



Santé
Canada Health
Canada

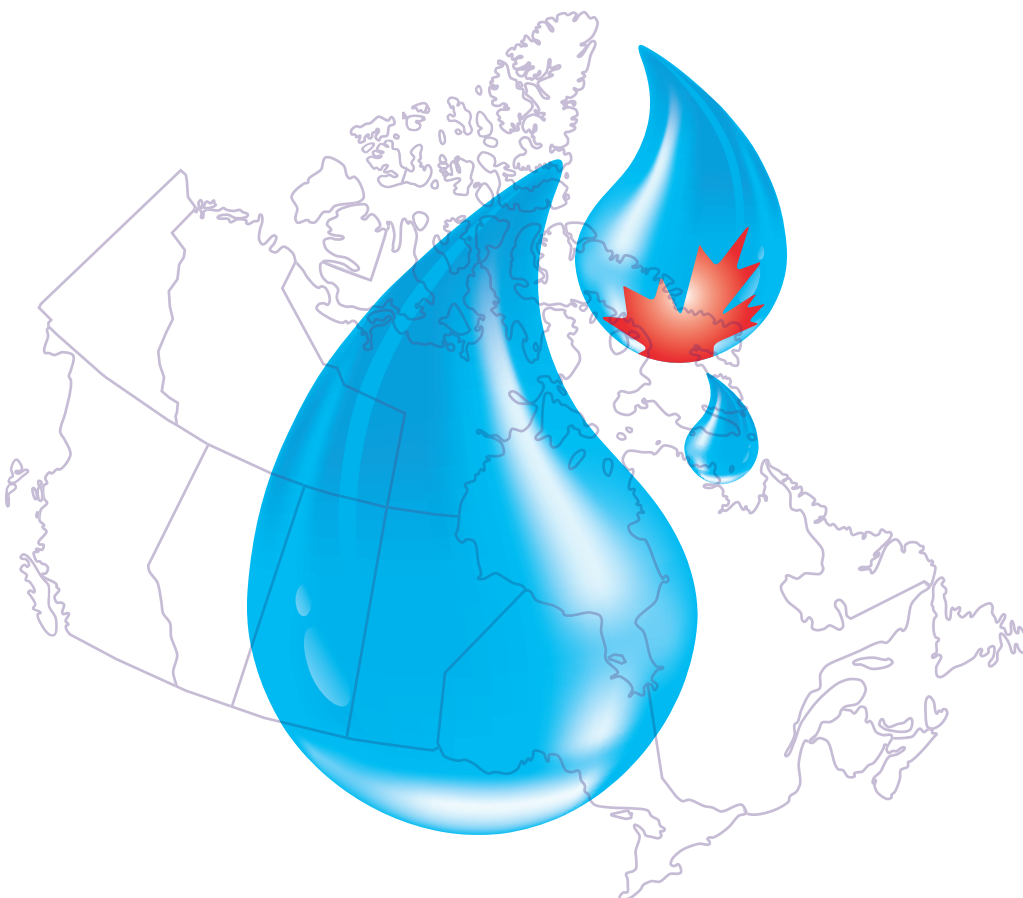
*Votre santé et votre
sécurité... notre priorité.*

*Your health and
safety... our priority.*

Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada

Document technique

Le tétrachlorure de carbone



Canada

Santé Canada est le ministère fédéral qui aide les Canadiennes et les Canadiens à maintenir et à améliorer leur état de santé. Nous évaluons l'innocuité des médicaments et de nombreux produits de consommation, aidons à améliorer la salubrité des aliments et offrons de l'information aux Canadiennes et aux Canadiens afin de les aider à prendre de saines décisions. Nous offrons des services de santé aux peuples des Premières nations et aux communautés inuites. Nous travaillons de pair avec les provinces pour nous assurer que notre système de santé répond aux besoins de la population canadienne.

Publication autorisée par
le ministre de la Santé.

*Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada : Document technique
Le tétrachlorure de carbone*
est disponible sur Internet à l'adresse suivante : www.santecanada.gc.ca

Also available in English under the title:
*Guidelines for Canadian Drinking Water Quality: Guideline Technical Document
Carbon Tetrachloride*

La présente publication est disponible sur demande
sous d'autres formes.

