidémiologiques

Dans la majorité des études épidémiologiques, aucune analyse de la relation dose-réponse n'est disponible. Les études conduites aux USA examinent uniquement la durée d'exposition et pas la relation dose-réponse. Concernant les études conduites en Europe, lorsqu'aucune mesure n'est disponible, l'exposition est estimée en prenant en compte les informations relatives à l'activité professionnelle exercée. Cependant, ces estimations peuvent conduire à des erreurs lors de la construction de la relation dose-réponse.

Les résultats de l'étude de Simonato *et al.* [157] mettent en avant le lien entre le niveau d'exposition au chlorure de vinyle et les décès liés à un angiosarcome hépatique ou un hépatocarcinome chez les professionnels sont mis en avant dans ce document. Le tableau suivant présente les Risques Relatifs de mort par cancer du foie en lien avec le niveau d'exposition cumulé :

Tableau 7 : Risques Relatifs de mort par cancer du foie en lien avec le niveau d'exposition cumulé (ppm - année)

	Risque relatif	Intervalle de confiance à 95 %
< 500	1,0	
500-1999	1,2	0,1-11,4
2000-5999	4,6	1,0-21,0
6000-9999	12,2	2,5-59,6
≥ 10 000	17,1	3,1-93,6

3.3.2 Etudes chez l'animal

3.3.2.1 Ingestion

Des relations dose-réponse sont observées pour les lésions hépatiques suivantes : nodules néoplasiques, carcinomes hépatocellulaires et angiosarcomes (les nodules néoplasiques, bien que non malins, doivent être pris en compte car ils possèdent la capacité de devenir malins). Cette instance recommande donc la prise en compte de l'ensemble des tumeurs hépatiques afin de construire la relation dose-réponse.

La prise en compte des angiosarcomes autres qu'hépatiques n'est pas nécessaire selon l'OMS car les autres angiosarcomes ayant un taux d'incidence significatif par rapport aux animaux non exposés sont pulmonaires et observés conjointement aux tumeurs hépatiques.

L'utilisation des résultats observés chez les rats femelles dans l'étude de Feron *et al.* [70] est recommandée, l'incidence des tumeurs hépatiques observées chez les femelles étant plus élevées que chez les mâles.

3.3.2.2 Inhalation

Les données préconisées pour conduire une évaluation quantitative des risques sont les résultats issus des études de Maltoni *et al.* : BT1, 2, 9 et 15 [66].

Les néphroblastomes et neuroblastomes sont observés à des doses plus élevées que les doses pour lesquelles des tumeurs hépatiques sont observées. Leur prise en compte dans la quantification des risques n'est pas nécessaire.

Concernant la prise en compte des tumeurs mammaires, l'absence de relations dose-réponse à partir des études actuellement disponibles ne permet pas de les inclure dans une quantification des risques cancérigènes.

Ce document n'aborde pas la prise en compte ou non des tumeurs pulmonaires dans la quantification de l'exposition par inhalation au chlorure de vinyle.

3.4 Démarche de construction d'une valeur de référence par l'OMS présentée dans ses « air quality guidelines » de 2000

Pour évaluer les risques sanitaires d'une exposition au chlorure de vinyle par inhalation chez l'Homme, l'OMS utilise les données issues de deux études épidémiologiques pour déterminer une valeur guide :

- étude de cohorte de Nicholson *et al.* [164] qui s'intéresse à une cohorte de 491 professionnels d'une usine de production de PVC. La détermination de l'excès de risque unitaire se fonde sur le Risque Relatif ($RR = \text{nombre de cas observés} / \text{nombre de cas attendus}$) pour l'ensemble des cancers ($RR=1,42$) et pour les cancers du foie ($RR=23,8$), et sur le niveau d'exposition ($\mu\text{g}/\text{m}^3 - \text{année}$). A partir de ces données, une exposition à une concentration de $1,7 \mu\text{g}/\text{m}^3$ est associée à un excès de risque 10^{-6} .
- professionnels exposés : l'« Epidemiological study of vinyl chloride workers » [165] s'intéresse à 10 173 professionnels ayant travaillé pendant une année ou plus dans une des 37 usines de production de PVC ou VC. Le risque « vie entière » d'angiosarcomes hépatiques est estimé à $0,75 \cdot 10^{-5}$ par mg/m^3 (nombre de cas/nombre de personnes exposées/niveau d'exposition) pour une exposition moyenne pendant 9 ans, soit un risque vie entière d'angiosarcomes hépatiques de $4,7 \cdot 10^{-4} (\text{mg}/\text{m}^3)^{-1}$ (soit une concentration de $2,1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ associée à un excès d'angiosarcomes de 10^{-6}). En considérant que le nombre de cancers sur d'autres organes associés à une exposition au chlorure de vinyle est équivalent au nombre d'angiosarcomes, une exposition continue pendant la vie entière à $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de chlorure de vinyle est associée à un excès de risque de cancers de 10^{-6} .

3.5 Conclusion concernant les constructions des VTR existantes

Hormis l'OMS dans ses « air quality guidelines » et « Health Criteria n°215 » [5][9], les différentes instances utilisent les données d'études conduites chez l'animal pour construire leur VTR, l'établissement d'une relation dose-réponse à partir des données épidémiologiques n'étant pas jugée satisfaisant en raison des niveaux d'exposition élevés et de la difficulté pour quantifier suffisamment finement l'exposition des populations de travailleurs.

Les études de Feron *et al.* [70] et Maltoni *et al.* [66] ont respectivement été sélectionnées par ces instances pour construire les VTR par ingestion et par inhalation. Le choix de l'étude conduite par Maltoni *et al.* (1981) est justifiée par la large gamme de doses testées.

Seule l'US EPA utilise un modèle PBPK pour déterminer un facteur de conversion de l'animal à l'Homme en prenant en compte la dose interne d'exposition. Le modèle utilisé pour l'extrapolation aux faibles doses est un modèle linéaire.

Les tableaux en pages suivantes récapitulent les VTRs pour les effets cancérogènes proposés par différentes instances :

Tableau 8 : VTR existantes

Organisme (année)	VTR	Effet pris en compte dans la construction de la VTR	Voie d'exposition pour laquelle la VTR s'applique	Durée d'exposition pour laquelle la VTR s'applique	Etude toxicologique utilisée
EPA (IRIS) 2000	Vie entière - Oral Slope Factor 1,4 [mg/kg/j] ⁻¹	Tumeurs hépatiques	Ingestion	Chronique	Feron <i>et al.</i> (1981)
	Vie adulte - Oral Slope Factor 0,72 [mg/kg/j] ⁻¹				
	Vie entière - Drinking Water Unit Risk 0,042 [mg/l] ⁻¹				
	Vie adulte - Drinking Water Unit Risk 0,021 [mg/l] ⁻¹				
	Vie entière 0,0088 [mg/m ³] ⁻¹	Tumeurs hépatocellulaires (angiosarcomes, hépatocarcinomes, hémangiomes, nodules néoplasiques)	Inhalation	Chronique	Maltoni <i>et al.</i> (1981, 1984)
	Vie adulte 0,0044 [mg/m ³] ⁻¹				

Organisme (année)	VTR	Effet pris en compte dans la construction de la VTR	Voie d'exposition pour laquelle la VTR s'applique	Durée d'exposition pour laquelle la VTR s'applique	Etude toxicologique utilisée
RIVM 2001	0,17 [mg/kg/j] ⁻¹	Tumeurs hépatiques	Ingestion	Chronique	Feron <i>et al.</i> (1981) Til <i>et al.</i> (1991)
	0,028 [mg/m ³] ⁻¹	Tumeurs hépatocellulaires (angiosarcomes, hépatocarcinomes, hémangiomes, nodules néoplasiques)	Inhalation	Chronique	Maltoni <i>et al.</i> (1981, 1984)
OEHHA 2002	0,078 [mg/m ³] ⁻¹	Cancer du foie	Inhalation	Chronique	Waxweiler <i>et al.</i> (1976)
		Tumeurs hépatocellulaires (angiosarcomes, hépatocarcinomes, hémangiomes, nodules néoplasiques)	Inhalation	Chronique	Maltoni <i>et al.</i> (1981, 1984)
		Tumeurs hépatocellulaires et pulmonaires (angiosarcomes)	Inhalation	Chronique	Bi <i>et al.</i> (1985)
		Tumeurs hépatocellulaires (angiosarcomes), mammaires et pulmonaires	Inhalation	Chronique	Drew <i>et al.</i> (1983)
UBA 2001	1,4 [mg/kg/j] ⁻¹	Tumeurs hépatiques	Ingestion	Chronique	Feron <i>et al.</i> (1981)
	0,0088 [mg/m ³] ⁻¹	Tumeurs hépatocellulaires (angiosarcomes, hépatocarcinomes, hémangiomes, nodules néoplasiques)	Inhalation	Chronique	Maltoni <i>et al.</i> (1981, 1984)
OMS 2003	0,03 [mg/l] ⁻¹	Tumeurs hépatiques	Ingestion	Chronique	Feron <i>et al.</i> (1981)
OMS 2000	0,001 [mg/m ³] ⁻¹	Angiosarcomes hépatiques et autres tumeurs	Inhalation	Chronique	Epidemiological study of vinyl chloride workers (1976)

4 Construction des VTR

4.1 VTR par ingestion

4.1.1 Choix de l'effet critique : Nature des tumeurs à prendre en compte

Dans le cadre de la construction de leur VTR, l'US EPA et l'UBA se fondent uniquement sur l'incidence de tumeurs hépatiques. Ils considèrent que le foie est l'organe cible le plus sensible et que les études épidémiologiques ne fournissent pas de preuves suffisantes pour établir un lien entre une exposition au chlorure de vinyle et d'autres types de cancers.

Cette position est contestée par certains auteurs [156]. Le CIRC [49] indique qu'il existe, en lien avec une exposition au chlorure de vinyle chez l'Homme :

- des preuves suffisantes concernant les angiosarcomes hépatiques et les carcinomes hépatocellulaires,
- des preuves concernant l'augmentation du risque de cancer des poumons et des néoplasmes malins des tissus conjonctifs et des tissus mous.

Par ailleurs, la lecture des études de toxicité chronique et/ou de cancérogenèse chez le rat ou la souris permet d'établir des relations dose-réponse pour les tumeurs hépatiques, les tumeurs pulmonaires et/ou les tumeurs mammaires.

Remarque : les études de Lee [67] montrent, chez la souris, une incidence des tumeurs pulmonaires supérieure à celle des tumeurs hépatiques.

A noter enfin que l'OEHA propose une approche alternative en déterminant à partir de différentes études, et pour différents endpoint, des « unit risk ». La valeur la plus majorante retenue est déterminée à partir des résultats de l'étude de Drew *et al.* [73] en prenant en compte l'incidence des tumeurs pulmonaires chez la souris.

Concernant le mécanisme d'action du chlorure de vinyle conduisant à la formation de tumeurs, si des éléments existent pour expliquer la formation des tumeurs hépatiques, les études actuellement disponibles ne permettent pas de définir le mécanisme d'action conduisant à la formation des tumeurs pulmonaires.

Au regard de l'ensemble de ces éléments chez l'animal, les tumeurs hépatiques ont été choisi comme effet critique.

4.1.2 Choix de l'étude clé

La démarche a consisté à déterminer un POD (Point of Departure) pour différents « endpoints » en se basant sur les résultats issus des études jugées les plus pertinentes et ayant permis de mettre en évidence une relation dose réponse pour au moins un type de tumeurs : hépatiques, pulmonaires et/ou des glandes mammaires.

Plusieurs études sont disponibles (cf. annexes) :

➤ Feron et al., 1981 et Til et al., 1991

L'étude de Feron et al. [70] conduite chez des rats (Wistar) a consisté en l'administration de chlorure de vinyle par voie orale (sous forme de poudre de PVC) en l'incorporant à la ration alimentaire. Les quantités de chlorure de vinyle évaporées et retrouvées dans les fèces ont été prises en compte pour recalculer une dose réelle d'exposition.

L'expérimentation a pris fin lorsque 75% des animaux témoins sont décédés, soit après 135 semaines pour les rats mâles et 144 semaines pour les rats femelles.

Aux doses d'exposition recalculées, soit 1,7 ; 5,0 et 14,1 mg/kg/j, des relations dose-réponse sont observées pour les tumeurs hépatiques : angiosarcomes, carcinomes hépatocellulaires et nodules néoplasiques, et angiosarcomes pulmonaires. Des lésions pré néoplasiques sont observées aux plus faibles doses avec une incidence plus élevées : nodules néoplasiques et altération des foyers hépatocellulaires, expliquant la formation des tumeurs hépatocellulaires, les angiosarcomes dérivant quant à eux des cellules sinusoidales.

Cette étude valide classée 2 (valide avec restriction selon Klimisch) dans le document de l'OCDE (SIDS, 2001) est retenue comme étude critique par l'US EPA, le RIVM et l'OMS pour construire la VTR par ingestion pour les effets cancérogènes.

Une étude complémentaire de Til et al. [154] réalisée par la même équipe selon des modalités équivalentes utilise une gamme de doses inférieures : 0,014 ; 0,13 et 1,3 mg/kg/j. Les résultats mettent en avant une augmentation significative de certaines tumeurs mais uniquement à la plus haute dose testée (2 femelles et 1 mâle ont développé un angiosarcome). **En l'absence de relation dose-réponse les résultats de cette étude n'ont pas été retenus pour construire la VTR.**

➤ Maltoni et al., 1981 (cf. annexe)

Dans le cadre de leurs travaux, Maltoni et al. [66] ont réalisé deux expérimentations chez des rats (Sprague-Dawley) auxquels du chlorure de vinyle a été administré par gavage *via* de l'huile d'olive vierge. Cependant, l'utilisation d'un tel véhicule pour le gavage des animaux est remise en cause par certains auteurs, puisque l'huile végétale peut potentialiser les effets cancérogènes génotoxiques sur le foie. **Ces études n'ont donc pas été retenues pour construire la VTR.**

L'étude de **Feron et al. (1981)** décrite dans le tableau suivant est l'étude jugée la plus pertinente pour construire la VTR cancérogène par ingestion pour les raisons suivantes :

- cette étude de bonne qualité. Elle a également été sélectionnée par les organismes internationaux pour construire la VTR cancérogène par ingestion,

Tableau 9 : Résumé de l'étude animale, ingestion

Voie	Etude pivot	Durée de l'étude	Espèce	Endpoint	Qualité de l'étude (OCDE - SIDS 2001)	Sélection par des instances reconnues
Ingestion	Feron <i>et al.</i> 1981	135 semaines : mâles	Rats	Tumeurs hépatiques : angiosarcomes, carcinomes hépatocellulaires et nodules néoplasiques	Klimisch (2)	OEHHA 2002, US EPA 2000, RIVM 1999, (INCHEM 1999)
		144 semaines : femelles		Tumeurs pulmonaires : <i>angiosarcomes</i>		
				Tumeurs bronchioalvéolaires		

4.1.3 Choix de la dose critique : détermination de la $BMD_{10\%L_{95\%}}$

Des $BMD_{10\%L_{95\%}}$ (95%) ont été calculées à l'aide du logiciel de l'US EPA (Benchmark Dose Software BMDS Version 2.1.1 - <http://www.epa.gov/ncea/bmds/>), en se basant sur les résultats de différentes études précitées conduites chez l'animal.

Les résultats issus des études sélectionnées : dose ou concentration d'exposition, taux d'incidence, nombre d'animaux, mode d'exposition sont entrés dans le logiciel.

Par la suite, la démarche consiste à l'aide du logiciel précité à identifier le modèle s'ajustant au mieux aux données issues de l'expérimentation animale et permettant de construire une courbe dose-réponse.

L'identification du modèle le plus adapté passe par la détermination à l'aide du logiciel de deux variables :

- la p-value : lorsque cette dernière est supérieure à 0,1 le modèle utilisé n'est pas significativement différent de la réalité et le modèle est donc adapté aux données,
- l'AIC (Akaike Information Criterion) est un critère permettant de sélectionner le modèle le plus adapté pour la détermination de la BMD, le modèle présentant l'AIC le plus faible étant retenu.

Une fois le modèle sélectionné, la $BMD_{10\%}$ puis la $BMD_{10\%L_{95\%}}$ sont déterminées à partir des données d'entrées pour le type de tumeurs sélectionnées.

A partir des résultats (tableau 10) de l'étude de Feron *et al.* (1981), le tableau 11 récapitule les BMD calculées.

Tableau 10 : Résultats de l'étude de Feron *et al.* (1981)

Etude de Feron <i>et al.</i> (1981), exposition au chlorure vinyle chez les rats Wistar femelles				
Tumeurs hépatiques	Doses journalières d'exposition (mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹)*			
	0	1,7	5	14,1
Angiosarcomes	0/57	0/58	2/59	9/57
Carcinomes hépatocellulaires	0/57	4/58	19/59	29/57
Nodules néoplasiques	2/57	26/58	39/59	44/57
Cumul des angiosarcomes, carcinomes hépatocellulaires et nodules néoplasiques*	2/57	28/58	49/59	56/57

Etude de Feron <i>et al.</i> (1981), exposition au chlorure vinyle chez les rats Wistar mâles				
Tumeurs hépatiques	Doses journalières d'exposition (mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹)*			
	0	1,7	5	14,1
angiosarcomes	0/55	0/58	6/56	27/59
Carcinomes hépatocellulaires	0/55	1/58	2/56	8/59
Nodules néoplasiques	0/55	1/58	7/56	23/59
Cumul des angiosarcomes, carcinomes hépatocellulaires et nodules néoplasiques*	0/55	2/58	11/56	41/59

*nombre d'animaux porteurs d'au moins une tumeur

La plus faible BMD déterminée à partir des tumeurs hépatiques observées chez les rats femelles est retenue comme POD pour la construction de la VTR (la BMD retenue est indiquée en gras dans le tableau suivant).