Pour obtenir plus de renseignements ou des copies supplémentaires, veuillez communiquer avec :
Publications
Santé Canada
Ottawa (Ontario) K1A 0K9
Tél. : 613-954-5995
Télec. : 613-941-5366
Courriel : info@hc-sc.gc.ca

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par le ministre de la Santé, 2011

La présente publication peut être reproduite sans autorisation dans la mesure où la source est indiquée en entier.

Cat. : H128-1/11-661F
ISBN : 978-1-100-97688-4

Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada

Document technique

Le tétrachlorure de carbone

**Préparé par le
Comité fédéral-provincial-territorial
sur l'eau potable
du
Comité fédéral-provincial-territorial sur
la santé et l'environnement**

Ottawa (Ontario)

Novembre 2010

Le présent document peut être cité de la façon suivante :

Santé Canada (2010). Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada : document technique — Le tétrachlorure de carbone. Bureau de l'eau, de l'air et des changements climatiques, Direction générale de la santé environnementale et de la sécurité des consommateurs, Santé Canada, Ottawa (Ontario). (N° de catalogue H128-1/11-661F).

Le présent document a été rédigé par le Comité fédéral-provincial-territorial sur l'eau potable du Comité fédéral-provincial-territorial sur la santé et l'environnement.

Vous pouvez faire parvenir vos questions ou vos commentaires à l'adresse suivante :

Bureau de l'eau, de l'air et des changements climatiques
Direction générale de la santé environnementale et de la sécurité des consommateurs
Santé Canada
269, av. Laurier Ouest, indice de l'adresse 4903D
Ottawa (Ontario)
Canada K1A 0K9

Tél. : 613-948-2566

Télec. : 613-952-2574

Courriel : water_eau@hc-sc.gc.ca

Vous trouverez d'autres documents techniques concernant les Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada sur la page Web suivante : www.santecanada.gc.ca/eauqualite

Table des matières

<u>Partie I. Vue d'ensemble et application</u>	1
1.0 Recommandation	1
2.0 Sommaire	1
2.1 Effets sur la santé	1
2.2 Exposition	1
2.3 Traitement	2
3.0 Application de la recommandation	2
<u>Partie II. Science et considérations techniques</u>	3
4.0 Propriétés, utilisation et sources dans l'environnement	3
4.1 Propriétés et utilisation	3
4.2 Sources et devenir dans l'environnement	3
5.0 Exposition	4
5.1 Eau	4
5.2 Air	5
5.3 Aliments	6
5.4 Voies multiples d'exposition associées à l'eau potable	6
6.0 Méthodes d'analyse	8
7.0 Techniques de traitement	9
7.1 Échelle municipale	9
7.1.1 Adsorption sur charbon actif	9
7.1.2 Stripping à l'air	10
7.1.3 Osmose inverse	11
7.1.4 Techniques de traitement émergentes	11
7.2 Échelle résidentielle	12
8.0 Cinétique et métabolisme	13
8.1 Absorption	13
8.2 Distribution	14
8.3 Métabolisme	15
8.4 Excrétion	15

9.0	Effets sur la santé	16
9.1	Effets chez l'humain	16
9.1.1	Toxicité aiguë et toxicité à court terme	16
9.1.2	Épidémiologie (effets autres que cancérogènes)	17
9.1.3	Épidémiologie (effets cancérogènes)	18
9.1.4	Effets sur le développement et la reproduction	19
9.2	Effets sur les animaux de laboratoire et <i>in vitro</i>	20
9.2.1	Toxicité aiguë	20
9.2.2	Exposition de courte durée	21
9.2.3	Exposition de longue durée et cancérogénicité	25
9.2.4	Mutagénicité et génotoxicité	27
9.2.5	Toxicité pour la reproduction et le développement	29
9.2.6	Mode d'action	31
10.0	Classification et évaluation	32
10.1	Considérations internationales	35
11.0	Justification	35
12.0	Bibliographie	36
	Annexe A : Liste des acronymes	51

Le tétrachlorure de carbone dans l'eau potable

Partie I. Vue d'ensemble et application

1.0 Recommandation

La concentration maximale acceptable (CMA) pour le tétrachlorure de carbone dans l'eau potable est de 0,002 mg/L (2 µg/L).