Tableau 11 : BMD calculées à partir des résultats de l'étude de Feron *et al.* (1981)

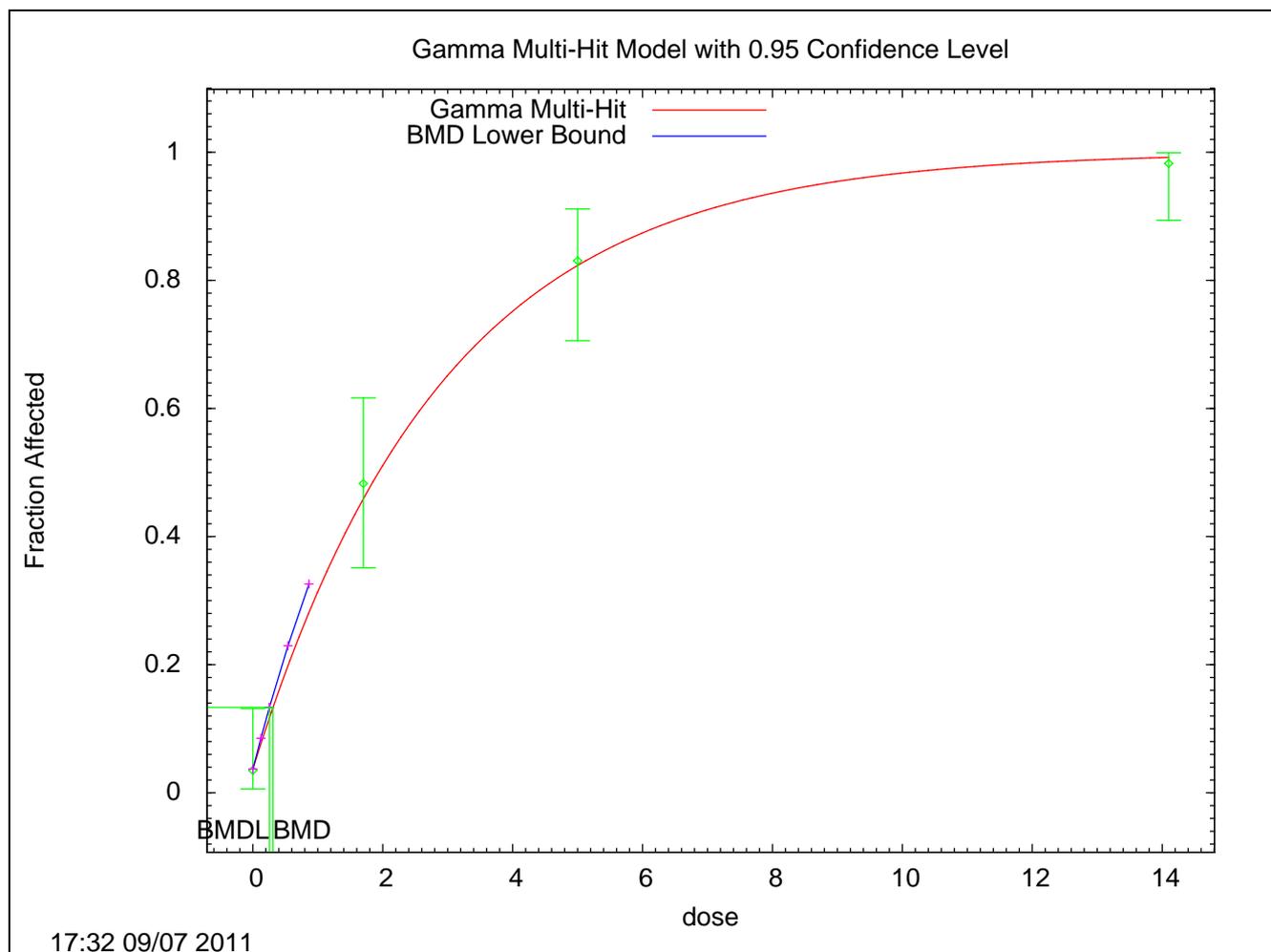
Etude	Voie d'exposition	Effet critique	Espèce	Genre	Type de modèle	BMD _{10%} (mg/kg/j)	BMD _{10%L_{95%}} (mg/kg/j)
Feron <i>et al.</i> 1981	ingestion	Tumeurs hépatiques : angiosarcomes, carcinomes hépatocellulaires et nodules néoplasiques	rat	femelle	gamma	0,31	0,26
				mâle	weibull	3,3	2,4
		angiosarcomes pulmonaires		femelle	probit	14	10
				mâle	probit	6	5

BMD : Benchmark Dose

BMD_{10%L_{95%}}: limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la Benchmark Dose associée à une augmentation de l'effet de 10%

La représentation graphique de la courbe dose réponse est donnée ci-dessous :

Figure 2 : Courbe dose réponse à partir de l'étude de Feron *et al.*



4.1.4 Ajustement dosimétrique

Des modèles PBPK ont été développés par l'US EPA pour différentes voies d'exposition (orale et respiratoire), permettant de modéliser le devenir du chlorure de vinyle dans les organismes de différentes espèces (rat, souris, Homme). Cette agence s'appuie sur un modèle (le modèle utilisé et les paramètres d'entrée sont décrits en annexes B et C du document de l'US EPA, et annexe 11 de ce rapport) pour déterminer des équivalents de dose ou de concentration pour l'Homme. La démarche consiste à convertir la dose externe d'exposition chez l'animal en une dose interne à l'aide d'un modèle PBPK. Le facteur de conversion à appliquer est alors déterminé en considérant une dose d'exposition externe chez l'Homme pendant la vie entière requise pour produire une quantité équivalente de métabolites au niveau du foie.

Une autre approche est envisageable pour déterminer un équivalent de dose pour l'Homme sans passer par une étape de modélisation [163] qui consiste à émettre l'hypothèse que les espèces ont

la même sensibilité et déclenchent le même effet toxique si elles absorbent la même dose par unité de surface corporelle. Les surfaces corporelles sont approximativement proportionnelles dans un rapport 3/4 des poids corporels et les doses équivalentes sont exprimées en $\text{mg}/(\text{poids du corps})^{3/4}/\text{jour}$. L'expression mathématique du calcul de l'équivalent de dose pour l'Homme est la suivante :

$$\text{DEqH} = \text{dA} \times (\text{PA}/70)^{1/4}$$

Avec DEqH = dose équivalente humaine en mg/kg , dA : dose administrée à l'animal en mg/kg , PA : poids de l'animal

Selon les recommandations de l'OMS⁶ et l'USEPA⁷, l'utilisation de l'ajustement allométrique ($\text{DEqH} = \text{dA} \times (\text{PA}/70)^{1/4}$), comme approche par défaut, pour la détermination de la dose ou concentration équivalente humaine s'applique sous certaines conditions :

- le composé parent est la forme biologiquement active ou toxique,
- la clairance et la toxicocinétique sont proportionnelles aux surfaces corporelles /poids à la fois chez l'espèce animale testée et chez l'Homme,
- l'aire sous la courbe constitue la mesure appropriée de la dose au niveau de l'organe cible.

Dans le cas du chlorure de vinyle, la toxicité est observée uniquement avec ses métabolites réactifs, et la mesure utilisée au niveau de l'organe cible est la quantité de métabolites formés au niveau hépatique. Cette dose au niveau de l'organe cible n'est pas une simple fonction du poids corporel et du taux de ventilation. Dans ces conditions, l'OMS recommande pour l'extrapolation inter-espèce d'utiliser un modèle PBPK.

4.1.5 Calcul de la VTR

- Calcul de la VTR avec le modèle PBPK élaboré par l'US EPA:

La démarche consiste à convertir la dose externe d'exposition chez l'animal en une dose interne à l'aide d'un modèle PBPK (Cf. annexe 11). Cette dose interne correspond à la quantité de métabolite formé au niveau hépatique (exprimé en mg/L).

Ainsi pour une dose critique calculée ($\text{BMD}_{10\%}\text{L}_{95\%} = 0,26 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$), la dose interne associée serait de $5,9 \text{ mg}/\text{L}$.

Le tableau 12 résume le calcul des concentrations internes pour chaque dose d'exposition de l'étude de Feron *et al.*.

⁶ Characterization and application of physiologically based pharmacokinetic models in risk assessment, OMS 2010

⁷ Harmonization in Interspecies Extrapolation: Use of BW^{3/4} as Default Method in Derivation of the Oral RfD. US EPA 2006

Tableau 12 : calcul des concentrations internes en fonction des doses d'exposition

Rat (Wistar femelle), étude de Feron <i>et al.</i> 1981	
Dose en mg/kg par jour	Concentrations de métabolites au niveau hépatique en mg/L
0	0
0.26 *	5,9
1,7	38,611
5	113,243
14,1	316,628

* BMD_{10%}L_{95%}

Chez l'Homme, on peut s'attendre à ce qu'une même quantité introduite au niveau hépatique provoque les mêmes effets.

Un modèle PBPK humain a été utilisé pour prédire les concentrations correspondantes en chlorure de vinyle (Cf. annexe 11).

A partir de la dose interne calculée précédemment chez le rat, la dose d'exposition en chlorure de vinyle a été estimée, au moyen des mêmes équations et paramètres utilisés par l'US EPA.

Ainsi, une exposition journalière à une concentration de chlorure de vinyle de 0,16 mg/kg entraînerait une quantité de métabolites formés au niveau hépatique proche de 5,9 mg/L,

Le tableau 13 rassemble le calcul des concentrations internes pour chaque dose d'exposition de l'étude de Feron, les doses équivalentes humaines calculées.

Tableau 13 : calcul des concentrations internes en fonction des doses d'exposition

Dose en mg/kg par jour	Concentrations équivalentes humaines en mg/kg par jour	Concentrations de métabolites au niveau hépatique en mg/L
0	0	0
0,26 *	0,16	5,9
1,7	1,07	38,611
5	3,13	113,243
14,1	8,77	316,628

* BMD_{10%}L_{95%}

Le calcul de la pente ou l'excès de risque unitaire se calcule suivant la formule :

$$\text{Pente} = \text{BMR}/\text{BMD}_{10\%L_{95\%}}$$

Le BMR (extra risk) étant de 10%, cela conduit à un excès de risque unitaire de 0,1/0,16 soit **0,625 (mg/kg/j)⁻¹**.

Type de POD	Type d'extrapolation à l'homme	VTR par voie orale	Effets pris en compte
BMD _{10%} L _{95%}	Modèle PBPK	0,625 (mg/kg/j)⁻¹	Tumeurs hépatiques : angiosarcomes, carcinomes hépatocellulaires et nodules néoplasiques

A titre de comparaison, les VTR déterminées par d'autres organismes sont présentées dans le tableau suivant :

Organisme (année)	VTR par voie orale	Etude critique	Espèce	Effets pris en compte
US EPA - IRIS (2000)	Vie entière 1,4 (mg/kg/j) ⁻¹ Vie adulte 0,72 (mg/kg/j) ⁻¹	Feron <i>et al.</i> (1981)	Rats	Tumeurs hépatiques
RIVM (2001)	0,17 (mg/kg/j) ⁻¹	Feron <i>et al.</i> (1981)	Rats	Tumeurs hépatiques
UBA (2001)	1,4 (mg/kg/j) ⁻¹	Feron <i>et al.</i>	Rats	Tumeurs hépatiques

		(1981)		
--	--	--------	--	--

4.2 VTR par inhalation

4.2.1 Choix de l'effet critique : Nature des tumeurs à prendre en compte

Comme pour la voie orale, l'US EPA et l'UBA se fondent uniquement sur l'incidence de tumeurs hépatiques. Ils considèrent que le foie est l'organe cible le plus sensible et que les études épidémiologiques ne fournissent pas de preuves suffisantes pour établir un lien entre une exposition au chlorure de vinyle et d'autres types de cancers.

Cette position est contestée par certains auteurs [156]. Le CIRC [49] indique qu'il existe, en lien avec une exposition au chlorure de vinyle chez l'Homme :

- des preuves suffisantes concernant les angiosarcomes hépatiques et les carcinomes hépatocellulaires,
- des preuves concernant l'augmentation du risque de cancer des poumons et des néoplasmes malins des tissus conjonctifs et des tissus mous.

Par ailleurs, la lecture des études de toxicité chronique et/ou de cancérogenèse chez le rat ou la souris permet d'établir des relations dose-réponse pour les tumeurs hépatiques, les tumeurs pulmonaires et/ou les tumeurs mammaires.

Remarque : Les études de Lee [67] montrent, chez la souris, une incidence des tumeurs pulmonaires supérieure à celle des tumeurs hépatiques.

A noter enfin que l'OEHHA propose une approche alternative en déterminant à partir de différentes études, et pour différents « endpoints », des « unit risk ». La valeur la plus majorante retenue est déterminée à partir des résultats de l'étude de Drew *et al.* [73] en prenant en compte l'incidence des tumeurs pulmonaire chez la souris.

Concernant le mécanisme d'action du chlorure de vinyle conduisant à la formation de tumeurs, si des éléments existent pour expliquer la formation des tumeurs hépatiques, les études actuellement disponibles ne permettent pas de définir le mécanisme d'action conduisant à la formation des tumeurs pulmonaires.

Au regard de l'ensemble de ces éléments chez l'animal, les tumeurs hépatiques ont été choisi comme effet critique.

4.2.2 Choix de l'étude clé

La démarche a consisté à déterminer un POD (Point of Departure) pour différents « endpoints » en se basant sur les résultats issus des études jugées les plus pertinentes conduites chez le rat et la souris et ayant permis de mettre en évidence une relation dose réponse pour au moins un type de tumeurs : hépatiques, pulmonaires et/ou des glandes mammaires.

Différentes études pertinentes chez l'animal décrites dans le tableau suivant sont disponibles pour construire la VTR par inhalation (Cf. annexes) :

Tableau 14 : Résumé de l'étude animale, inhalation

Voie	Etude pivot	Durée de l'étude	Espèce	Endpoint	Qualité de l'étude (OCDE - SIDS 2001)	Sélection par des instances reconnues	
Inhalation	Maltoni <i>et al.</i> 1981,84 (BT1, BT2, BT9 et BT15)	52 semaines	Rats	Tumeurs hépatiques (angiosarcomes hépatiques, carcinomes hépatocellulaires et nodules néoplasiques) / taux d'incidence additionnés pour toutes les tumeurs hépatiques	Klimisch (2)	OEHHA 2002, US EPA 2000, RIVM 1999, (INCHEM 1999)	
	Lee <i>et al.</i> 1977	52 semaines		Angiosarcomes hépatiques	Klimisch (2)	-	
				Angiosarcomes pulmonaires			
	Hong <i>et al.</i> 1981	45 semaines		Tumeurs hépatiques : angiosarcomes, carcinomes hépatocellulaires et nodules néoplasiques	Klimisch (2)	-	
	Bi <i>et al.</i> 1985	52 semaines maximum (+ suivi 26 semaines pour les survivants)		Angiosarcomes hépatiques	Klimisch (2)	OEHHA 2002	
			Angiosarcomes pulmonaires				
		Lee <i>et al.</i> 1977	52 semaines	Souris	Adénomes bronchioalvéolaires	Klimisch (2)	-
					Angiosarcomes hépatiques		
					Tumeurs de la glande mammaire : adénocarcinomes, carcinomes à cellules squameuses et/ou carcinomes anaplasiques		
		Hong <i>et al.</i> 1981	28 semaines		Angiosarcomes hépatiques + tumeurs hépatocellulaires Tumeurs bronchoalvéolaires	Klimisch (2)	-

➤ Maltoni *et al.*, 1981 (Cf. annexes)

Une série d'expérimentations bien conduites ont été réalisées par Maltoni *et al.* [66] sur différentes espèces : rats, souris et hamsters exposés par inhalation à une large gamme de concentrations en chlorure de vinyle.

- Dans les schémas d'expérimentations (rats, souris et hamsters) BT1, BT2 et BT15 au cours desquelles différentes gammes de concentrations ont été testées pendant 52 semaines, les auteurs décrivent une relation directe entre le niveau d'exposition et l'incidence des tumeurs hépatiques (angiosarcomes, carcinomes hépatocellulaires et nodules néoplasiques), et angiosarcomes pulmonaires. Un test de Fisher a été réalisé afin d'établir la significativité de l'incidence des tumeurs associées à une dose d'exposition par rapport aux témoins.

Les autres études réalisées sur le rat visaient des objectifs différents avec une seule dose testée ou des périodes d'exposition beaucoup plus courtes.

- Les expérimentations conduites chez la souris (BT4) et le hamster (BT8) n'ont pas permis de mettre en évidence de relation dose réponse pour les tumeurs observées. Les résultats de ces expérimentations ne sont donc pas exploitables pour construire une VTR.

Cette série d'expérimentations bien conduites réalisées selon des BPL par Maltoni *et al.* est classée 2 (valide avec restriction selon Klimisch) dans le document de l'OCDE (SIDS, 2001) [3].

A noter cependant que, dans les documents disponibles, peu de données histopathologiques sont présentées.

Les résultats des expérimentations BT1, BT2, BT9 (une seule concentration testée : 50 ppm) et BT15 sont retenus par l'US EPA, le RIVM et l'OEHHA pour construire la VTR par inhalation pour les effets cancérigènes. Ces résultats fournissent des taux d'incidences associés pour 13 niveaux d'exposition compris entre 0 et 10 000 ppm.

➤ Lee *et al.*, 1977

Les résultats de l'étude de Lee *et al.* [67] conduite chez le rat et la souris montrent une augmentation des angiosarcomes hépatiques et pulmonaires, cependant la significativité de l'incidence de ces tumeurs n'a pas été évaluée par un test statistique. Cette étude bien conduite d'une durée de 52 semaines est classée 2 (valide avec restriction selon Klimisch) dans le document de l'OCDE [3].

Au niveau des poumons, un dénombrement élevé des macrophages est observé ainsi que la formation d'adénomes bronchioalvéolaires. Cependant, selon les auteurs, le lien entre ces deux observations nécessite des investigations complémentaires.

Au niveau du foie, diverses lésions pré néoplasiques sont observées (telles que l'augmentation du nombre de noyaux avec inclusions éosinophiles, foyers de dégénération et nécroses...).

➤ Hong *et al.*, 1981

L'étude de Hong *et al.* [69] a été conduite chez des rats et des souris exposés à du chlorure de vinyle par inhalation pendant différentes durées (45 semaines maximum pour le rat et 28 semaines maximum pour la souris), suivies d'une période de surveillance post-exposition de 52 semaines. Cette étude montre une augmentation du taux d'incidence de certaines tumeurs (angiosarcomes hépatiques, carcinomes hépatocellulaires et nodules néoplasiques chez le rat ; angiosarcomes hépatiques, tumeurs hépatocellulaires et tumeurs bronchioalvéolaires chez la souris) en lien avec la dose d'exposition, ce taux étant plus élevé chez les animaux femelles que chez les animaux mâles.

➤ Bi *et al.*, 1985

L'étude de Bi *et al.* [40] a été conduite chez des rats exposés pendant 52 semaines à du chlorure de vinyle par inhalation suivie d'une période de surveillance post-exposition de 26 semaines. L'objectif de cette étude visait l'évaluation des effets du chlorure de vinyle sur les testicules. D'autres tumeurs sont cependant observées sur les animaux en cohérence avec les résultats d'autres études, notamment les tumeurs hépatiques. Ainsi un taux d'incidence plus élevé des angiosarcomes hépatiques et pulmonaires est observé en lien avec le niveau d'exposition des animaux.

Les résultats de cette étude sont retenus par l'OEHHA, conjointement aux résultats issus d'autres études pour construire la VTR par inhalation pour les effets cancérigènes.

➤ Keplinger *et al.*, 1975

L'étude de Keplinger *et al.* [68] conduite pendant 45 semaines chez la souris, le rat et le hamster met en avant une augmentation de différents types de tumeurs de façon dose dépendant uniquement chez la souris. Cependant, seuls des résultats intermédiaires non détaillés (à noter notamment l'absence de distinction des résultats obtenus sur les souris mâles et les souris femelles) sont présentés dans la publication. Une recherche par nom d'auteur dans les bases de données n'a pas permis d'identifier une publication postérieure présentant l'ensemble des résultats de l'étude. Enfin la durée de cette étude reste inférieure aux études présentées précédemment.

De nombreuses études ont été réalisées sur les travailleurs de l'industrie du PVC. Ces études convergent sur la mise en évidence d'un certain nombre de cancers, telles que des cancers du foie (angiosarcome hépatique), du système hémolymphopoiétique (leucémies et lymphomes), des poumons et du cerveau [50][51][52][53][54][55][56][57][58][59][60][61][62]. Parmi elles, une étude récente (Gennaro *et al.*, 2008 [56]) présente de nombreuses qualités. Les auteurs se sont attachés à réanalyser une cohorte de travailleurs d'une usine de PVC à Porto Marghera en Italie. Cette analyse a été effectuée par une régression de Poisson, permettant l'identification de risques relatifs par pathologie et par poste de travail. Une autre étude (Mastrangelo *et al.*, 2004 [52]), dont l'un des objectifs était de rechercher les interactions entre l'exposition au chlorure de vinyle, la consommation d'alcool et les infections virales hépatiques, a permis de mettre en évidence des relations fortes entre ces trois facteurs et la survenue de carcinomes hépatocellulaires et de cirrhose du foie.

L'étude de Mastrangelo *et al.*, 2004. n'a pas pu être retenue pour la construction de la VTR pour les raisons suivantes :

- Cette étude présente des qualités et les résultats qu'elles apportent ne diffèrent pas vraiment d'autres résultats et notamment d'une méta-analyse réalisée par Boffeta en 2003 qui rapporte un RR de 1,35 (1,71 pour cette étude) ;
- des réserves peuvent être émises sur l'estimation des expositions ;
- il est dommage que le travail n'ait pu être effectué sur l'ensemble de la cohorte mais des renseignements manquants sur des référents l'en empêchent. Le suivi de la cohorte n'est pas clair.
- les résultats montrent une synergie importante de la survenue de ces cancers pour les personnes consommant de l'alcool ou atteintes d'un virus hépatique. Or, le RR retenu pour construire la VTR est celui représentant la seule association avec le chlorure de vinyl monomère sans tenir compte de ces synergies ou additivité.
- dans ces conditions, on peut se demander si cette VTR est protectrice de la population puisque, notamment en France, la consommation d'alcool n'est pas anodine et le virus de l'hépatite circule. Une protection des populations sensibles demanderait d'en tenir compte dans la construction, ce qui n'est pas le cas dans la proposition du prestataire
- Les résultats des OR sont si élevés (> 200) en matière de synergie et d'additivité avec l'alcool et le virus, que leur signification et interprétation ne peut se faire en termes de quantification. Cela suggère seulement cette influence réciproque.
- aussi dans ces conditions, cette VTR construite sur des données humaines donne une indication mais le raisonnement n'est pas complet.
- la valeur proposée à partir de l'expérimentation animale est supérieure (et protectrice) d'un facteur 10. C'est une façon de penser que l'on tient compte d'une variabilité (synergie et additivité) au sein de la population humaine que de la retenir en l'état actuel des connaissances

Cette étude n'est pas retenue pour construire une VTR. Cependant, à titre d'exercice, une VTR a tout de même été élaborée à partir de cette étude (cf. annexe 2).

L'étude proposée par Maltoni *et al.* (1981), et notamment les expérimentations BT1, BT2, BT9 et BT15, sont retenues par l'OEHHA et l'US EPA pour construire la VTR par inhalation. Cette étude bien conduite présente l'intérêt de fournir des résultats pour une large gamme de concentrations (13 doses jusqu'à 10 000 ppmV). Cependant, les pics observés sur la courbe dose-réponse ne permettent pas la détermination d'un BMDL à partir des résultats de cette étude.

L'étude de Lee *et al.* (1977), de bonne qualité fournit des informations détaillées sur les tumeurs ainsi que sur les lésions pré néoplasiques observées au niveau du foie et des poumons.

L'étude de Hong *et al.* (1981) également de bonne qualité fournit cependant des informations moins détaillées sur les lésions pré néoplasiques observées chez les animaux.

Enfin, l'étude de Bi *et al.* (1985) a pour objectif l'étude des effets du chlorure de vinyle sur les testicules des rats.

Au regard de l'ensemble de ces éléments les études de Lee *et al.* (1977) et Hong *et al.* (1981) sont retenues pour construire la VTR par inhalation.

4.2.3 Choix de la dose critique : détermination de la $BMC_{10\%L_{95\%}}$

Des $BMC_{10\%L_{95\%}}$ ont été calculées à l'aide du logiciel de l'US EPA (Benchmark Dose Software BMDS Version 2.1.1 - <http://www.epa.gov/ncea/bmds/>), en se basant sur les résultats de différentes études précitées conduites chez l'animal.

Les résultats issus des études sélectionnées : dose ou concentration d'exposition, taux d'incidence, nombre d'animaux, mode d'exposition sont entrés dans le logiciel.

Par la suite, la démarche consiste à l'aide du logiciel précité à identifier le modèle s'ajustant au mieux aux données issues de l'expérimentation animale et permettant de construire une courbe dose-réponse.

L'identification du modèle le plus adapté passe par la détermination à l'aide du logiciel de deux variables :

- la p-value : lorsque cette dernière est supérieure à 0,1, le modèle utilisé n'est pas significativement différent de la réalité et le modèle est donc adapté aux données,
- l'AIC (Akaike Information Criterion) est un critère permettant de sélectionner le modèle le plus adapté pour la détermination de la BMD ou de la BMC, le modèle présentant l'AIC le plus faible étant retenu.

Une fois le modèle sélectionné, la BMC puis la $BMC_{10\%L_{95\%}}$ sont déterminées à partir des données d'entrées pour le type de tumeurs sélectionné.

Les résultats de l'étude de Hong *et al.* (1981) sont présentés dans le tableau 15.

Tableau 15 : Résultats de l'étude de Hong *et al.* (1981)

Etude de Hong <i>et al.</i> (1981), exposition au chlorure vinyle chez les souris mâles CD-1				
Tumeurs hépatiques	Concentration d'exposition (ppm)*			
	0	50	250	1000
Angiosarcomes	0/28	0/8	7/12	5/12
Carcinomes hépatocellulaires	4/28	1/8	0/12	1/12
Cumul des angiosarcomes, carcinomes hépatocellulaires	4/28	1/8	7/12	6/12

A titre comparatif, les BMC ont été calculées à partir des études de Hong *et al.* et de Lee *et al.* et sont présentées dans le tableau 16 : quatre POD ont été sélectionnés pour construire la VTR par inhalation pour le chlorure de vinyle. Les BMC les plus faibles sont déterminées à partir des résultats obtenus chez les rats mâles ; ces dernières ont donc été retenues.

Tableau 16 : BMC calculées à partir des résultats de l'étude de Lee *et al.* (1977) et Hong *et al.* (1981)

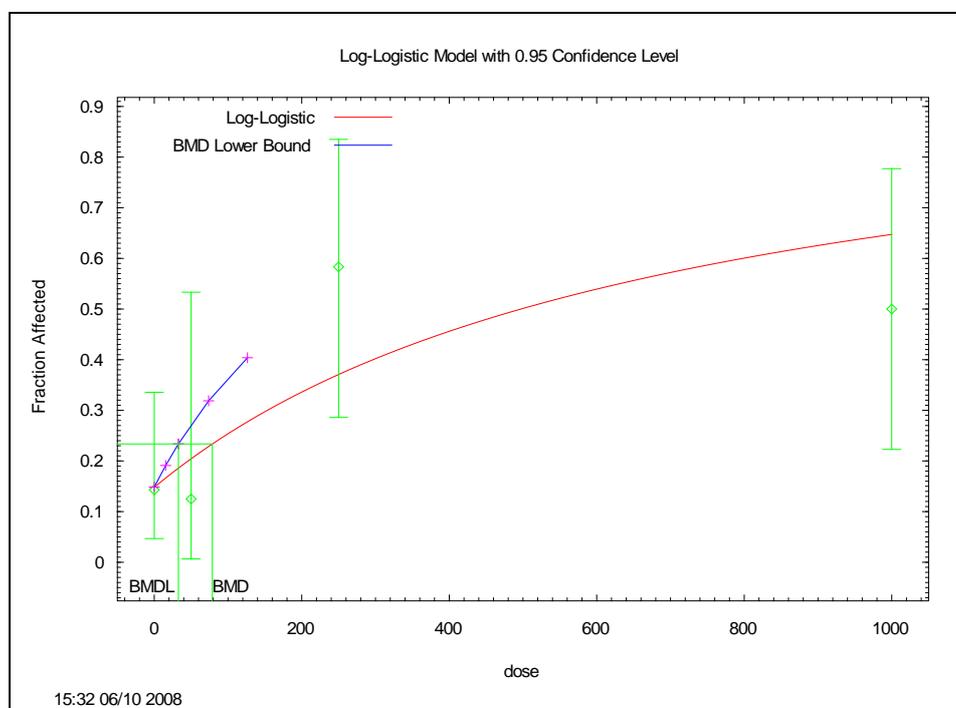
Etude	Voie d'exposition	Effet critique	espèce	genre	Type	BMC _{10%} (ppmV)	BMC _{10%L_{95%}} (ppmV)	
Lee <i>et al.</i> 1977	inhalation	angiosarcomes hépatiques	rat	femelle	logistic	122	81	
				mâle	Multistage cancer	545	320	
		angiosarcomes pulmonaires		femelle	Multistage cancer	361	232	
tumeurs hépatiques		femelle		gamma	141	87		
		mâle		Probit	106	72		
		Angiosarcomes hépatiques		mâle	logistic	132	77	
Adénomes bronchioalvéolaires	femelle		gamma	71	55			
	mâle		logistic	58	33			
Lee <i>et al.</i> 1977	souris	Angiosarcomes hépatiques + tumeurs hépatocellulaires	femelle	Multistage cancer	106	61		
			mâle	logistic	78,8	33		
Tumeurs bronchoalvéolaires		femelle	logistic	64	23			
		mâle	logistic	47	20			
Hong <i>et al.</i> 1981								

BMC : Benchmark concentration

BMC_{10%L_{95%}}: limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la Benchmark concentration associée à une augmentation de l'effet de 10%

La représentation graphique de la courbe dose réponse est donnée ci-dessous :

Figure 3 : Courbe dose réponse à partir de l'étude de Hong



Les $BMC_{10\%L_{95\%}}$ déterminées à partir des résultats des études précitées sont exprimées en ppm (unité utilisée dans les études) et les durées d'exposition journalière des animaux sont limitées à 6 heures par jour. Un facteur d'ajustement temporel est alors déterminé comme suit.

4.2.4 Ajustement temporel

Dans l'étude de Hong *et al.*, les animaux sont exposés au chlorure de vinyle par inhalation 5 jours par semaines et 6 heures par jour pendant 6 mois. Aucune publication actuellement disponible ne permet d'évaluer l'impact d'une exposition pendant un nombre d'heures limité pendant la journée en comparaison avec l'impact associé à une exposition continue au chlorure de vinyle. Un ajustement temporel a été réalisé qui consiste à déterminer une exposition continue des animaux, au chlorure de vinyle 5j/semaine pendant 6h/j, et 6 sur 24 mois ce qui correspond à l'application d'un facteur de pondération égal à $(6/24) \cdot (5/7) \cdot (6/24)$.

Par ailleurs, un facteur de conversion de 2,6 a été pris en compte pour passer d'une concentration en ppmV à une concentration en mg/m^3 .

4.2.5 Ajustement dosimétrique

Des modèles PBPK ont été développés par l'US EPA, permettant de modéliser le devenir du chlorure de vinyle dans les organismes de différentes espèces (rat, souris, homme) pour différentes voies d'exposition (orale, respiratoire) (Cf. chapitre 4-1-4).

Pour ce qui concerne la prise en compte des tumeurs hépatiques, la connaissance relativement détaillée du mécanisme d'action consisterait à déterminer les doses internes de métabolites formés chez les différentes espèces en utilisant un modèle PBPK.

4.2.6 Calcul de la VTR

- Calcul de la VTR avec le modèle PBPK élaboré par l'US EPA

La démarche consiste à convertir la dose externe d'exposition chez l'animal en une dose interne à l'aide d'un modèle PBPK (Cf. annexe 11). Cette dose interne correspond à la quantité de métabolite formé au niveau hépatique (exprimé en mg/L).

Ainsi, pour une dose critique calculée ($BMD_{10\%L_{95\%}} = 33$ ppm), la dose interne associée serait de 28 mg/L.

Le tableau 17 résume le calcul des concentrations internes pour chaque dose d'exposition de l'étude de Hong.

Tableau 17 : Calcul des concentrations internes en fonction des doses d'exposition

Souris (CD-1 male), étude de Hong <i>et al.</i> 1981	
Dose en ppm par jour	Concentrations de métabolites au niveau hépatique en mg/L**
0	0
33*	28
50	43
250	208
1000	368

* $BMD_{10\%L_{95\%}}$, **concentration ajustée sur une exposition continue vie entière (5 jours sur 7, 26 semaines sur 104 semaines)

Chez l'Homme, on peut s'attendre à ce qu'une même quantité introduite au niveau hépatique provoque les mêmes effets.

Un modèle PBPK humain a été utilisé pour prédire les concentrations correspondantes en chlorure de vinyle (Cf. annexe 11).

A partir de la dose interne calculée précédemment chez la souris, la dose d'exposition en chlorure de vinyle a été estimée, au moyen des mêmes équations et paramètres utilisés par l'US EPA.

Ainsi, une exposition journalière à une concentration de chlorure de vinyle de 10 ppm, soit 26

mg/m³ entraînerait une quantité de métabolites formés au niveau hépatique proche de 28 mg/L. Le tableau 18 rassemble le calcul des concentrations internes pour chaque dose d'exposition de l'étude de Hong *et al.*, ainsi que les doses équivalentes humaines calculées.

Tableau 18 : Calcul des concentrations internes en fonction des doses d'exposition

Dose en ppm jour	Concentrations équivalentes humaine en ppm par jour	Concentrations de métabolites au niveau hépatique en mg/L**
0	0	0
33*	10	28
50	15	43
250	73	208
1000	130	368

* BMD_{10%}L_{95%} **concentration ajustée sur une exposition continue vie entière (5 jours sur 7, 26 semaines sur 104 semaines)

Le calcul de la concentration équivalente humaine conduit à une dose (BMC_{10%}L_{95%}HED) égale à 10 ppm, soit 26 mg/m³.

Le calcul de la pente ou excès de risque unitaire se calcule suivant la formule :

$$\text{Pente} = \text{BMR}/\text{BMD}_{10\%L_{95\%} \text{ HED}}$$

Pour un BMR (extra risk) de 10%, cela revient à un excès de risque unitaire de 0,1/26 soit **0, 0038 (mg/m³)⁻¹**.

Type de POD	Type d'extrapolation à l'homme	VTR par voie inhalée	Effets pris en compte
BMC _{10%} L _{95%}	Modèle PBPK	0,0038 (mg/m³)⁻¹	angiosarcomes, carcinomes hépatocellulaires

A titre de comparaison, les VTR déterminées par d'autres organismes sont présentées dans le tableau suivant :

Organisme (année)	VTR par inhalation (*)	Etude critique	Espèce	Effets pris en compte
US EPA - IRIS (2000)	Vie entière 0,0088 (mg/m ³) ⁻¹ Vie adulte 0,0044 (mg/m ³) ⁻¹	Maltoni et al. (1981)	Rats	Tumeurs hépatiques
OEHHA (2002)	0,0078 (mg/m ³) ⁻¹	Drew et al. (1983)	Souris	Tumeurs pulmonaires
RIVM (2001)	0,028 (mg/m ³) ⁻¹	Maltoni et al. (1981)	Rats	Tumeurs hépatiques
UBA (2001)	0,0088 (mg/m ³) ⁻¹	Maltoni et al. (1981)	Rats	Tumeurs hépatiques

(*) pour un taux de respiration de 20 m³/j.