2.0 Sommaire

Le tétrachlorure de carbone est une substance appauvrissant la couche d'ozone (SACO); sa fabrication et son utilisation sont régies par un accord international (le Protocole de Montréal). Au Canada, le tétrachlorure de carbone a été éliminé progressivement et n'est plus produit depuis 1996, mais il peut encore être importé et utilisé à des fins restreintes dans l'industrie chimique. Dans l'environnement, on le trouve surtout dans l'air où sa présence résulte principalement de son rejet direct dans l'atmosphère.

Santé Canada a récemment terminé son examen des risques sanitaires associés à l'exposition au tétrachlorure de carbone dans l'eau potable. Le présent document technique de la Recommandation comprend une évaluation de tous les risques sanitaires associés à cette substance dans l'eau potable, évaluation qui tient compte de multiples voies d'exposition, dont l'ingestion ainsi que l'inhalation et l'absorption cutanée lors d'une douche ou d'un bain. On y examine des études et des approches nouvelles en prenant en considération la disponibilité de méthodes de traitement appropriées. Au terme de cet examen, la recommandation établie est une concentration maximale acceptable (CMA) de 0,002 mg/L (2 µg/L).

2.1 Effets sur la santé

Le tétrachlorure de carbone est classifié comme possiblement cancérigène pour les humains en raison des données inadéquates sur sa cancérigénicité chez l'humain, mais des preuves suffisantes chez les animaux. Toutefois, les études sur le cancer existantes comportent des lacunes majeures. D'après des études chez l'animal, le pouvoir cancérigène du tétrachlorure de carbone découle de ses effets hépatotoxiques, d'où l'existence possible d'un seuil. Par conséquent, la CMA a été établie en fonction de l'hépatotoxicité, en incorporant également un facteur d'incertitude supplémentaire de 10 pour tenir compte du manque d'étude appropriée sur les effets chroniques et de données probantes concernant le mode d'action pour la cancérigénicité.

2.2 Exposition

Les Canadiens peuvent être exposés au tétrachlorure de carbone par l'air et l'eau potable. En outre, certains segments de la population peuvent y être exposés dans les lieux de travail ou par suite de l'utilisation de certains produits de consommation. Vu sa grande volatilité, le

tétrachlorure de carbone devrait être présent en concentrations plus élevées dans l'eau potable provenant des eaux souterraines que dans celle provenant des eaux de surface. La présence de tétrachlorure de carbone dans l'air ambiant résulte de rejets pendant sa production, son élimination ou son utilisation. Des mesures récentes effectuées dans l'air intérieur et extérieur au Canada ont montré que les concentrations moyennes sont inférieures à $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$. L'alimentation ne constitue pas une voie d'exposition préoccupante, car le tétrachlorure de carbone n'est plus utilisé pour la fumigation des céréales et son emploi dans d'autres pays est limité.

2.3 Traitement

Les usines de traitement municipales peuvent réduire les concentrations de tétrachlorure de carbone dans l'eau potable en utilisant des procédés d'adsorption sur charbon actif et de strippage à l'air. L'oxydation et l'osmose inverse peuvent également être efficaces pour réduire les concentrations de composés organiques volatils (COV), tel le tétrachlorure de carbone, dans l'eau potable. À l'échelle résidentielle, des dispositifs de traitement certifiés (principalement au point d'utilisation et certains au point d'entrée) sont offerts sur le marché pour réduire les concentrations de COV, comme le tétrachlorure de carbone. Les systèmes installés au point d'entrée sont préférables pour les COV tels que le tétrachlorure de carbone, car ils fournissent de l'eau traitée pour le bain et la lessive en même temps que pour la cuisine et la boisson.

3.0 Application de la recommandation

Remarque : Des conseils spécifiques concernant l'application de la recommandation doivent être obtenus auprès de l'autorité appropriée en matière d'eau potable dans le secteur de compétence concerné.