5 Conclusion

Le groupe de travail a construit deux VTRs cancérogènes, la première pour la voie orale, la seconde pour la voie respiratoire :

VTR pour la voie orale

Dose critique	VTR par voie orale	Effets pris en compte	Espèce	Etude critique
BMD _{10%} L _{95%}	0,625 (mg/kg/j)⁻¹	Tumeurs hépatiques : angiosarcomes, carcinomes hépatocellulaires et nodules néoplasiques	Rats	Feron <i>et al.</i> 1981

VTR pour la voie respiratoire

Dose critique	VTR par voie respiratoire	Effets pris en compte	Espèce	Etude critique
BMD _{10%} L _{95%}	0,0038(mg/m ³) ⁻¹	Angiosarcomes hépatiques et tumeurs hépatocellulaires	souris	Hong <i>et al.</i> 1981

6 Bibliographie

Date de fin de la bibliographie septembre 2011:

- 1 ATSDR: **Toxicological profile for Vinyl Chloride**. 2006, :274 p.
- 2 US EPA (IRIS): **Toxicological review of Vinyl Chloride**. 2000, :74 p.
- 3 OCDE: **SIDS Initial Assessment Report - Vinyl Chloride**. 2001, :244 p.
- 4 ECETOC: **Technical report n°31 : mutagenicity and carcinogenicity of Vinyl Chloride**. 1988, :154 p.
- 5 IPCS INCHEM: **Environmental Health Criteria 215 Vinyl Chloride**. 1999, :235 p.
- 6 IPCS: **Health and Safety Guide N°109**. 1999.
- 7 WHO: **WHO Food Additives Series 19**. 1984.
- 8 WHO: **Vinyl Chloride in Drinking-water**. 2003.
- 9 WHO: **Air Quality Guidelines**. 2000.
- 10 Santé Canada: **Doc. Drinking Water**. 1992.
- 11 OEHHA: **PHG Drinking Water**. 2000.
- 12 OEHHA: **Technical Support Document for Describing Available Cancer Potency Factors (TSD)**. 2002.
- 13 HSDB database: <http://toxnet.nlm.nih.gov/> .
- 14 Hsieh H, Chen P, Wong R, Wang J, Yang P, Cheng T: **Effect of the CYP2E1 genotype on vinyl chloride monomer-induced liver fibrosis among polyvinyl chloride workers**. *Toxicology* 2007, **239**:34-44.
- 15 Gwinner LM, Laib RJ, Filser JG, Bolt HM: **Evidence of chloroethylene oxide being the reactive metabolite of vinyl chloride towards DNA: comparative studies with 2,2'-dichlorodiethylether**. *Carcinogenesis* 1983, **4**:1483-1486.
- 16 Guengerich FP, Kim DH, Iwasaki M: **Role of human cytochrome P-450 IIE1 in the oxidation of many low molecular weight cancer suspects**. *Chem Res Toxicol* 1991, **4**:168-179.
- 17 Watanabe PG, McGowan GR, Madrid EO, Gehring PJ: **Fate of [14C]vinyl chloride following inhalation exposure in rats**. *Toxicol Appl Pharmacol* 1976, **37**:49-59.
- 18 Bolt HM: **Pharmacokinetics of vinyl chloride**. *Gen Pharmacol* 1978, **9**:91-95.
- 19 Watanabe PG, McGowan GR, Gehring PJ: **Fate of (14C)vinyl chloride after single oral administration in rats**. *Toxicol Appl Pharmacol* 1976, **36**:339-352.
- 20 Krajewski J, Dobecki M, Gromiec J: **Retention of vinyl chloride in the human lung**. *Br J Ind Med* 1980, **37**:373-374.
- 21 Bolt HM, Kappus H, Buchter A, Bolt W: **Disposition of (1,2-14C) vinyl chloride in the rat**. *Arch Toxicol* 1976, **35**:153-162.
- 22 Withey JR: **Pharmacodynamics and uptake of vinyl chloride monomer administered by various routes to rats**. *J Toxicol Environ Health* 1976, **1**:381-394.
- 23 Watanabe PG, Zempel JA, Gehring PJ: **Comparison of the fate of vinyl chloride following single and repeated exposure in rats**. *Toxicol Appl Pharmacol* 1978, **44**:391-399.
- 24 Laib RJ: **Specific covalent binding and toxicity of aliphatic halogenated xenobiotics**. *Q Rev Drug Metab Drug Interact* 1982, **4**:1-48.
- 25 Guengerich FP, Mason PS, Stott WT, Fox TR, Watanabe PG: **Roles of 2-haloethylene oxides and 2-haloacetaldehydes derived from vinyl bromide and vinyl chloride in irreversible binding to protein and DNA**. *Cancer Res* 1981, **41**:4391-4398.

- 26 Ungváry G, Hudák A, Tátrai E, Lőrincz M, Folly G: **Effects of vinyl chloride exposure alone and in combination with trypan blue--applied systematically during all thirds of pregnancy on the fetuses of CFY rats.** *Toxicology* 1978, **11**:45-54.
- 27 Buchter A, Filser JG, Peter H, Bolt HM: **Pharmacokinetics of vinyl chloride in the Rhesus monkey.** *Toxicol Lett* 1980, **6**:33-36.
- 28 Cheng TJ, Huang YF, Ma YC: **Urinary thiodiglycolic acid levels for vinyl chloride monomer-exposed polyvinyl chloride workers.** *J Occup Environ Med* 2001, **43**:934-938.
- 29 Green T, Hathway DE: **The biological fate in rats of vinyl chloride in relation to its oncogenicity.** *Chem Biol Interact* 1975, **11**:545-562.
- 30 Plugge H, Safe S: **Vinyl chloride metabolism - a review.** *Chemosphere* 1977, **6**:309-325.
- 31 Park KK, Liem A, Stewart BC, Miller JA: **Vinyl carbamate epoxide, a major strong electrophilic, mutagenic and carcinogenic metabolite of vinyl carbamate and ethyl carbamate (urethane).** *Carcinogenesis* 1993, **14**:441-450.
- 32 Hefner REJ, Watanabe PG, Gehring PJ: **Preliminary studies on the fate of inhaled vinyl chloride monomer (VCM) in rats.** *Environ Health Perspect* 1975, **11**:85-95.
- 33 Cogliano V, Parker J: **Some implications of toxicology and pharmacokinetics for exposure assessment.** *J Expo Anal Environ Epidemiol* 1992, **Supp 1**:189-207.
- 34 Bolt HM, Filser JG, Laib RJ, Ottenwälder H: **Binding kinetics of vinyl chloride and vinyl bromide at very low doses.** *Arch Toxicol Suppl* 1980, **3**:129-142.
- 35 Yoon M, Madden MC, Barton HA: **Extrahepatic metabolism by CYP2E1 in PBPK modeling of lipophilic volatile organic chemicals: impacts on metabolic parameter estimation and prediction of dose metrics.** *J Toxicol Environ Health A* 2007, **70**:1527-1541.
- 36 Tamburro CH: **Relationship of vinyl monomers and liver cancers: angiosarcoma and hepatocellular carcinoma.** *Semin Liver Dis* 1984, **4**:158-169.
- 37 Popper H, Thomas LB: **Alterations of liver and spleen among workers exposed to vinyl chloride.** *Ann N Y Acad Sci* 1975, **246**:172-194.
- 38 Falk H, Creech JLJ, Heath CWJ, Johnson MN, Key MM: **Hepatic disease among workers at a vinyl chloride polymerization plant.** *JAMA* 1974, **230**:59-63.
- 39 Sokal JA, Barański B, Majka J, Rolecki R, Stetkiewicz J, Ivanova-Chemishanska L, Vergieva T, Antonov G, Mirkova E, Kolakowski J, Szendzikowski S, Wróblewska K: **Experimental studies on the chronic toxic effects of vinyl chloride in rats.** *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol* 1980, **24**:285-294.
- 40 Bi WF, Wang YS, Huang MY, Meng DS: **Effect of vinyl chloride on testis in rats.** *Ecotoxicol Environ Saf* 1985, **10**:281-289.
- 41 Wong O, Whorton MD, Foliart DE, Ragland D: **An industry-wide epidemiologic study of vinyl chloride workers, 1942-1982.** *Am J Ind Med* 1991, **20**:317-334.
- 42 Suciu I, Prodan L, Ilea E, Păduraru A, Pascu L: **Clinical manifestations in vinyl chloride poisoning.** *Ann N Y Acad Sci* 1975, **246**:53-69.
- 43 Suzuki Y: **Neoplastic and nonneoplastic effects of vinyl chloride in mouse lung.** *Environ Health Perspect* 1981, **41**:31-52.
- 44 Suzuki Y: **Nonneoplastic effects of vinyl chloride in mouse lung.** *Environ Res* 1980, **21**:235-253.
- 45 Suzuki Y: **Pulmonary tumors induced in mice by vinyl chloride monomer.** *Environ Res* 1978, **16**:285-301.
- 46 Viola PL, Bigotti A, Caputo A: **Oncogenic response of rat skin, lungs, and bones to vinyl chloride.** *Cancer Res* 1971, **31**:516-522.
- 47 Feron VJ, Kroes R: **One-year time-sequence inhalation toxicity study of vinyl chloride in rats. II. Morphological changes in the respiratory tract, ceruminous glands, brain,**

- kidneys, heart and spleen.** *Toxicology* 1979, **13**:131-141.
- 48 Baars A, Theelen R, Janssen P, Hesse J, van Apeldoorn M, Meijerink M, Verdam L, Zeilmaker M: **Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels.** 2001.
- 49 Grosse Y, Baan R, Straif K, Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, Altieri A, Coglianò V: **Carcinogenicity of 1,3-butadiene, ethylene oxide, vinyl chloride, vinyl fluoride, and vinyl bromide.** *Lancet Oncol* 2007, **8**:679-680.
- 50 Ward E, Boffetta P, Andersen A, Colin D, Comba P, Daddens JA, De Santis M, Engholm G, Hagmar L, Langard S, Lundberg I, McElvenny D, Pirastu R, Sali D, Simonato L: **Update of the follow-up of mortality and cancer incidence among European workers employed in the vinyl chloride industry.** *Epidemiology* 2001, **12**:710-718.
- 51 Saurin JC, Tanière P, Mion F, Jacob P, Partensky C, Paliard P, Berger F: **Primary hepatocellular carcinoma in workers exposed to vinyl chloride: a report of two cases.** *Cancer* 1997, **79**:1671-1677.
- 52 Mastrangelo G, Fedeli U, Fadda E, Valentini F, Agnesi R, Magarotto G, Marchi T, Buda A, Pinzani M, Martines D: **Increased risk of hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis in vinyl chloride workers: synergistic effect of occupational exposure with alcohol intake.** *Environ Health Perspect* 2004, **112**:1188-1192.
- 53 Lee FI, Smith PM, Bennett B, Williams DM: **Occupationally related angiosarcoma of the liver in the United Kingdom 1972-1994.** *Gut* 1996, **39**:312-318.
- 54 Infante PF: **Observations of the site-specific carcinogenicity of vinyl chloride to humans.** *Environ Health Perspect* 1981, **41**:89-94.
- 55 Hozo I, Miric D, Bojic L, Giunio L, Lusic I, Culic V, Simunic M: **Liver angiosarcoma and hemangiopericytoma after occupational exposure to vinyl chloride monomer.** In *Environ Health Perspect. Aug 2000*; . Edited by ; 2000:793-795.
- 56 Gennaro V, Ceppi M, Crosignani P, Montanaro F: **Reanalysis of updated mortality among vinyl and polyvinyl chloride workers: Confirmation of historical evidence and new findings.** *BMC Public Health* 2008, **8**:21.
- 57 Falk H, Herbert J, Crowley S, Ishak KG, Thomas LB, Popper H, Caldwell GG: **Epidemiology of hepatic angiosarcoma in the United States: 1964-1974.** *Environ Health Perspect* 1981, **41**:107-113.
- 58 Falk H, Waxweiler RJ: **Epidemiological studies of vinyl chloride health effects in the United States.** *Proc R Soc Med* 1976, **69**:303-306.
- 59 Du CL, Wang JD: **Increased morbidity odds ratio of primary liver cancer and cirrhosis of the liver among vinyl chloride monomer workers.** *Occup Environ Med* 1998, **55**:528-532.
- 60 Cooper WC: **Epidemiologic study of vinyl chloride workers: mortality through December 31, 1972.** *Environ Health Perspect* 1981, **41**:101-106.
- 61 Byrén D, Engholm G, Englund A, Westerholm P: **Mortality and cancer morbidity in a group of Swedish VCM and PCV production workers.** *Environ Health Perspect* 1976, **17**:167-170.
- 62 Boffetta P, Matisane L, Mundt KA, Dell LD: **Meta-analysis of studies of occupational exposure to vinyl chloride in relation to cancer mortality.** *Scand J Work Environ Health* 2003, **29**:220-229.
- 63 Langård S, Rosenberg J, Andersen A, Heldaas SS: **Incidence of cancer among workers exposed to vinyl chloride in polyvinyl chloride manufacture.** *Occup Environ Med* 2000, **57**:65-68.
- 64 Molina G, Holmberg B, Elofsson S, Holmlund L, Moosing R, Westerholm P: **Mortality and cancer rates among workers in the Swedish PVC processing industry.** *Environ Health Perspect* 1981, **41**:145-151.
- 65 Mastrangelo G, Fedeli U, Fadda E, Milan G, Turato A, Pavanello S: **Lung cancer risk in**

- workers exposed to poly(vinyl chloride) dust: a nested case-referent study.** *Occup Environ Med* 2003, **60**:423-428.
- 66 Maltoni C, Lefemine G, Ciliberti A, Cotti G, Carretti D: **Carcinogenicity bioassays of vinyl chloride monomer: a model of risk assessment on an experimental basis.** *Environ Health Perspect* 1981, **41**:3-29.
- 67 Lee CC, Bhandari JC, Winston JM, House WB, Peters PJ, Dixon RL, Woods JS: **Inhalation toxicity of vinyl chloride and vinylidene chloride.** *Environ Health Perspect* 1977, **21**:25-32.
- 68 Keplinger ML, Goode JW, Gordon DE, Calandra JC: **Interim results of exposure of rats, hamsters, and mice to vinyl chloride.** *Ann N Y Acad Sci* 1975, **246**:219-224.
- 69 Hong CB, Winston JM, Thornburg LP, Lee CC, WSoods JS: **Follow-up study on the carcinogenicity of vinyl chloride and vinylidene chloride in rats and mice: tumor incidence and mortality subsequent to exposure.** *J Toxicol Environ Health* 1981, **7**:909-924.
- 70 Feron VJ, Hendriksen CF, Speek AJ, Til HP, Spit BJ: **Lifespan oral toxicity study of vinyl chloride in rats.** *Food Cosmet Toxicol* 1981, **19**:317-333.
- 71 Centre d'écologie et de toxicologie de l'industrie chimique européenne (ECETOC). **The mutagenicity and carcinogenicity of vinyl chloride: a historical review and assessment.** Technical Report No. 31 (1988).
- 72 Popper H, Maltoni C, Selikoff IJ: **Vinyl chloride-induced hepatic lesions in man and rodents. A comparison.** *Liver* 1981, **1**:7-20.
- 73 Drew RT, Boorman GA, Haseman JK, McConnell EE, Busey WM, Moore JA: **The effect of age and exposure duration on cancer induction by a known carcinogen in rats, mice, and hamsters.** *Toxicol Appl Pharmacol* 1983, **68**:120-130.
- 74 Laib RJ, Bolt HM, Cartier R, Bartsch H: **Increased alkylation of liver DNA and cell turnover in young versus old rats exposed to vinyl chloride correlates with cancer susceptibility.** *Toxicol Lett* 1989, **45**:231-239.
- 75 Laib RJ, Stöckle G, Bolt HM, Kunz W: **Vinyl chloride and trichloroethylene: comparison of alkylating effects of metabolites and induction of preneoplastic enzyme deficiencies in rat liver.** *J Cancer Res Clin Oncol* 1979, **94**:139-147.
- 76 Dogliotti E: **Molecular mechanisms of carcinogenesis by vinyl chloride.** *Ann Ist Super Sanita* 2006, **42**:163-169.
- 77 Fleig I, Thiess A: **Mutagenicity of vinyl chloride.** *J. Occup. Med.* 1987, **20**:
- 78 Anderson D, Richardson CR: **Issues relevant to the assessment of chemically induced chromosome damage in vivo and their relationship to chemical mutagenesis.** *Mutat Res* 1981, **90**:261-272.
- 79 Richardson CR, Styles JA, Bennett IP: **Activity of vinyl chloride monomer in the mouse micronucleus assay.** *Mutat Res* 1983, **122**:139-142.
- 80 Short RD, Minor JL, Winston JM, Lee CC: **A dominant lethal study in male rats after repeated exposures to vinyl chloride or vinylidene chloride.** *J Toxicol Environ Health* 1977, **3**:965-968.
- 81 Purchase IF, Richardson CR, Anderson D: **Letter: Chromosomal and dominant lethal effects of vinyl chloride.** *Lancet* 1975, **2**:410-411.
- 82 Anderson D, Hodge MC, Purchase IF: **Vinyl chloride: dominant lethal studies in male CD-1 mice.** *Mutat Res* 1976, **40**:359-370.
- 83 Vaglenov A, Lalchev S, Nosko M: **Chromosome aberrations and micronuclei in plastic industry workers exposed to vinyl chloride monomer.** *Cytogenet Cell Genet* 1999, **85(1-2)**:103.
- 84 Sinués B, Sanz A, Bernal ML, Tres A, Alcalá A, Lanuza J, Ceballos C, Sáenz MA: **Sister**

- chromatid exchanges, proliferating rate index, and micronuclei in biomonitoring of internal exposure to vinyl chloride monomer in plastic industry workers. *Toxicol Appl Pharmacol* 1991, **108**:37-45.
- 85 Picciano DJ, Flake RE, Gay PC, Kilian DJ: **Vinyl chloride cytogenetics**. *J Occup Med* 1977, **19**:527-530.
- 86 Kucerová M, Polívková Z, Bátorá J: **Comparative evaluation of the frequency of chromosomal aberrations and the SCE numbers in peripheral lymphocytes of workers occupationally exposed to vinyl chloride monomer**. *Mutat Res* 1979, **67**:97-100.
- 87 Hüttner E, Götze A, Nikolova T: **Chromosomal aberrations in humans as genetic endpoints to assess the impact of pollution**. *Mutat Res* 1999, **445**:251-257.
- 88 Hüttner E, Nikolova T: **Cytogenetic analysis of peripheral lymphocytes in a population exposed to vinyl chloride through an accidental release into the environment**. *Toxicol Lett* 1998, **96-97**:143-148.
- 89 Hrivnak L, Rozinova Z, Korony S, Fabianova E: **Cytogenetic analysis of peripheral blood lymphocytes in workers exposed to vinyl chloride**. *Mutat Res* 1990, **240**:83-85.
- 90 Heath CJ, Fable H, Creech JJ: **Characteristics of cases of angiosarcoma of the liver among vinyl chloride workers in the United States**. *Ann N Y Acad Sci* 1975, **246**:231-236.
- 91 Hansteen IL, Hillestad L, Thiis-Evensen E, Heldaas SS: **Effects of vinyl chloride in man: a cytogenetic follow-up study**. *Mutat Res* 1978, **51**:271-278.
- 92 Garaj-Vrhovac V, Fučić A, Horvat D: **Comparison of chromosome aberration and micronucleus induction in human-lymphocytes after occupational exposure to vinyl chloride monomer and microwave radiation**. *Period Biol* 1990, **92(4)**:41-416.
- 93 Funes-Cravioto F, Lambert B, Lindsten J, Ehrenberg L, Natarajan AT, Osterman-Golkar S: **Letter: chromosome aberrations in workers exposed to vinyl chloride**. *Lancet* 1975, **1**:459.
- 94 Fucić A, Barković D, Garaj-Vrhovac V, Kubelka D, Ivanic B, Dabo T, Mijić A: **A nine-year follow up study of a population occupationally exposed to vinyl chloride monomer**. *Mutat Res* 1996, **361**:49-53.
- 95 Fucić A, Hitrec V, Garaj-Vrhovac V, Barkovic D, Kubelka D: **Relationship between locations of chromosome breaks induced by vinyl chloride monomer and lymphocytosis**. *Am J Ind Med* 1995, **27**:565-571.
- 96 Fucić A, Garaj-Vrhovac V, Barković D, Kubelka D: **The sensitivity of the micronucleus assay for the detection of occupational exposure to vinyl chloride monomer**. *Mutat Res* 1994, **325**:53-56.
- 97 Fucić A, Garaj-Vrhovac V, Dimitrović B, Skara M: **The persistence of sister-chromatid exchange frequencies in men occupationally exposed to vinyl chloride monomer**. *Mutat Res* 1992, **281**:129-132.
- 98 Ducatman A, Hirschhorn K, Selikoff IJ: **Vinyl chloride exposure and human chromosome aberrations**. *Mutat Res* 1975, **31**:163-168.
- 99 Becker R, Nikolova T, Wolff I, Lovell D, Hüttner E, Foth H: **Frequency of HPRT mutants in humans exposed to vinyl chloride via an environmental accident**. *Mutat Res* 2001, **494**:87-96.
- 100 Anderson D: **Factors contributing to biomarker responses in exposed workers**. *Mutat Res* 1999, **428**:197-202.
- 101 Fucic A, Horvat D, Dimitrovic B: **Localization of breaks induced by vinyl chloride in the human chromosomes of lymphocytes**. *Mutat Res* 1990, **243**:95-99.
- 102 Zhao MY, Ying CJ, Shao N, Yang Y, Yang CF, Shi L, Liu WQ: **The study of health effects of vinyl chloride air pollution on population**. *Biomed Environ Sci* 1994, **7**:136-143.