Le tétrachlorure de carbone est une substance classifiée comme possiblement cancérigène pour les humains en raison des données inadéquates sur sa cancérogénicité chez l'humain, mais des données suffisantes chez les animaux. Toutefois, les études publiées sur le cancer comportent des lacunes majeures. La recommandation a été établie en fonction d'une exposition au tétrachlorure de carbone dans l'eau potable pendant la vie entière. Pour la majorité des Canadiens qui consomment de l'eau potable provenant d'eaux de surface, le tétrachlorure de carbone ne constitue pas un danger, puisqu'il se volatilise facilement.

Des dépassements à court terme de la valeur de la recommandation sont peu susceptibles d'avoir un effet sur la santé. Toutefois, advenant que les données de surveillance indiquent des niveaux annuels élevés, il est suggéré d'élaborer un plan et de l'appliquer afin de corriger la situation.

Partie II. Science et considérations techniques

4.0 Propriétés, utilisation et sources dans l'environnement

4.1 Propriétés et utilisation

Le tétrachlorure de carbone (CCl_4 ; masse moléculaire relative de 153,82), ou tétrachlorométhane, est un liquide dense, incolore et ininflammable qui dégage une odeur sucrée, aromatique et non irritante (PISSC, 1999; Lide, 2005-2006). À la température ambiante, c'est un liquide volatil dont le point d'ébullition est de 76,5 °C (ATSDR, 2005). Ses seuils de perception olfactive sont de <64 mg/m³ dans l'air et de 0,52 mg/L dans l'eau (Amoore et Hautala, 1983). Ce solvant chloré est miscible avec les solvants organiques, mais il est peu soluble dans l'eau (800 mg/L à 20 °C) (ATSDR, 2005). Le tétrachlorure de carbone se caractérise par un coefficient de partage *n*-octanol/eau (log K_{oc}) de 2,64, une pression de vapeur élevée (12,2 kPa à 20 °C; 15,36 kPa à 25 °C) et une grande volatilisation à partir de l'eau (constante de la loi de Henry = 2,98 kPa·m³/mol à 25 °C) (PISSC, 1999; OMS, 2004a).

Le tétrachlorure de carbone est une substance appauvrissant la couche d'ozone (PNUE, 1994, 2002). Un accord international (le Protocole de Montréal relatif à des substances qui appauvrissent la couche d'ozone) a été signé en 1987 afin de réglementer la production et l'utilisation de certaines substances appauvrissant la couche d'ozone dont le tétrachlorure de carbone. Au Canada, le tétrachlorure a été éliminé progressivement et n'est plus produit depuis 1996 (Environnement Canada, 2006a). Toutefois, on peut encore l'importer comme matière première destinée à des usages limités, comme la fabrication de produits chimiques (CCME, 1999, 2001). Selon Environnement Canada (2006b), toutes les autres utilisations du tétrachlorure de carbone sont interdites au Canada. Aux États-Unis, bien qu'il soit encore fabriqué, les quantités importées et exportées ont diminué (ATSDR, 2005).

Dans le passé, le tétrachlorure de carbone a servi principalement de matière première pour la fabrication de chlorofluorocarbures (réfrigérants). En raison de ses propriétés de solvant, il entraînait également dans la composition des produits nettoyants domestiques et était employé comme agent de dégraissage dans l'industrie. En raison de ses propriétés ininflammables, il a été employé dans les extincteurs d'incendie. Il a également été utilisé comme solvant pour les huiles, les graisses, les laques, les vernis, les cires, le caoutchouc et les résines et comme fumigant pour les céréales, agent de nettoyage à sec et dans des produits pharmaceutiques (ATSDR, 2005).

4.2 Sources et devenir dans l'environnement

La présence de tétrachlorure de carbone dans l'air résulte en grande partie de rejets directs dans l'atmosphère (ATSDR, 2005). Dans la basse atmosphère (la troposphère), le tétrachlorure de carbone est assez stable et résiste à la dégradation. À mesure qu'il se diffuse dans les couches plus hautes (la stratosphère, à plus de 20 km de la surface de la Terre), il subit une photodégradation en présence de rayons ultraviolets (courtes longueurs d'onde, 185 à 225 nm) et produit des atomes de chlore et d'autres espèces chlorées, qui appauvrissent la couche d'ozone. Selon les estimations, la durée de vie du tétrachlorure de carbone dans l'atmosphère (troposphère et stratosphère combinées) varie de 30 à 100 ans, 50 ans étant une moyenne raisonnable (ATSDR, 2005).