- 103 Du CL, Kuo ML, Chang HL, Sheu TJ, Wang JD: **Changes in lymphocyte single strand breakage and liver function of workers exposed to vinyl chloride monomer.** *Toxicol Lett* 1995, **77**:379-385.
- 104 Awara WM, El-Nabi SH, El-Gohary M: **Assessment of vinyl chloride-induced DNA damage in lymphocytes of plastic industry workers using a single-cell gel electrophoresis technique.** *Toxicology* 1998, **128**:9-16.
- 105 Singer B, Spengler SJ, Chavez F, Kuśmierk JT: **The vinyl chloride-derived nucleoside, N2,3-ethenoguanosine, is a highly efficient mutagen in transcription.** *Carcinogenesis* 1987, **8**:745-747.
- 106 Osterman-Golkar S, Jultmark D, Segerback D: **Alkylation of DNA and proteins in mice exposed to vinyl chloride.** *Biochem Biophys Res Commun* 1977, **76**:259-266.
- 107 Green T, Hathway DE: **Interactions of vinyl chloride with rat-liver DNA in vivo.** *Chem Biol Interact* 1978, **22**:211-224.
- 108 Eberle G, Barbin A, Laib RJ, Ciroussel F, Thomale J, Bartsch H, Rajewsky MF: **1,N6-etheno-2'-deoxyadenosine and 3,N4-etheno-2'-deoxycytidine detected by monoclonal antibodies in lung and liver DNA of rats exposed to vinyl chloride.** *Carcinogenesis* 1989, **10**:209-212.
- 109 Ciroussel F, Barbin A, Eberle G, Bartsch H: **Investigations on the relationship between DNA ethenobase adduct levels in several organs of vinyl chloride-exposed rats and cancer susceptibility.** *Biochem Pharmacol* 1990, **39**:1109-1113.
- 110 Bolt HM: **Metabolic activation of vinyl chloride, formation of nucleic acid adducts and relevance to carcinogenesis.** *IARC Sci Publ* 1986, :261-268.
- 111 Walles SA, Holmberg B, Svensson K, Osterman-Golkar S, Sigvardsson K, Lindblom K: **Induction of single-strand breaks in liver DNA of mice after inhalation of vinyl chloride.** *IARC Sci Publ* 1988, :227-231.
- 112 Swenberg JA, Fedtke N, Ciroussel F, Barbin A, Bartsch H: **Etheno adducts formed in DNA of vinyl chloride-exposed rats are highly persistent in liver.** *Carcinogenesis* 1992, **13**:727-729.
- 113 Morinello EJ, Ham AL, Ranasinghe A, Nakamura J, Upton PB, Swenberg JA: **Molecular dosimetry and repair of N(2),3-ethenoguanine in rats exposed to vinyl chloride.** *Cancer Res* 2002, **62**:5189-5195.
- 114 Fedtke N, Boucheron JA, Walker VE, Swenberg JA: **Vinyl chloride-induced DNA adducts. II: Formation and persistence of 7-(2'-oxoethyl)guanine and N2,3-ethenoguanine in rat tissue DNA.** *Carcinogenesis* 1990, **11**:1287-1292.
- 115 du Pont: **Initial submission: Mutagenicity activity of chloroethylene in the Salmonella/microsome assay with cover letter dated 05/08/92 and attachments. Submitted to the U.S. Environmental Protection Agency under TSCA Section 8EHQ. OTS0539547.** 1992.
- 116 du Pont: **Initial submission: In vitro microbial mutagenicity studies of chloroethylene with cover letter dated 05/08/92 and attachments. Submitted to the U.S. Environmental Protection Agency under Section 8EHQ. OTS0539817.** 1992, .
- 117 de Meester C, Duverger-van Bogaert M, Lambotte-Vandepaer M, Roberfroid M, Poncelet F, Mercier M: **Mutagenicity of vinyl chloride in the Ames test: possible artifacts related to experimental conditions.** *Mutat Res* 1980, **77**:175-179.
- 118 Victorin K, Ståhlberg M: **A method for studying the mutagenicity of some gaseous compounds in Salmonella typhimurium.** *Environ Mol Mutagen* 1988, **11**:65-77.
- 119 Simmon V, Kauhanen K, Tardiff R: **Mutagenic activity of chemicals identified in drinking water.** In: Scott D, Bridges BA, Sobels FH, eds. *Progress in genetic toxicology:*

- Proceedings of the Second International Conference on Environmental Mutagens, Edinburgh, July 11-15, 1977. Amsterdam: Elsevier/North Holland Biomedical Press 1977, :249-258.*
- 120 Shahin M: **The non-mutagenicity and -recombinogenicity of vinyl chloride in the absence of metabolic activation.** *Mutat Res* 1976, **40**:269-272.
- 121 Rannug U, Göthe R, Wachtmeister CA: **The mutagenicity of chloroethylene oxide, chloroacetaldehyde, 2-chloroethanol and chloroacetic acid, conceivable metabolites of vinyl chloride.** *Chem Biol Interact* 1976, **12**:251-263.
- 122 Rannug U, Johansson A, Ramel C: **The mutagenicity of vinyl chloride after metabolic activation.** *Ambio* 1974, **3**:194-197.
- 123 Poncelet F, de Meester C, Duverger-van Bogaert M, Lambotte-Vandepaer M, Roberfroid M, Mercier M: **Influence of experimental factors on the mutagenicity of vinylic monomers.** *Arch Toxicol Suppl* 1980, **4**:63-66.
- 124 McCann J, Simmon V, Streitwieser D, Ames BN: **Mutagenicity of chloroacetaldehyde, a possible metabolic product of 1,2-dichloroethane (ethylene dichloride), chloroethanol (ethylene chlorohydrin), vinyl chloride, and cyclophosphamide.** *Proc Natl Acad Sci U S A* 1975, **72**:3190-3193.
- 125 Malaveille C, Bartsch H, Barbin A, Camus AM, Montesano R, Croisy A, Jacquignon P: **Mutagenicity of vinyl chloride, chloroethyleneoxide, chloroacetaldehyde and chloroethanol.** *Biochem Biophys Res Commun* 1975, **63**:363-370.
- 126 Jacobsen JS, Perkins CP, Callahan JT, Sambamurti K, Humayun MZ: **Mechanisms of mutagenesis by chloroacetaldehyde.** *Genetics* 1989, **121**:213-222.
- 127 Elmore JD, Wong JL, Laumbach AD, Streips UN: **Vinyl chloride mutagenicity via the metabolites chlorooxirane and chloroacetaldehyde monomer hydrate.** *Biochim Biophys Acta* 1976, **442**:405-419.
- 128 Bartsch H: **Predictive value of mutagenicity tests in chemical carcinogenesis.** *Mutat Res* 1976, **38**:177-190.
- 129 Bartsch H, Malaveille C, Montesano R: **Human, rat and mouse liver-mediated mutagenicity of vinyl chloride in S. typhimurium strains.** *Int J Cancer* 1975, **15**:429-437.
- 130 Andrews AW, Zawistowski ES, Valentine CR: **A comparison of the mutagenic properties of vinyl chloride and methyl chloride.** *Mutat Res* 1976, **40**:273-276.
- 131 du Pont: **Initial submission: Chloroethylene: Chinese hamster ovary assay for mutagenicity with cover letter dated 05/08/92 and attachments. Submitted to the U.S. Environmental Protection Agency under TSCA Section 8EHQ. OTS0539535.** 1992, .
- 132 Huberman E, Bartsch H, Sachs L: **Mutation induction in Chinese hamster V79 cells by two vinyl chloride metabolites, chloroethylene oxide and 2-chloroacetaldehyde.** *Int J Cancer* 1975, **16**:639-644.
- 133 Drevon C, Kuroki T: **Mutagenicity of vinyl chloride, vinylidene chloride and chloroprene in V79 Chinese hamster cells.** *Mutat Res* 1979, **67**:173-182.
- 134 Loprieno N, Barale R, Baroncelli S, Bauer C, Bronzetti G, Camellini A, Cercignani G, Corsi C, Gervasi G, Leporini C, Nieri R, Rossi AM, Stretti G, Turchi G: **Evaluation of the genetic effects induced by vinyl chloride monomer (VCM) under mammalian metabolic activation: studies in vitro and in vivo.** *Mutat Res* 1976, **40**:85-96.
- 135 Loprieno N, Barale R, Baroncelli S, Bartsch H, Bronzetti G, Camellini A, Corsi C, Frezza D, Nieri R, Leporini C, Rosellini D, Rossi AM: **Induction of gene mutations and gene conversions by vinyl chloride metabolites in yeast.** *Cancer Res* 1977, **37**:253-257.
- 136 Laib RJ, Bolt HM: **Trans-membrane alkylation: a new method for studying irreversible binding of reactive metabolites to nucleic acids.** *Biochem Pharmacol* 1980, **29**:449-452.
- 137 Asakura M, Sasaki T, Sugiyama T, Arito H, Fukushima S, Matsushima T: **An improved**

- system for exposure of cultured mammalian cells to gaseous compounds in the chromosomal aberration assay. *Mutat Res* 2008, **652**:122-130.
- 138 Laib RJ, Bolt HM: **Alkylation of RNA by vinyl chloride metabolites in vitro and in vivo: formation of 1-N(6)-etheno-adenosine.** *Toxicology* 1977, **8**:185-195.
- 139 Fernandes PH, Kanuri M, Nechev LV, Harris TM, Lloyd RS: **Mammalian cell mutagenesis of the DNA adducts of vinyl chloride and crotonaldehyde.** *Environ Mol Mutagen* 2005, **45**:455-459.
- 140 Giri AK: **Genetic toxicology of vinyl chloride--a review.** *Mutat Res* 1995, **339**:1-14.
- 141 Ottenwälder H, Bolt HM: **Metabolic activation of vinyl chloride and vinyl bromide by isolated hepatocytes and hepatic sinusoidal cells.** *J Environ Pathol Toxicol* 1980, **4**:411-417.
- 142 Weihrauch M, Bader M, Lehnert G, Koch B, Wittekind C, Wrbitzky R, Tannapfel A: **Mutation analysis of K-ras-2 in liver angiosarcoma and adjacent nonneoplastic liver tissue from patients occupationally exposed to vinyl chloride.** *Environ Mol Mutagen* 2002, **40**:36-40.
- 143 Weihrauch M, Benick M, Lehner G, Wittekind M, Bader M, Wrbitzky R, Tannapfel A: **High prevalence of K-ras-2 mutations in hepatocellular carcinomas in workers exposed to vinyl chloride.** *Int Arch Occup Environ Health* 2001, **74**:405-410.
- 144 Weihrauch M, Benicke M, Lehnert G, Wittekind C, Wrbitzky R, Tannapfel A: **Frequent k-ras -2 mutations and p16(INK4A)methylation in hepatocellular carcinomas in workers exposed to vinyl chloride.** *Br J Cancer* 2001, **84**:982-989.
- 145 Schindler J, Li Y, Marion M, Paroly A, Brandt-Rauf P: **The effect of genetic polymorphisms in the vinyl chloride metabolic pathway on mutagenic risk.** *J Hum Genet* 2007, **52**:448-455.
- 146 Froment O, Boivin S, Barbin A, Bancel B, Trepo C, Marion MJ: **Mutagenesis of ras proto-oncogenes in rat liver tumors induced by vinyl chloride.** *Cancer Res* 1994, **54**:5340-5345.
- 147 Zekri ARN, Bahnassy AA, Madbouly MS, Asaad NY, El-Shehaby AM, Alam El Din HM: **p53 mutation in HCV-genotype-4 associated hepatocellular carcinoma in Egyptian patients.** *J Egypt Natl Canc Inst* 2006, **18**:17-29.
- 148 Weihrauch M, Markwarth A, Lehnert G, Wittekind C, Wrbitzky R, Tannapfel A: **Abnormalities of the ARF-p53 pathway in primary angiosarcomas of the liver.** *Hum Pathol* 2002, **33**:884-892.
- 149 Weihrauch M, Lehnert G, Köckerling F, Wittekind C, Tannapfel A: **p53 mutation pattern in hepatocellular carcinoma in workers exposed to vinyl chloride.** *Cancer* 2000, **88**:1030-1036.
- 150 Smith SJ, Li Y, Whitley R, Marion MJ, Partilo S, Carney WP, Brandt-Rauf PW: **Molecular epidemiology of p53 protein mutations in workers exposed to vinyl chloride.** *Am J Epidemiol* 1998, **147**:302-308.
- 151 Choudhary D, Jansson I, Stoilov I, Sarfarazi M, Schenkman JB: **Expression patterns of mouse and human CYP orthologs (families 1-4) during development and in different adult tissues.** *Arch Biochem Biophys* 2005, **436**:50-61.
- 152 Bièche I, Narjoz C, Asselah T, Vacher S, Marcellin P, Lidereau R, Beaune P, de Waziers I: **Reverse transcriptase-PCR quantification of mRNA levels from cytochrome (CYP)1, CYP2 and CYP3 families in 22 different human tissues.** *Pharmacogenet Genomics* 2007, **17**:731-742.
- 153 Ding X, Kaminsky LS: **Human extrahepatic cytochromes P450: function in xenobiotic metabolism and tissue-selective chemical toxicity in the respiratory and gastrointestinal tracts.** *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2003, **43**:149-173.

- 154 Til HP, Feron VJ, Immel HR: **Lifetime (149-week) oral carcinogenicity study of vinyl chloride in rats.** *Food Chem Toxicol* 1991, **29**:713-718.
- 155 Holmberg B, Kronevi T, Winell M: **The pathology of vinyl chloride exposed mice.** *Acta Vet Scand* 1976, **17**:328-342.
- 156 Sass JO, Superti-Furga A: **Gamma-hydroxybutyric acid.** *N Engl J Med* 2005, **353**:1632-1633.
- 157 Simonato L, L'Abbé KA, Andersen A, Belli S, Comba P, Engholm G, Ferro G, Hagmar L, Langård S, Lundberg I, et al.: **A collaborative study of cancer incidence and mortality among vinyl chloride workers.** *Scand J Work Environ Health* 1991, **17**:159-169.
- 158 Jones RD, Smith DM, Thomas PG: **A mortality study of vinyl chloride monomer workers employed in the United Kingdom in 1940-1974.** *Scand J Work Environ Health* 1988, **14**:153-160.
- 159 Fox AJ, Collier PF: **Mortality experience of workers exposed to vinyl chloride monomer in the manufacture of polyvinyl chloride in Great Britain.** *Br J Ind Med* 1977, **34**:1-10.
- 160 Til H, Immel H, Feron V: **Lifespan oral carcinogenicity study of vinyl chloride in rats.** 1983.
- 161 DeAngelo AB, Daniel FB, McMillan L, Wernsing P, Savage REJ: **Species and strain sensitivity to the induction of peroxisome proliferation by chloroacetic acids.** *Toxicol Appl Pharmacol* 1989, **101**:285-298.
- 162 Bull RJ, Brown JM, Meierhenry EA, Jorgenson TA, Robinson M, Stober JA: **Enhancement of the hepatotoxicity of chloroform in B6C3F1 mice by corn oil: implications for chloroform carcinogenesis.** *Environ Health Perspect* 1986, **69**:49-58.
- 163 Bonvallot N, Dor F: **Valeurs toxicologiques de référence : méthodes d'élaboration.** 2002.
- 164 Nicholson W: **Occupational hazards in the VC-PVC industry..** *Jarvisalo, P. et al., ed. Industrial hazards of plastics and synthetic elastomers New York, Alan R. Liss (Progress in clinical and biological research, Vol. 141)* 1984, :155-176.
- 165 Rockville, MD, Equitable Environmental Health, Inc., 1978.: **Epidemiological study of vinyl chloride workers.** . . , .:
- 166 Klimisch HJ, Andreae M, Tillmann U: **A systematic approach for evaluating the quality of experimental toxicological and ecotoxicological data.** *Regul Toxicol Pharmacol* 1997, **25**:1-5.
- 167 Mitzner W, Brown R, Lee W: **In vivo measurement of lung volumes in mice .** *Physiol. Genomics* 2001, **4**:215-221.
- 168 Brody JS: **Time course of and stimuli to compensatory growth of the lung after pneumonectomy.** *J Clin Invest* 1975, **56**:897-904.
- 169 Vogel, T.M. and McCarty, P.: **Biotransformation of tetrachloroethylene, dichloroethylene, vinyl chloride and carbon dioxide under methanogenic conditions.** *Appl. Environ. Microbiol.* 1985, **49**:1080-1083.
- 170 Borgert C: **EPA's new guidance for assessing cancer risks from early life exposures : Genotoxic mode of action and implications for human health-based standards.** *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 2005, **42**: 245-248.
- 171 Umweltforschungsplan des Bundesministers für Umwelt: **Gefährdungsabschätzung von Umweltschadstoffen - Zur Frage von Unterschieden in der Empfindlichkeit von Kindern gegenüber krebserzeugenden Stoffen im Vergleich zu Erwachsenen.** 2001.

- 172 El Ghissassi F, Barbin A, Bartsch H. **Metabolic activation of vinyl chloride by rat liver microsomes: low-dose kinetics and involvement of cytochrome P450 2E1.** *Biochem Pharmacol.* 1998 May 1;55(9):1445-52.
- 173 Lilly PD, Thornton-Manning JR, Gargas ML, Clewell HJ, Andersen ME. **Kinetic characterization of CYP2E1 inhibition in vivo and in vitro by the chloroethylenes.** *Arch Toxicol.* 1998 Oct;72(10):609-21
- 174 El Ghissassi F, Barbin A, Nair J, Bartsch H. **Formation of 1,N6-ethenoadenine and 3,N4-ethenocytosine by lipid peroxidation products and nucleic acid bases.** *Chem Res Toxicol.* 1995 Mar;8(2):278-83.
- 175 Nair J, Barbin A, Guichard Y, Bartsch H. **1,N6-ethenodeoxyadenosine and 3,N4-ethenodeoxycytine in liver DNA from humans and untreated rodents detected by immunoaffinity/³²P-postlabeling.** *Carcinogenesis.* 1995 Mar;16(3):613-7.
- 176 Swenberg JA, Ham A, Koc H, Morinello E, Ranasinghe A, Tretyakova N, Upton PB, Wu K. **DNA adducts: effects of low exposure to ethylene oxide, vinyl chloride and butadiene.** *Mutat Res.* 2000 Jan 3;464(1):77-86.

ANNEXES

Annexe 1 : Tableau de synthèse des études chez l'Homme

Type d'étude	Lieu	Nombre et type de personnes exposées	Durée d'exposition	Niveau d'exposition	Effets critiques observés	Force de l'association observée	SMR, OR, RR ⁽¹⁾	Référence
Exposition par inhalation								
étude de cohorte multi-centrique	4 pays européens (Italie, Norvège, Suède et Royaume Uni)	12 700 travailleurs de l'industrie du chlorure de vinyle dans 19 usines	de 3 mois à 37 ans	modéré à élevé écart type : 1 - 30 614 ppm moyennes : 1 à 3 603 ppm	cancer du foie, angiosarcomes, carcinomes hépatocellulaires	association forte entre l'exposition cumulée au CV et le cancer du foie pas d'association certaine concernant les autres pathologies (maladies chroniques du foie)	ratio de mortalité : 2,40 intervalle de confiance 95% (1,80 - 3,14)	[50] Ward et al. 2001 (IARC)
étude de cas	France	2 employés de l'industrie	employé 1 : 11 ans employé 2 : 15 ans	employé 1 : 50 - 100 ppm employé 2 : 200 - 500 ppm	carcinome hépatocellulaire	l'exclusion des facteurs de risques suggère une relation entre l'exposition au CV et les tumeurs observées	-	[51] Saurin et al. 1997
études épidémiologiques	Etats-Unis	10 173 employés dans 37 usines	> 1 an	faible à élevé	tumeurs malignes du cerveau et du système nerveux angiosarcome hépatique	association forte entre l'exposition au CV et les tumeurs du cerveau et du système nerveux association certaine entre l'exposition au CV et l'angiosarcome hépatique association faible pour les autres pathologies	ratio de mortalité standardisé (SMR) : - toutes pathologies : 89 - toutes tumeurs malignes : 104 - tumeurs du cerveau et système nerveux : 203	[60] Cooper 1981

Méta-analyses de : - 2 études de cohorte multi-centriques - 6 autres études	Italie, Norvège, Suède et Royaume Uni, Etats-Unis, Canada, France, Allemagne, Chine, Taïwan, Union Soviétique	de 451 à 12 700 employés dans une centaine d'usines	multiples	modéré à élevé	cancer du foie autre que angiosarcome, cancer du poumon, cancer du cerveau, sarcome des tissus, néoplasmes lymphatiques et hématopoiétiques	association forte pour le carcinome hépatocellulaire et le sarcome des tissus association certaine pour les cancers du poumon et du cerveau et les néoplasmes lymphatiques et hématopoiétiques association faible pour les autres pathologies	ratio de mortalité standardisé (méta-SMR) : - cancer du foie autre que angiosarcome : 1,35 (95% IC 1,04-1,77) - cancer du poumon : 0,90 (95% IC 0,77 - 1,00) - cancer du cerveau : 1,26 (95% IC 0,98 - 1,62) - sarcome des tissus : 2,52 (95% IC 1,56 - 4,07) - néoplasmes lymphatiques et hématopoiétiques : 0,90 (95% IC 0,75 - 1,01)	[62] Boffetta et al. 2003
cohorte de travailleurs en industrie VCM / PVC	Suède	771 employés	de < 1 an à > 10 ans	multiples	cancer du foie et du pancréas, angiosarcomes du foie, maladies cardiovasculaires et cérébrovasculaires	élevée pour les cancers du foie et du pancréas	SMR : - cancer foie / pancréas : 413 - 589 - maladies circulatoires : 153 - 137 - infarctus du myocarde : 164 - 122 - maladies cérébrovasculaires : 198 - 186 - hémorragie cérébrale : 338 - 288	[61] Byrén et al. 1976
cohorte de travailleurs en industrie PVC	Taiwan	2224 employés de 5 usines de PVC	de 8 à 29 ans	multiples	cancer du foie, cirrhose du foie et autres maladies chroniques Effet synergique possible avec l'hépatite B	élevée pour le cancer du foie	Morbidity Odds Ratio (MOR) : - cancer du foie : 4,5 - 6,5 - cirrhose du foie : 1,7 - 2,1 - autres maladies chroniques : 1,5 - 2	[59] Du and Wang 1998
enquête sur l'angiosarcome hépatique	Etats-Unis	168 cas identifiés	multiples	multiples	angiosarcome hépatique	élevée pour les employés de l'industrie du PVC	-	[57] Falk et al. 1981
revue d'études épidémiologiques	Etats-Unis	multiples	multiples	multiples	angiosarcome hépatique, cancer du système respiratoire (adénocarcinome du poumon)	significative pour l'angiosarcome hépatique et l'adénocarcinome du poumon	-	[58] Falk and Waxweiler 1976

étude de cohorte	Suède	1970 employés de l'industrie du PVC (4 firmes)	de 3 mois à plus de 2 ans	faible (1), moyenne (2) ou élevée (3)	tumeurs des organes digestifs, augmentation du taux d'infarctus du myocarde	non confirmée statistiquement	Odd Ratio : - tumeurs malignes 1,21 - tumeurs des organes digestifs 1,63 - maladies cardio-vasculaires 0,91 - infarctus du myocarde 1,49 - accidents, suicides 1,42	[64] Molina et al. 1981
étude de cohorte	Italie	38 cas de cancer du poumon + 224 cas témoin sans cancer / industrie du PVC	multiples	exposition moyenne cumulée au CV (en ppmV x années) : - cas : 1221 - témoins : 1918	cancer du poumon	augmentation significative des cancers du poumon associée à l'exposition aux poussières de PVC	OR de 1,20 (95% 1,08 - 1,35)	[65] Mastrangelo et al. 2003
étude cas-témoin	Italie	1658 employés	multiples	exposition moyenne cumulée au CV (en ppmV x années) : - cas HCC : 4223 - cas LC : 2845 - témoins : 1367	carcinome hépatocellulaire et cirrhose du foie	forte effet synergique avec la consommation d'alcool effet additif avec une infection hépatique virale	Odd Ratio : pour une augmentation de la concentration en CV de 1000 ppm*an : - HCC 1,71 (95% 1,28-2,44) - LC 1,37 (95% 1,13-1,69)	[52] Mastrangelo et al. 2004
étude de cas	Royaume Uni	20 hommes âgés de 37 à 71 ans provenant de 2 firmes industrielles	de 3 à 29 ans	multiples	angiosarcome du foie	-	-	[53] Lee et al. 1996
étude de cohorte	Norvège	428 employés de l'industrie	> 12 mois	de 100 à 2000 ppm	cancer du poumon mélanomes cancer de la thyroïde	significative pour le cancer de la peau	OR 95% : - cancer du poumon : 0,65-2,46 - mélanome malin : 1,36-6,96 cancer spinocellulaire : 0,97-6,98 - tumeurs du cerveau : 0,14-4,05	[63] Langard et al. 2000

revue d'études épidémiologiques	divers	diverses cohortes	multiples	multiples	cancer du foie, cancer du système digestif, cancer du cerveau, cancer du système lymphatique ou hématopoïétique, cancer du poumon	élevée pour les cancers du foie, du cerveau et du poumon	SMR : - foie et système hépatique : 66-2308 - organes digestifs : 70-151 - cerveau et système neurologique : 55-612 - poumon et système respiratoire : 54-381 - système lymphatique et hématopoïétique : 100-222	[54] Infante 1981
étude de cas	Croatie	2 employés de l'industrie du plastique	cas n°1 : 6 ans cas n°2 : 7 ans	cas n°1 : > 1000 ppm cas n°2 : 50-100 ppm	angiosarcome du foie, hémangiopericytome du foie	significative	-	[55] Hozo et al. 2000
analyse de cohorte	Italie	1658 hommes employés de l'industrie du PVC	multiples	régression de Poisson période 1972 - 1999	confirmation de : - tumeurs du foie et cirrhoses du foie : autoclave workers - cancer du poumon : PVC baggers - tumeurs diverses : compound workers	significative	Risques Relatifs : - mortalité blue collar workers (1,55 ; 1,03-2,35) PVC compound w (1,71 ; 1,09-2,67) - cancer du foie (angiosarcome) autoclave workers (9,57 ; 3,71-24,68) - maladies cardiovasculaires PVC baggers (2,25 ; 1,08-4,70)	[56] Gennaro et al. 2008

Annexe 2 : Résumé des études animales par ingestion de Feron *et al.*, 1981 et Til *et al.*, 1991

Référence simplifiée de l'étude animale	Feron <i>et al.</i> , 1981	Til <i>et al.</i> , 1991
Cité dans la synthèse (récente) d'un organisme reconnu	ATSDR 2006 ; OCDE (SIDS Initial Assessment Report), 2001 ; US EPA 200 ; ECTOC, 1988	ATSDR 2006 ; OCDE (SIDS Initial Assessment Report), 2001 ; US EPA 200 ; ECTOC, 1988
Evaluation par cet organisme	OCDE : (2) valid with restriction	OCDE : (1) valid without restriction
Type d'étude	Etude de cancérogénèse	Etude de cancérogénèse
Espèce / souche étudiée	Rats Wistar (SPF colony du Central Institute for the Breeding of Laboratory Animals TNO , Zeist)	Rats Wistar (SPF colony du Central Institute for the Breeding of Laboratory Animals TNO , Zeist)
Sexe et nombre d'animaux par lot (groupes de doses)	60 mâles/groupe 60 femelles/groupe	50-100 mâles/groupe 50-100 femelles/groupe
Age des animaux	-	-
Voie d'exposition	Ingestion (poudre de PVC contenant du CVM incorporée à la ration alimentaire)	Ingestion (poudre de PVC contenant du CVM incorporée à la ration alimentaire)
Temps d'exposition quotidien	Accès à la nourriture 4 h/j	Accès à la nourriture 4 h/j
Fréquence et durée du traitement	fin de l'expérimentation lorsque 75% des témoins morts 135 semaines : mâles 144 semaines : femelles	149 semaines
Pré-exposition éventuelle	-	-
Doses ou concentrations d'expositions	1,7;5,0;14,1 mg/kg p.c. CV disponible inférieur au CV absorbé (Dose d'exposition correspond à la dose mesurée dans les rations alimentaires moins les doses mesurées dans les matières fécales)	0,014;0,13;1,3 mg/kg p.c. CV disponible inférieur au CV absorbé (Dose d'exposition correspond à la dose mesurée dans les rations alimentaires moins les doses mesurées dans les matières fécales)
Groupe témoin	80 mâles + 80 femelles	100 mâles + 100 femelles
Tests statistiques utilisés	test du χ^2	test du χ^2
Effet(s) critique(s) observé(s)	Angiosarcomes hépatiques carcinomes hépatocellulaires nodules néoplasiques	Altération des foyers cellulaires Lésions hépatiques : polymorphismes, kystes, nodules néoplasiques, carcinomes et angiosarcomes
Autres effets mis en évidence	Angiosarcomes extrahépatiques abdominaux et pulmonaires Tumeurs de la glande de Zymbal	Carcinomes hépatocellulaires (mâles - 1,3 mg/kg) (angiosarcomes - femelles) Rmq : aucun effet observé sur d'autres organes
Relation dose-réponse	carcinomes hépatocellulaires nodules néoplasiques angiosarcomes pulmonaire : statistiquement significatif uniquement aux faibles doses chez les femelles	accroissement significatif des tumeurs hépatiques uniquement à la plus haute dose testée
BPL	non précisé	BPL

Annexe 3 : Résumé des études animales par ingestion de Maltoni *et al.* (1981)

Référence simplifiée de l'étude animale	Maltoni et al., 1981	Maltoni et al., 1981
	BT27	BT11
Cité dans la synthèse (récente) d'un organisme reconnu	ATSDR 2006 ; OCDE (SIDS Initial Assessment Report), 2001 ; US EPA 2000	
<i>Evaluation par cet organisme</i>	OCDE : (2) valid with restriction	
	US EPA : remise en cause du véhicule utilisé pour le gavage des animaux qui peut avoir un impact sur la toxicité : potentialisation des effets cancérogènes génotoxiques sur le foie de l'huile végétal	
Type d'étude	Etude de toxicité chronique	
Espèce / souche étudiée	Rat Sprague-Dawley /colonie Institut of oncology an Tumor Center Bologna	Rat Sprague-Dawley /colonie Institut of oncology an Tumor Center Bologna
Sexe et nombre d'animaux par lot (groupes de doses)	75 mâles/groupe 75 femelles/groupe	40 mâles/groupe 40 femelles/groupe
Age des animaux	13 semaines	10 semaines
Voie d'exposition	Ingestion (vehicule : huile d'olive vierge)	Ingestion (vehicule : huile d'olive vierge)
Fréquence et durée du traitement	5 j/semaine pendant 52 semaines (10 rats par groupes pendant 59 semaines / 104 sem. Initialement prévues)	5 j/semaine pendant 52 semaines
Doses ou concentrations d'expositions	0,03;0,3;1 mg/kg p.c.	3,33;16,65;50 mg/kg p.c.
Groupe témoin	75 mâles + 75 femelles	40 mâles + 40 femelles
Tests statistiques utilisés	test de Fisher ($p \leq 0,05$) : pas suffisamment sensible dans les conditions expérimentales selon les auteurs	test de Fisher ($p \leq 0,05$) : pas suffisamment sensible dans les conditions expérimentales selon les auteurs
Effets critiques observés	(angiosarcomes hépatiques : non statistiquement significatif)	Angiosarcomes hépatiques
Autres effets mis en évidence		tumeurs de la glande de Zymbal, angiosarcomes extra hépatiques et néphroblastomes
Relation dose-réponse		accroissement significatif de l'incidence d'angiosarcomes hépatiques (relation dose-réponse)
BPL	BPL	BPL

Annexe 4 : résumé des études animales par inhalation de Maltoni *et al.*, 1981

Référence simplifiée de l'étude animale	Maltoni et al., 1981 BT1	Maltoni et al., 1981 BT2	Maltoni et al., 1981 BT9	Maltoni et al., 1981 BT15
Cité dans la synthèse (récente) d'un organisme reconnu	ATSDR 2006 ; OCDE (SIDS Initial Assessment Report), 2001 ; US EPA 2000			
Evaluation par cet organisme	OCDE : (2) valid with restriction			
Type d'étude	Etude toxicité long terme			
Espèce / souche étudiée	Rat Sprague-Dawel /colonie Institut of oncology an Tumor Center Bologna	Rat Sprague-Dawel /colonie Institut of oncology an Tumor Center Bologna	Rat Sprague-Dawel /colonie Institut of oncology an Tumor Center Bologna	Rat Sprague-Dawel /colonie Institut of oncology an Tumor Center Bologna
Sexe et nombre d'animaux par lot (groupes de doses)	30 mâles/groupe 30 femelles/groupe	60 mâles/groupe 60 femelles/groupe	50 mâles 50 femelles	60 mâles/groupe 60 femelles/groupe
Age des animaux	13 semaines	13 semaines	11 semaines	13 semaines
Voie d'exposition	Inhalation	Inhalation	Inhalation	Inhalation
Temps d'exposition quotidien	4 h/j	4 h/j	4 h/j	4 h/j
Fréquence et durée du traitement	5 j/semaine pendant 52 semaines	5 j/semaine pendant 52 semaines	5 j/semaine pendant 52 semaines	5 j/semaine pendant 52 semaines
Doses ou concentrations d'expositions	50, 250, 500, 2500, 6000, 10000 ppm	100, 150, 200 ppm	50 ppm	1, 5, 10, 25 ppm
Groupe témoin	30 mâles + 30 femelles	85 mâles + 100 femelles	150 mâles 150 femelles	60 mâles + 60 femelles
Tests statistiques utilisés	test de Fisher ($p \leq 0,05$)(2)	test de Fisher ($p \leq 0,05$)(2)	test de Fisher ($p \leq 0,05$)(2)	test de Fisher ($p \leq 0,05$)(2)
Effet critique observé	Angiosarcomes hépatiques carcinome de la glande de Zymbal			
Autres effets observés	Angiosarcomes extrahépatiques Hépatomes Nodules néoplasiques Néphroblastomes Neuroblastomes carcinomes de la glande mammaire, papillomes du pré estomac			
Relation dose-réponse	Tumeurs hépatiques (angiosarcomes hépatiques, carcinomes hépatocellulaires et nodules néoplasiques) Carcinomes de la glande Zymbal			
BPL	BPL			

Annexe 5 : Résumé de l'étude par inhalation de Lee *et al.*, 1977

Référence simplifiée de l'étude animale	Lee et al. 1977	Lee et al. 1977
Cité dans la synthèse (récente) d'un organisme reconnu	ATSDR 2006 ; OCDE (SIDS Initial Assessment Report), 2001 ; US EPA 2000	ATSDR 2006 ; OCDE (SIDS Initial Assessment Report), 2001 ; US EPA 2000
Evaluation par cet organisme	OCDE : (2) valid with restriction	OCDE : (2) valid with restriction
Type d'étude	Etude de toxicité chronique	Etude de toxicité chronique
Espèce / souche étudiée	Souris (CD-1)	Rat CD (Charles River Breeding Laboratories, Wilmington, Mass)
Sexe et nombre d'animaux par lot (groupes de doses)	36 mâles et femelles / groupe	36 mâles et femelles / groupe
Age des animaux	environ 2 mois	environ 2 mois
Voie d'exposition	inhalation	inhalation
Temps d'exposition quotidien	6 h/j	6 h/j
Fréquence et durée du traitement	5 j/sem pdt 12 mois	5 j/sem pdt 12 mois
Doses ou concentrations d'expositions	50, 250, 1000 ppm	50, 250, 1000 ppm
Groupe témoin	36 mâles et femelles	36 mâles et femelles
Tests statistiques utilisés	<i>two sample rank test</i>	<i>two sample rank test</i>
Effet critique observé	Adénomes bronchoalvéolaires Lésions hépatiques : congestion et nécrose des hépatocytes	angiosarcomes hépatiques
Autres effets observés	angiosarcomes hépatiques et extrahépatiques adénomes bronchiolo-alvéolaires lymphomes malins adénomes et adénocarcinomes de la glande mammaire	angiosarcomes extrahépatiques notamment pulmonaires hépatomes adénomes bronchoalvéolaires
Relation dose-réponse	angiosarcomes hépatiques adénomes pulmonaires adénomes et adénocarcinomes de la glande mammaire	angiosarcomes hépatiques angiosarcomes pulmonaires
BPL	Non renseigné	Non renseigné