La présence de tétrachlorure de carbone dans les eaux de surface est associée aux activités industrielles et aux précipitations. La volatilisation y est le principal mécanisme d'élimination, aucune dégradation mesurable découlant de l'hydrolyse, de l'oxydation ou de la photolyse n'ayant été constatée (Howard, 1990; CCME, 1999; ATSDR, 2005). Quelques études ont montré une biodégradation en laboratoire dans des conditions tant anaérobies qu'aérobies (Howard, 1990). Malgré un coefficient de partage *n*-octanol/eau de 2,64, son potentiel de bioaccumulation dans les poissons ne devrait pas être élevé, compte tenu de sa courte durée de vie dans les tissus de certaines espèces (PISSC, 1999).

La majeure partie du tétrachlorure de carbone rejeté dans le sol par suite de déversements, du ruissellement ou du lessivage se volatilise rapidement et aboutit donc dans l'air (PISSC, 1999). Des études expérimentales ont montré une courte demi-vie (5 jours dans le loam argileux et le loam sableux) dans des sols stériles et non stériles (Anderson et coll., 1991). Selon son coefficient d'adsorption au sol ($K_{oc} = 71$), le tétrachlorure de carbone ne devrait pas se lier fortement au sol ni s'y déplacer rapidement (PISSC, 1999; OEHHA, 2000; ATSDR, 2005). Par conséquent, le tétrachlorure de carbone peut être entraîné par lessivage jusqu'à la nappe souterraine (Letkiewicz et coll., 1983).

5.0 Exposition

Les Canadiens peuvent être exposés au tétrachlorure de carbone présent dans l'air et l'eau potable. De plus, certains segments de la population peuvent y être exposés dans les lieux de travail ou par suite de l'utilisation de certains produits de consommation. Bien qu'il existe certaines données sur l'exposition, elles ne sont pas suffisantes pour justifier une modification du facteur d'attribution par défaut de 20 % pour l'eau potable.

5.1 Eau

En raison de sa grande volatilisation à partir de l'eau, le tétrachlorure de carbone est généralement présent en faibles concentrations dans les eaux de surface ($\leq 1 \mu\text{g/L}$). Toutefois, dans les eaux souterraines où la volatilisation et la biodégradation sont limitées, les concentrations peuvent être plus élevées s'il y a eu contamination à proximité et lessivage.

Les concentrations de tétrachlorure de carbone ont été mesurées dans plusieurs sources d'eau situées à différents endroits au Canada. Au Québec, entre 2001 et 2005, la substance a été détectée dans dix systèmes de distribution à une concentration maximale de $1 \mu\text{g/L}$ (Tremblay et Robert, 2005).

En Ontario, des niveaux de tétrachlorure de carbone supérieurs à $0,5 \mu\text{g/L}$ ont rarement été décelés. Sur plus de 5700 échantillons analysés entre 2004 et 2009, seulement deux échantillons ont présenté des niveaux dépassant $0,5 \mu\text{g/L}$, le plus élevé étant de $1,2 \mu\text{g/L}$ (Ministère de l'Environnement de l'Ontario, 2010). Aucune concentration n'a été détectée dans des échantillons d'eau souterraine brute ou traitée ou d'eau de surface des Premières nations prélevés dans le sud et le nord de l'Ontario entre 1996 et 2004 (Santé Canada, 2005).

En Saskatchewan, aucune concentration de tétrachlorure de carbone n'a été détectée (limite de détection de $1 \mu\text{g/L}$) dans des échantillons d'eau brute, d'eau de puits ou d'eau traitée prélevés entre 1992 et 2005 (Ministère de l'Environnement de la Saskatchewan, 2005).

5.2 Air

La présence de tétrachlorure de carbone dans l'air ambiant résulte de rejets passés et actuels associés à sa production, à son élimination ou à son utilisation (ATSDR, 2005). Des relevés récents effectués dans l'air intérieur et extérieur au Canada ont montré que les concentrations moyennes étaient inférieures à $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

Dans des échantillons d'air ambiant (6 992 au total) prélevés dans 17 sites ruraux et 40 sites urbains au Canada en 2004–2005, la concentration moyenne globale s'élevait à $0,60 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (plage de $0,34$ à $1,02 \mu\text{g}/\text{m}^3$) (Dann, 2006). Des concentrations similaires ont été mesurées dans l'air extérieur lors d'une enquête menée en 2005 auprès de 48 foyers à Windsor, en Ontario, durant l'hiver (plage de $0,47$ à $0,72 \mu\text{g}/\text{m}^3$; moyenne globale de $0,60 \mu\text{g}/\text{m}^3$) et durant l'été (plage de $0,48$ à $0,70 \mu\text{g}/\text{m}^3$; moyenne globale de $0,59 \mu\text{g}/\text{m}^3$) (Santé Canada, 2006a).

Simmonds et coll. (1998) ont mesuré les concentrations atmosphériques mondiales (basse troposphère) de tétrachlorure de carbone dans cinq stations de surveillance côtières entre 1978 et 1996. En 1989–1990, les concentrations ont culminé à $104,4 \text{ ppt}$ ($0,653 \mu\text{g}/\text{m}^3$). Selon des données moins récentes recueillies en 1976, les concentrations mesurées en Amérique du Nord variaient de $0,33$ à $0,99 \mu\text{g}/\text{m}^3$, pour une concentration moyenne de $0,86 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (PISSC, 1999). Des concentrations similaires ($0,87 \mu\text{g}/\text{m}^3$) ont été mesurées dans l'hémisphère Nord entre 1979 et 1981 (PISSC, 1999). Shah et Heyerdahl (1988) ont rapporté une concentration moyenne de tétrachlorure de carbone de $0,168 \text{ ppb}$ ($1,1 \mu\text{g}/\text{m}^3$) dans l'air ambiant aux États-Unis, d'après 4 913 échantillons d'air ambiant prélevés à divers endroits; depuis, les concentrations ont diminué.

Des entreprises membres de l'Association canadienne des fabricants de produits chimiques ont indiqué que, depuis 1992, les émissions de tétrachlorure de carbone au Canada avaient diminué de plus de 99 %, passant de 58,190 tonnes en 1992 à 0,024 tonne en 2004 (ACFPC, 2006).

Selon l'ATSDR (2005), le tétrachlorure de carbone serait également un contaminant courant de l'air intérieur; les sources d'exposition semblent être les matériaux de construction ou des produits, comme des agents de nettoyage, utilisés dans les foyers. Toutefois, il convient de préciser que le tétrachlorure de carbone n'est plus fabriqué, importé ni exporté au Canada et qu'il figure sur la liste des substances d'usage restreint aux termes de la Loi canadienne sur la protection de l'environnement (LCPE). Les sources au Canada devraient donc être limitées.

Les concentrations de tétrachlorure de carbone dans l'air ambiant de 48 résidences à Windsor, en Ontario, ont été mesurées durant l'hiver et l'été de 2005 (Santé Canada, 2006a). Durant l'hiver, les concentrations variaient de $0,035$ à $3,31 \mu\text{g}/\text{m}^3$, s'établissant en moyenne à $0,60 \mu\text{g}/\text{m}^3$; durant l'été, elles variaient de $0,24$ à $7,30 \mu\text{g}/\text{m}^3$, s'établissant en moyenne à $0,72 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

Aux États-Unis, des échantillons d'air ambiant prélevés dans 600 résidences de plusieurs États contenaient habituellement $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de tétrachlorure de carbone (Wallace, 1986); des concentrations moyennes légèrement plus élevées ($2,6 \mu\text{g}/\text{m}^3$) ont été rapportées dans une autre étude au cours de laquelle 2 120 échantillons d'air ambiant avaient été prélevés (bien que la substance ait été détectée dans moins de la moitié des échantillons) (Shah et Heyerdahl, 1988).