Annexe 6 : Résumé de l'étude par inhalation de Hong *et al.*, 1981

Référence simplifiée de l'étude animale	Hong et al. 1981	
Cité dans la synthèse (récente) d'un organisme reconnu	ATSDR, 2006 – US EPA, 2000	
Evaluation par cet organisme	(2) valid with restriction	
Type d'étude	Etude de cancérogénèse (suivi après période d'exposition < 10 mois)	
Espèce / souche étudiée	souris Albino CD-1(Charles River Breeding Laboratories, Wilmington, Mass)	Rat CD (Charles River Breeding Laboratories, Wilmington, Mass)
Sexe et nombre d'animaux par lot (groupes de doses)	8 à 28 souris mâles/groupe - 8 à 28 souris femelles/groupe	4 à 16 souris mâles/groupe - 4 à 16 souris femelles/groupe
Age des animaux	9 semaines	
Voie d'exposition	inhalation	
Temps d'exposition quotidien	6 h/j	
Fréquence et durée du traitement	5 j/semaine pendant 5, 9 et 28 semaines	5 j/semaine pendant 5, 9, 28 et 45 semaines
Doses ou concentrations d'expositions	50, 250, 1000 ppm	50, 250, 1000 ppm
Groupe témoin	16 à 28 mâles et 16 à 28 femelles	4 à 16 mâles et 4 à 16 femelles
Tests statistiques utilisés	Test de Fisher pour comparer l'incidence de tumeurs – Test d'Armitage (1971) for linear trends. Les auteurs indiquent l'utilisation de ces tests uniquement dans la partie description de la méthodologie	
Effet critique observé	tumeurs bronchio-alvéolaires – carcinome des glandes mammaires	nodules néoplasiques – carcinomes hépatocellulaires – angiosarcomes hépatiques
Autres effets mis en évidence	Autres tumeurs et lésions non reliées systématiquement à l'exposition au CV	angiosarcomes pulmonaires – tumeurs bronchio-alvéolaires – autres tumeurs et lésions :
Relation dose-réponse	angiosarcomes hépatiques tumeurs bronchio-alvéolaires carcinomes des glandes mammaires	nodules néoplasiques carcinomes hépatocellulaires angiosarcomes hépatiques
BPL	Non renseigné	Non renseigné

Annexe 7 : Résumé de l'étude par inhalation de Bi et al., 1985

Référence simplifiée de l'étude animale	Bi et al. 1985
Cité dans la synthèse (récente) d'un organisme reconnu	ATSDR, 2006
Evaluation par cet(ces) organisme(s) Classement Klimisch	(2) valid with restriction
Type d'étude	Etude de toxicité de durée intermédiaire et long terme
Espèce / souche étudiée	rats mâles Wistar
Sexe et nombre d'animaux par lot (groupes de doses)	75 rats/groupe
Age des animaux	
Voie d'exposition	inhalation
Temps d'exposition quotidien	6h/j
Fréquence et durée du traitement	6j/sem pdt 3, 6, 9 ou 12 mois (suivi jusqu'à 18 mois pour les survivants)
Pré-exposition éventuelle	-
Doses ou concentrations d'expositions	10, 100 et 3000 ppm
Groupe témoin	75 rats
Tests statistiques utilisés	test du χ^2
Effet(s) critique(s) observé(s)	Diminution du poids des testicules Dommage aux tubules séminifères Angiosarcomes (foie et poumons)
Relation dose-réponse	Angiosarcomes Effet sur les testicules : relation dose réponse établie
BPL	Non renseigné

Annexe 8 : Résumé de l'étude par inhalation de Keplinger *et al.*, 1975

Référence simplifiée de l'étude animale	Keplinger et al. 1975	Keplinger et al. 1975	Keplinger et al. 1975
Leture (abstract / étude complète)	résultats partiels	résultats partiels	résultats partiels
Cité dans la synthèse (récente) d'un organisme reconnu	ATSDR 2006 ; OCDE (SIDS Initial Assessment Report), 2001 ; US EPA 2000	ATSDR 2006 ; OCDE (SIDS Initial Assessment Report), 2001 ; US EPA 2000	ATSDR 2006 ; OCDE (SIDS Initial Assessment Report), 2001 ; US EPA 2000
Evaluation par cet organisme	OCDE : (2) valid with restriction	OCDE : (2) valid with restriction	OCDE : (2) valid with restriction
Type d'étude	Etude de toxicité de durée intermédiaire	Etude de toxicité de durée intermédiaire	Etude de toxicité de durée intermédiaire
Espèce / souche étudiée	souris CDI Swiss Charles River	rats COBS Charles River	hamsters Golden Syrian
Sexe et nombre d'animaux par lot (groupes de doses)	100 souris mâles/groupe et 100 souris femelles/groupe	100 rats mâles/groupe et 100 rats femelles/groupe	100 hamsters mâles/groupe et 100 hamsters femelles/groupe
Voie d'exposition	inhalation	inhalation	inhalation
Temps d'exposition quotidien	7 h/j	7 h/j	7 h/j
Fréquence et durée du traitement	5 j/sem pdt 9 mois	5 j/sem pdt 9 mois	5 j/sem pdt 9 mois
Doses ou concentrations d'expositions	0, 50, 200, 2500 ppm	0, 50, 200, 2500 ppm	0, 50, 200, 2500 ppm
Effet critique observé	Poumons : adénomes bronchioalvéolaires Angiosarcomes hépatiques, Carcinomes des glandes mammaires	résultats intermédiaires	résultats intermédiaires
Autres effets mis en évidence		Angiosarcome observé chez un rat mâle (2500 ppm) et un rat femelle (200 ppm)	Angiosarcome observé chez un hamster mâle (2500 ppm)
Relation dose-réponse	Accroissement dose-dépendant de l'incidence de l'ensemble des tumeurs après 8 mois d'observation.	absence de données	absence de données
BPL	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné

Annexe 9 : Résumé des études chez l'Homme de Mastrangelo *et al.*, 2004 et Gennera *et al.*, 2008

Référence simplifiée de l'étude	Mastrangelo <i>et al.</i> 2004	Gennera <i>et al.</i> 2008
Type d'étude	étude cas-témoin	analyse de cohorte
Effet étudié	carcinome hépatocellulaire (HCC) et cirrhose du foie (LC) identification du CV comme facteur de risque indépendant pour générer un carcinome hépatocellulaire mise en évidence d'un effet synergique avec la consommation d'alcool et d'un effet additif avec des infections hépatiques virales	cancer du foie (angiosarcome), maladies cardiovasculaires, tumeurs du système hématopoïétique, leucémies, lymphomes, cancer du poumon
Lieu	Italie	Italie
Nombre et type de personnes exposées	1658 hommes employés de l'industrie du PVC	
Voie d'exposition	inhalation	Inhalation
Durées d'exposition	multiples	multiples entre 1950 et 1985
Niveau d'exposition et moyennes	exposition moyenne cumulée au CV (en ppmV x années) : - cas HCC : 4223 - cas LC : 2845 - témoins : 1367	multiples
Type et durée de mesurages	période 1999 - 2002 utilisation de <i>Rothman's synergy index</i> pour évaluer les interactions	régression de Poisson période 1972 - 1999
Effet(s) critique(s) observé(s)	carcinome hépatocellulaire et cirrhose du foie	confirmation de : - tumeurs du foie et cirrhoses du foie : manipulateurs d'autoclave - cancer du poumon : ouvriers à l'emballage - tumeurs diverses : ouvriers à la fabrication
Force de l'association observée	forte effet synergique avec la consommation d'alcool effet additif avec une infection hépatique virale	significative

Référence simplifiée de l'étude	Mastrangelo et al. 2004	Gennaro et al. 2008
Relation dose-réponse les plus significatives	<p>Odd Ratio (95%) :</p> <p>pour une augmentation de la concentration en CV de 1000 ppm*an :</p> <ul style="list-style-type: none"> - HCC 1,71 (1,28-2,44) - LC 1,37 (1,13-1,69) <p>pour une augmentation de la concentration en CV de 2500 ppm*an :</p> <ul style="list-style-type: none"> + consommation d'alcool - HCC 409 (19,6-8553) - LC 752 (55,3-10248) + infection hépatique virale - HCC 210 (7,13-6203) - LC 80,5 (3,67-1763) 	<p>Risques Relatifs (95%) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>mortalité</u> ouvriers (1,55 ; 1,03-2,35 – 229 morts) emballage (1,72 ; 1,04-2,83 – 49 morts) production de granules de PVC à partir de résines (1,71 ; 1,09-2,67 – 72 morts) - <u>cancer du foie (angiosarcome)</u> autoclave (9,57 ; 3,71-24,68 – 7 morts) - <u>maladies cardiovasculaires</u> emballage (2,25 ; 1,08-4,70 – 12 morts) - <u>cancer du poumon</u> emballage (3,3 ; 0,96-10,28 – 11 morts)
Qualité de l'étude	élevée	élevée

Annexe 10 : Méthode de construction de la VTR par ingestion à partir de l'étude épidémiologique de Mastrangelo *et al.* (2004)

L'étude de Mastrangelo *et al.* (2004) [52] a été sélectionnée pour la construction d'une VTR à partir de données chez l'Homme. Il s'agit d'une étude récente dont l'un des objectifs était de rechercher les interactions entre l'exposition au chlorure de vinyle, la consommation d'alcool et les infections virales hépatiques. Elle a permis de mettre en évidence des relations fortes entre ces trois facteurs et la survenue de carcinomes hépatocellulaires et de cirrhose du foie. Ces relations sont corrélées avec des niveaux d'exposition associés au nombre d'années d'exposition (ppmV-année).

En adoptant une démarche proche de la démarche proposée par l'OMS pour proposer sa valeur guide dans les « Guidelines for Air Quality » en 2000, il est possible de construire un excès de risque unitaire d'après l'équation suivante :

$$\text{ERU} = (\text{RR} - 1) / \text{ppmV} - \text{année} \quad (\text{RR pour une étude de cohorte ou OR pour une enquête cas-témoin})$$

Le ppmV – année peut être déterminé en ramenant la concentration d'exposition des travailleurs (10 m³/j pendant 5 j/sem) à une exposition de 20 m³/j pendant 7 j/sem et en pondérant par le nombre d'année d'exposition de ces professionnels.

Soit :

$$\text{ERU} = (\text{RR} - 1) / (\text{concentration} \times 1/2,8 \times \text{années exposition} / 70)$$

Nature et niveau de confiance de la dose repère choisie	Risques relatifs
Nature de la réponse observée	carcinomes hépatocellulaires et cirrhose du foie
Nature de la population de l'étude	Travailleurs dans l'industrie du PVC

A partir des risques relatifs déterminés dans l'étude, les ERU suivants ont pu être calculés :

Risque relatif (95%)	ppmV-année	VTR par inhalation	Effets pris en compte	Etude critique
1,71	1000	0,00071 (ppm) ⁻¹ 0,00027 (mg/m ³) ⁻¹	Carcinomes hépatocellulaires	Mastrangelo et al. 2004 [52]
1,37	1000	0,00037 (ppm) ⁻¹ 0,00014 (mg/m ³) ⁻¹	Cirrhose du foie	

Les VTR construites à partir des données animales plus protectrices que celles établies à partir de l'étude de Mastrangelo *et al.* sont donc retenues par les experts.

Annexe 11 : Annexe relative au modèle PBPK utilisé

Description du modèle :

Le modèle utilisé est celui décrit par l'US EPA et Clewel *et al.* 2001. Il permet de simuler l'absorption, l'accumulation et l'élimination du chlorure de vinyle à travers 5 compartiments qui représentent les poumons, les tissus gras, les tissus richement perfusés, les tissus faiblement perfusés et le foie.

Equation

Les paramètres utilisés ont été décrits par l'US EPA et Clewel *et al.* 2001. Ce modèle a été codé en langage Advanced Continuous simulation language (ACSL), les équations ainsi que les paramètres sont présentes ci-dessous :

INITIAL

LOGICAL CC ! Flag set to .TRUE. for closed chamber runs

!#CAT - BODY WEIGHT

CONSTANT BW = 70.0 !# Body Weight (kg)

!#ENDCAT

!#CAT - SPECIAL FLOW RATES

CONSTANT QPC = 24.0 !# Unscaled Alveolar Vent

CONSTANT QCC = 16.5 !# Unscaled Cardiac Output

!#ENDCAT

!#CAT - FRACTIONAL BLOOD FLOWS TO TISSUES

CONSTANT QLC = 0.26 !# Flow to Liver as % Cardiac Output

CONSTANT QFC = 0.05 !# Flow to Fat as % Cardiac Output

CONSTANT QSC = 0.19 !# Flow to Slow as % Cardiac Output

CONSTANT QRC = 0.52 !# Flow to Rapid as % Cardiac Output

!#ENDCAT

!#CAT - FRACTIONAL VOLUMES OF TISSUES

CONSTANT VLC = 0.026 !# Volume Liver as % Body Weight

CONSTANT VFC = 0.19 !# Volume Fat as % Body Weight

CONSTANT VRC = 0.064 !# Volume Rapid Perfused as % Body Weight

CONSTANT VSC = 0.63 !# Volume Slow Perfused as % Body Weight

CONSTANT VABC = 0.03

CONSTANT VVBC = 0.04

!#ENDCAT

!#CAT - PARTITION COEFFICIENTS -GARGAS ET AL. 1989

CONSTANT PL = 1.45 !# Liver/Blood Partition Coefficient

CONSTANT PF = 20.7 !# Fat/Blood Partition Coefficient

CONSTANT PS = 0.83 !# Slow/Blood Partition Coefficient

CONSTANT PR = 1.45 !# Rapid/Blood Partition Coefficient

```
CONSTANT  PB = 1.16  !# Blood/Air Partition Coefficient
!#ENDCAT

!#CAT - KINETIC CONSTANTS
CONSTANT  MW = 62.5  !# Molecular weight (g/mol)
CONSTANT  VMAX1C = 4.0  !# Scaled VMax for 1st Saturated Pathway
CONSTANT  KM1 = 0.1  !# Km for 1st Saturated Pathway
CONSTANT  VMAX2C = 0.0  !# Scaled VMax for 2nd Saturated Pathway
CONSTANT  KM2 = 10.0  !# Km for 2nd Saturated Pathway
!#ENDCAT

!#CAT - DOSING INFORMATION
CONSTANT  KA = 0.167  !# Oral uptake rate (/hr)
CONSTANT  PDOSE = 0.16  !# Oral dose (mg/kg)
CONSTANT  DRINK = 0.0  !# Dose (mg/kg/day) in H2O
CONSTANT  IVDOSE = 0.0
CONSTANT  TINF = 0.01
CONSTANT  CONC = 0.0  !# Inhaled concentration (ppm)
CONSTANT  CC = .FALSE.  !# Default to open chamber
CONSTANT  TCHNG = 24.0
CONSTANT  NRATS = 3.0  !# Number of rats (for closed chamber)
CONSTANT  KLC = 0.0  !# First order loss from closed chamber(/hr)
CONSTANT  VCHC = 9.1  !# Volume of closed chamber (L)
!#ENDCAT

!#CAT - GSH PARAMETERS
CONSTANT  KGSMC = 0.13  !# Conjugated rate constant with metabolite
CONSTANT  KFEEC = 35.0  !# Conjugated rate constant with non-GSH
CONSTANT  KOC = 28.5  !# Zero order production of GSH
CONSTANT  KBC = 0.12  !# 1st order rate constant for GSH breakdown
CONSTANT  KS = 2000.0  !# Constant controlling resynthesis
CONSTANT  GSO = 5800.0  !# Initial GSH concentration
CONSTANT  KCO2C = 1.6  !# First order CEO breakdown to CO2
CONSTANT  H2O = 55.0  !# Moles of H2O
!#ENDCAT

!#CAT - SIMULATION LENGTH CONTROL
CONSTANT  TSTOP = 24.0
CONSTANT  POINTS = 1.0
CONSTANT  H = 10000.0
!#ENDCAT

! Set initial values

IF (CC) RATS = NRATS      !' Closed chamber simulation'
IF (CC)  KL = KLC

! (Turn off chamber losses so concentration remains constant)
IF (.NOT.CC) RATS = 0.0    !' Open chamber simulation'
IF (.NOT.CC)  KL = 0.0     !' Chamber loss rate'

IF (PDOSE.EQ.0.0) KA = 0.0  !' Parenteral dosing'

! Scaled parameters
```

```

CINT = TSTOP / POINTS
NSTP = CINT*H + 1
VCH = VCHC-RATS*BW      !'Net chamber volume (L)'
AI0 = CONC*VCH*MW/24450.0  !'Initial amount in chamber (mg)'
QC = QCC*BW**0.75      !'Cardiac output'
QP = QPC*BW**0.75      !'Alveolar ventilation'
QL = QLC*QC            !'Liver blood flow'
QF = QFC*QC            !'Fat blood flow'
QS = QSC*QC            !'Slowly-perfused tissue blood flow'
QR = QRC*QC            !'Richly-perfused tissue blood flow'
QC = QL + QF + QS + QR
VL = VLC*BW            !'Liver volume'
VF = VFC*BW            !'Fat tissue volume'
VS = VSC*BW            !'Slowly-perfused tissue volume'
VR = VRC*BW            !'Richly-perfused tissue volume'
VAB = VABC*BW
VVB = VVBC*BW
GSO = VLC*BW*GSO      !'Initial amount of GSH'
KGSM = KGSMC/BW**0.25  ! Reaction with GSH
KFEE = KFEEC/BW**0.25  ! Reaction with other tissues
KO = KOC*BW**0.75     ! Zero order GSH production
KB = KBC/BW**0.25     ! Normal GSH turnover
KCO2 = KCO2C/BW**0.25 ! Production of CO2
VMAX1 = VMAX1C*BW**0.75 !'Maximum rate of metabolism'
VMAX2 = VMAX2C*BW**0.75 !'Maximum rate of metabolism'
VMAX1M = VMAX1C*BW**0.75*1000.0/MW
VMAX2M = VMAX2C*BW**0.75*1000.0/MW
DOSE = PDOSE*BW
KZER = DRINK/24.0 * BW
IVR = IVDOSE * BW / TINF

```

```
END ! END OF INITIAL
```

```
DYNAMIC
```

```
ALGORITHM IALG = 2
```

```
DERIVATIVE
```

```
! Intravenous infusion rate (mg/hr)
```

```
IVZONE = RSW(T.GE.TINF, 0.0, 1.0)
```

```
IV = IVZONE * IVR
```

```
! Calculate Concentration Inhaled (mg/L)
```

```
RAI = RATS*QP*(CA/PB-CI) - (KL*AI)
```

```
AI = INTEG(RAI,AI0)
```

```
CI = AI/VCH * (1.0 - STEP(TCHNG))
```

```
CP = CI*24450.0/MW
```

```
! Concentration after gas exchange (mg/L)
```

```
! (Algebraic Solution for CA after gas exchange)
```

```
CAx = (QC*CV + QP*CI) / (QC + QP/PB)
```

```
AUCB = INTEG(CA,0.0)
```

```
! Concentration in Arterial Blood
```

$$\begin{aligned} \text{RAB} &= \text{QC} * (\text{CAx} - \text{CA}) \\ \text{AAB} &= \text{INTEG}(\text{RAB}, 0.0) \\ \text{CA} &= \text{AAB} / \text{VAB} \end{aligned}$$

! Amount Exhaled (mg)

$$\begin{aligned} \text{CX} &= \text{CAx} / \text{PB} \\ \text{CALPPM} &= \text{CX} * 24450.0 / \text{MW} \\ \text{CXPPM} &= (0.7 * \text{CX} + 0.3 * \text{CI}) * 24450.0 / \text{MW} \\ \text{RAX} &= \text{QP} * \text{CX} \\ \text{AX} &= \text{INTEG}(\text{RAX}, 0.0) \end{aligned}$$

! Amount in Liver Compartment (mg)

$$\begin{aligned} \text{RAL} &= \text{QL} * (\text{CA} - \text{CVL}) - (\text{RAM1} + \text{RAM2}) + \text{RAO} + \text{KZER} \\ \text{AL} &= \text{INTEG}(\text{RAL}, 0.0) \\ \text{CVL} &= \text{AL} / (\text{VL} * \text{PL}) \\ \text{CL} &= \text{AL} / \text{VL} \end{aligned}$$

! AUCL = INTEG(CL,0.0)

! Amounts metabolized in Liver

$$\begin{aligned} \text{RAM1} &= \text{VMAX1} * \text{CVL} / (\text{KM1} + \text{CVL}) \\ \text{RAM2} &= \text{VMAX2} * \text{CVL} / (\text{KM2} + \text{CVL}) \\ \text{RAM} &= \text{RAM1} + \text{RAM2} \\ \text{AM1} &= \text{INTEG}(\text{RAM1}, 0.0) \\ \text{AM2} &= \text{INTEG}(\text{RAM2}, 0.0) \\ \text{AM} &= \text{AM1} + \text{AM2} \\ \text{RISK} &= \text{AM} / \text{VL} \\ \text{RISK1} &= \text{AM1} / \text{VL} \\ \text{AMP} &= \text{AM} * 1000.0 / \text{MW} \\ \text{RAMP} &= (\text{RAM1} + \text{RAM2}) * 1000.0 / \text{MW} \end{aligned}$$

! Amount in Slowly Perfused Tissues (mg)

$$\begin{aligned} \text{RAS} &= \text{QS} * (\text{CA} - \text{CVS}) \\ \text{AS} &= \text{INTEG}(\text{RAS}, 0.0) \\ \text{CVS} &= \text{AS} / (\text{VS} * \text{PS}) \\ \text{CS} &= \text{AS} / \text{VS} \end{aligned}$$

! Amount in Rapidly Perfused Tissues (mg)

$$\begin{aligned} \text{RAR} &= \text{QR} * (\text{CA} - \text{CVR}) \\ \text{AR} &= \text{INTEG}(\text{RAR}, 0.0) \\ \text{CVR} &= \text{AR} / (\text{VR} * \text{PR}) \\ \text{CR} &= \text{AR} / \text{VR} \end{aligned}$$

! Mixed Venous Blood Concentration (mg/L)

$$\begin{aligned} \text{RAVB} &= \text{QF} * \text{CVF} + \text{QL} * \text{CVL} + \text{QS} * \text{CVS} + \text{QR} * \text{CVR} + \text{IV} - \text{QC} * \text{CV} \\ \text{AVB} &= \text{INTEG}(\text{RAVB}, 0.0) \\ \text{CV} &= \text{AVB} / \text{VVB} \end{aligned}$$

! Amount in Fat Compartment (mg)

$$\begin{aligned} \text{RAF} &= \text{QF} * (\text{CA} - \text{CVF}) \\ \text{AF} &= \text{INTEG}(\text{RAF}, 0.0) \\ \text{CVF} &= \text{AF} / (\text{VF} * \text{PF}) \\ \text{CF} &= \text{AF} / \text{VF} \end{aligned}$$

! Total Mass Input from Stomach (mg)

$$\text{RAO} = \text{KA} * \text{MR}$$

AO = DOSE-MR

! Amount remaining in stomach (mg)

RMR = -KA*MR

MR = DOSE*EXP(-KA*T)

! Amount of oxidative metabolite (uMoles)

RAMM = (VMAX1M*CVL)/(KM1+CVL) + (VMAX2M*CVL)/(KM2+CVL) - &
RACMG - RACMEE - RACO2

AMM = INTEG(RAMM,0.0)

CMM = AMM/VL

! Glutathione (uMoles)

RAMGSH = KO*(KS+GSO)/(KS+GSH)-KB*GSH*VL-RACMG

AMGSH = INTEG(RAMGSH,GSO)

GSH = AMGSH/VL

GSHP = (AMGSH/GSO)*100.

! Amount Metabolite Conjugated with GSH (uMoles)

RACMG = KGSM*GSH*CMM*VL

ACMG = INTEG(RACMG,0.0)

RISKG = ACMG/VL

! Amount Metabolite Conjugated with other things (uMoles)

RACMEE = KFEE*CMM*VL

ACMEE = INTEG(RACMEE,0.0)

RISKM = ACMEE/VL

! Amount of CO2 (uMoles)

RACO2 = KCO2*CMM*H2O*VL

ACO2 = INTEG(RACO2,0.)

! Total Intake of Vinyl Chloride (mg)

AMET = AM/BW

TMASS = AF + AL + AS + AR + AM + AX + MR + AAB

TMASSM = (TMASS*1000.0)/MW !' Mass in micromoles'

! Net Amount Absorbed (mg)

DOSEX = AI+AO-AX

FMetInh = RAM / (QP*CI*1.5 + 1.0e-12) ! metabolism rate / chemical inhalation rate

FMetOral = RAM / (KZER + 1.0e-12) ! metabolism rate / chemical ingestion rate

TERMT(T.GE.TSTOP, 'Simulation Finished')

END ! END OF DERIVATIVE

RISKT = (5.0/7.0)*RISK

RISKN = (5.0/7.0)*RISKM

RISKR = (5.0/7.0)*RISKG

RISKT1 = (5.0/7.0)*RISK1

END ! END OF DYNAMIC

END ! END OF PROGRAM

Annexe 12 : Liens mentionnés dans les déclarations publiques d'intérêts des experts

Cette partie présente les liens déclarés par les experts dans le cadre de leur déclaration publique d'intérêt et précise d'une part comment ces liens ont été analysés par rapport au domaine sur lequel porte la saisine et d'autre part la manière dont ils ont été gérés, eu égard à un risque potentiel de conflit d'intérêts.

Les déclarations publiques d'intérêts sont mises à jour par les experts à chaque changement de situation.

Au cours des expertises, les liens d'intérêts sont réexaminés au vu de l'ordre du jour au début de chaque réunion.

RAPPEL DES RUBRIQUES DE LA DECLARATION PUBLIQUE D'INTERETS

IF	Intérêts financiers dans le capital d'une entreprise
IP-A	Interventions ponctuelles : autres
IP-AC	Interventions ponctuelles : activités de conseil
IP-CC	Interventions ponctuelles : conférences, colloques, actions de formation
IP-RE	Interventions ponctuelles : rapports d'expertise
IP-SC	Interventions ponctuelles : travaux scientifiques, essais, etc.
LD	Liens durables ou permanents
PF	Participation financière dans le capital d'une entreprise
SR	Autres liens sans rémunération (relatifs à un parent)
SR-A	Autres liens sans rémunération)
VB	Activités donnant lieu à un versement au budget d'un organisme

POUR LE COMITE D'EXPERT SPECIALISE

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

BELZUNCES	Luc	28 janvier 2011
------------------	------------	-----------------

LD

Université d'Avignon : Enseignements (depuis 1998)
(Vacations)

Université d'Angers : Enseignements (depuis 2004)
(Vacations)

Université Aix-Marseille 3 : Enseignements (depuis
2000) (Vacations)

Centre Agronomique de Chania, Crète :
Enseignements (01/11/2005 au 10/11/2010) (Salaire)

IP

ADAPi (Association pour le Développement de
l'Apiculture Provençale) : Conférences (2000-2006)
(Rémunération personnelle)

UNAF (Union nationale de l'apiculture française) :
Conférences (2000-2006) (Rémunération personnelle)
et consultance (2011) (Rémunération ponctuelle
personnelle)

ADARA : Conférences (2000-2006) (Rémunération
personnelle)

GIE Apiculture Pays de Loire : Formation toxicologie
abeille (02/02/2011) (Rémunération personnelle)

Organisations apicoles : Conférences régulières
(Permanent) (Rémunération personnelle)

VB

Bayer : Effets de l'imidaclopride chez l'abeille donnant
lieu à versement à l'INRA (50 % du budget du
laboratoire où l'expert est Directeur de recherche)
(contrat clos en 2001)

Aventis-BASF : Action des sécrétions de tournesol
chez l'abeille donnant lieu à versement à l'INRA (50 %
du budget du laboratoire) (2002)

Aventis : Mode d'action de l'acétamipride donnant lieu
à versement à l'INRA (50 % du budget du laboratoire)
(2001-2003)

SR

BASF : enfant stagiaire (2007)

Analyse Anses :

**Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la
thématique de la saisine**

BONVALLOT

Nathalie

25 janvier 2011

LD

EHESP : CDD (oct. 2008-oct. 2011)

Démission en
mars 2011

IP

PBE + (performance Bretagne environnement),

	<p>association d'entreprises bretonnes de tous secteurs : Journées PBE +, Toxicologie (avril 2008) (Aucune rémunération) EDF GDF : Formation EQRS (juin chaque année) (Aucune rémunération)</p> <p>SR</p> <p>Analyse Anses : OBERTHUR : Conjoint responsable Hygiène, sécurité et environnement</p> <p>Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p>	
BOURGEOIS	<p>Damien</p> <p>IF</p> <p>Rhodia : Plan d'épargne en entreprise, quelques actions</p> <p>SR</p> <p>Analyse Anses : Maintenance Service Environnement : Conjoint ingénieur (depuis 01/12/2010)</p> <p>Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p>	24 janvier 2011
CASSIER-CHAUVAT	<p>Corinne</p> <p>LD</p> <p>CNRS CEA : chercheur CNRS dans unité mixte CEA CNRS (depuis 1983)</p> <p>SR</p> <p>CEA : Conjoint Chercheur Chef de laboratoire (depuis 1985)</p> <p>Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p>	01 février 2011
EMPEREUR-BISSONNET	<p>Pascal</p> <p>SR</p> <p>Institut de recherche international SERVIER : Épouse Directeur Support Opérationnel (1990-2011)</p> <p>Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p>	26 janvier 2011
ENRIQUEZ	<p>Brigitte</p> <p>Aucun lien déclaré</p> <p>Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p>	02 février 2011
GUENOT	<p>Dominique</p> <p>IP</p> <p>2ème édition de la manifestation « A votre santé ! » Le</p>	02 février 2011

	Mois de la santé et de la recherche médicale en Alsace : Intervention/débat suite à projection de film (1 journée en mars 2010) (Aucune rémunération)	
Analyse Anses :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine	
GUERBET	Michel	02 février 2011
	IP AFSSAPS : expert au sein du groupe préclinique (2006-2012) et au sein de la commission d'AMM des médicaments (2010-2013) (Aucune rémunération)	
Analyse Anses :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine	
HUYNH	Cong Khanh	28 janvier 2011
	Aucun lien déclaré	
Analyse Anses :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine	
KRISHNAN	Kannan	02 mars 2011
	IP Regulatory checkbook : Invited speaker and panelist, Naphthalene: State of the Science Symposium and Workshop (3 jours en 2006) (Vacation, frais de déplacement)	
	VB ExxonMobil conjointement avec le conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada : Subvention de recherche pour « An integrated fugacity-pharmacokinetic model » donnant lieu à versement à l'Université de Montréal, Trent University et Université du Québec à Montréal (< 10 % du budget) (2007-2010)	
Analyse Anses :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine	
LAFON	Dominique	25 janvier 2011
	LD Archives des maladies professionnelles : droits d'auteur (depuis 1995) Dassault Falcon service : Médecin du travail en CDI (depuis 1995)	
	IP AFSSA : CES MCDA (2000-2006) (Vacations) AFSSAPS : Commission cosmétologie (2010)	
Analyse Anses :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine	
LAGADIC-GOSSMANN	Dominique	30 janvier 2011

	Aucun lien déclaré	
Analyse Anses :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine	
LAUDET	Annie	17 mars 2011
	Aucun lien déclaré	
Analyse Anses :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine	
MÉNÉTRIER	Florence	26 janvier 2011
	IP	
	ANR : Appel à projets Santé-environnement/santé-travail (juin 2006-août 2006) (Aucune rémunération)	
Analyse Anses :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine	
PRAT	Odette	30 janvier 2011
	Aucun lien déclaré	
Analyse Anses :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine	
SCHROEDER	Henri	28 janvier 2011
	IF	
	Air France, Rexel, BNP : actions	
	Fonds de placement LCL Protection : Produits financiers	
	VB	
	Industries agro-alimentaires : Contrat sur aliments fonctionnels donnant lieu à versement à l'université Henri Poincaré (50 % du laboratoire où l'expert est Enseignant-chercheur, responsable des études réalisées) (2001-2006)	
	ANSES : Veille bibliographique (auteur des notes de veille) donnant lieu à versement à l'université Henri Poincaré (15 % du budget du laboratoire) (2009-2011)	
Analyse Anses :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine	
SECRETAN-LAUBY	Béatrice	03 février 2011
	LD	
	CIRC : Salariée (depuis 2001)	
	IP	
	Encyclopedia of Cancer (Springer Verlag) : Article sur "UV radiation (déc. 2007 à fév. 2008) (Aucune rémunération)	
	AFTIM (Association française des techniciens et ingénieurs de sécurité et des médecins du travail) :	

	<p>Journée AFTIM-ADHYS, Paris (2004) (Aucune rémunération)</p> <p>ADHYS (Association pour le développement de l'hygiène et de la sécurité dans les établissements de recherche ou d'enseignement supérieur) : 22ème journées de l'ADHYS (2005) (Aucune rémunération)</p> <p>BTP : 28èmes journées Nationales du BTP (2005) (Aucune rémunération)</p> <p>DRASS : Journée d'échange de pratiques professionnelles sur les CMR (2005) (Aucune rémunération)</p> <p>TSR (Télévision Suisse romande) : Emission "A bon entendeur" sur le benzène dans les boissons de table (2006) (Aucune rémunération)</p> <p>AFSSET : Substitution: un enjeu pour les CMR (2007) (Aucune rémunération)</p> <p>Université de Grenoble : Journée FMC Quoi de neuf en Cancérologie (2008) (Aucune rémunération)</p> <p>Université Claude Bernard Lyon 1er : Journée de formation de la Société de SMST Lyon: Les cancers professionnels (2010) (Aucune rémunération)</p> <p>Université de Grenoble : Enseignement (1 journée en 2006, 2007, 2010) (Aucune rémunération)</p>	
Analyse Anses :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine	
TISSOT	Sylvie	27 janvier 2011
Analyse Anses :	Aucun lien déclaré Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine	Démission en mars 2011

POUR LE GROUPE DE TRAVAIL

NOM	Prénom	Date de déclaration des intérêts
	Rubrique de la DPI	
	Description de l'intérêt	
Analyse Anses :		

BOIZE	Magali	17 avril 2008
		17 juillet 2008
		25 novembre 2008
		26 février 2009
	LD	Démission en mars 2011
	Pharmacien évaluateur de risques sanitaires au sein	

	d'EDF-SEM (Service des études médicales)	
Analyse Anses :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine	
CHAKROUN Radhouane		28 mai 2008
Analyse Anses :	Aucun lien déclaré /	
CHEVALIER Dany		11 avril 2008 05 novembre 2008 21 novembre 2008 29 janvier 2009
Analyse Anses :	Aucun lien déclaré /	
DOR Frédéric		29 mai 2008
IP-AC		
	Membre du Conseil scientifique d'ADP (Aéroports de Paris) depuis 2006	
Analyse Anses :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine	
EL GHISSASSI Fatiha		18 avril 2008
Analyse Anses :	Aucun lien déclaré /	
FALCY Michel	(membre du CES « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel »)	15 avril 2008
Analyse Anses :	Aucun lien déclaré /	
GIRAULT Sébastien		05 mai 2008
LD		
	Chef du Service de Toxicologie de Cephalon France	
Analyse Anses :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine	
KAIRO Cécile		03 mai 2008
LD		
	Évaluateur de risques sanitaires au sein d'ICF Environnement jusqu'en 2004	
Analyse Anses :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la	

Analyse Anses : thématique de la saisine		
LA ROCCA	Bénédicte	14 avril 2008 Démission en mars 2011
	LD	
	Ingénieur toxicologue à l'INERIS	
Analyse Anses :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine	
LAFON	Dominique (membre du CES « Évaluation des risques liés aux substances chimiques »)	14 avril 2008
	LD	
	Médecin du travail pour Dassault Falcon Service	
Analyse Anses :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine	
MAXIMILIEN	Rémi	14 avril 2008 22 septembre 2008
	Aucun lien déclaré	
Analyse Anses :	/	
MEEK	Bette	14 mai 2008
	Aucun lien déclaré	
Analyse Anses :	/	
MULLOT	Jean-Ulrich	05 avril 2008 07 janvier 2009
	Aucun lien déclaré	
Analyse Anses :	/	
OULD-ELHKIM	Mostafa	26 mai 2008 26 septembre 2008
	Aucun lien déclaré	
Analyse Anses :	/	
ROUDOT	Alain-Claude (membre du CES « Évaluation des risques liés aux substances chimiques »)	26 mars 2008
	Aucun lien déclaré	
Analyse Anses :	/	
TISSOT	Sylvie	05 mai 2008
	LD	

Analyse Anses :	Responsable de l'unité expertise collective des substances chimiques à l'INERIS Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine
VIAN Laurence	14 avril 2008
Analyse Anses : /	Aucun lien déclaré

Notes



Agence nationale de sécurité sanitaire
de l'alimentation, de l'environnement et du travail
27-31 avenue du général Leclerc
94701 Maisons-Alfort Cedex
www.anses.fr