5.3 Aliments

Aucune donnée sur les résidus de tétrachlorure de carbone dans les denrées au Canada n'était disponible. Le tétrachlorure de carbone a déjà été utilisé comme fumigant pour les céréales; par conséquent, des résidus sont présents dans des céréales ou des produits alimentaires comme

le pain confectionné avec des céréales fumigées. Au Canada, l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA, 2006) n'encourage plus l'emploi de substances qui appauvrissent la couche d'ozone, tel le tétrachlorure de carbone, comme produits de formulation dans les pesticides; par conséquent, aucun pesticide qui en contient ne sera homologué. Comme le tétrachlorure de carbone n'est plus utilisé pour fumiger les céréales au Canada et que son emploi dans d'autres pays est limité, l'exposition à cette substance par cette voie n'est guère préoccupante.

Aucune quantité significative de tétrachlorure de carbone n'a été trouvée dans les aliments aux États-Unis (U.S. FDA, 2003; ATSDR, 2005). Dans le résumé d'une étude de la diète totale réalisée entre 1991 et 2001 (U.S. FDA, 2003), il est mentionné que la présence de résidus de tétrachlorure de carbone a rarement été détectée. Les concentrations détectées variaient de 0,0040 à 0,0310 mg/kg. L'alimentation n'est donc pas une source importante d'exposition au tétrachlorure de carbone.

5.4 Voies multiples d'exposition associées à l'eau potable

On n'a trouvé aucune étude sur l'exposition humaine au tétrachlorure de carbone par inhalation de la fraction volatilisée à partir de l'eau du robinet pendant des activités comme la douche ou le bain (PISSC, 1999). Toutefois, vu la grande volatilité du tétrachlorure de carbone, l'inhalation et l'absorption cutanée durant la douche et le bain peuvent aussi constituer des voies d'exposition importantes. Tancred et coll. (1992) ont étudié la volatilisation de divers COV à partir de l'eau du robinet lors d'activités domestiques, comme la douche et le bain. Ils ont constaté qu'à une température de 25 °C, la part de tétrachlorure de carbone volatilisé était d'environ 40 % et dépassait 70 % à une température de 33 °C ou de 42 °C (une augmentation d'environ 50 % de la volatilisation).

Pour connaître l'exposition globale au tétrachlorure de carbone dans l'eau potable, on détermine la contribution attribuable à chaque voie d'exposition au moyen d'une évaluation de l'exposition par des voies multiples (Krishnan, 2004). Les contributions obtenues sont exprimées en litres équivalents (Leq) par jour. Pour un COV, l'exposition cutanée et l'inhalation sont des voies d'exposition jugées significatives si elles représentent au moins 10 % de la consommation d'eau potable (Krishnan, 2004).

Exposition cutanée

Pour savoir si l'exposition cutanée est une voie significative d'exposition au tétrachlorure de carbone, on détermine à la première étape de l'évaluation si cette voie équivaut à au moins 10 % de la consommation d'eau potable (10 % de 1,5 L = 0,15 L). L'objectif de 0,15 Leq fixé à l'étape 1 est associé à un coefficient de perméabilité cutanée (K_p) pour les COV de plus de 0,024 cm/h. Comme la valeur K_p pour le tétrachlorure de carbone, qui est de 0,16 cm/h, est

supérieure à 0,024 cm/h, l'absorption cutanée est considérée comme significative durant la douche et le bain. À la deuxième étape, on calcule ce que devrait être la valeur Leq au moyen de la formule suivante (Krishnan, 2004) :

$$\begin{aligned} \text{Leq - exposition cutanée} &= K_p \times t \times F_{\text{abs}} \times A \times C_f \\ \text{Leq - exposition cutanée} &= 0,16 \text{ cm/h} \times 0,5 \text{ h} \times 0,7 \times 18\,000 \text{ cm}^2 \times 0,001 \text{ L/cm}^3 \\ &\approx 1,0 \text{ Leq/jour} \end{aligned}$$

Où :

- K_p est le coefficient de perméabilité cutanée de 0,16 cm/h (Krishnan, 2004);
- t est la durée de la douche ou du bain (0,5 h);
- F_{abs} est la fraction de la dose absorbée, estimée à 0,7 (Krishnan, 2003a,b);
- A est la surface cutanée exposée, estimée à 18 000 cm² pour les adultes; et
- C_f est le facteur de conversion des cm³ en litres.

Exposition par inhalation

Une évaluation en deux étapes a aussi été utilisée pour évaluer la voie d'exposition par inhalation. Tout comme pour l'exposition cutanée, on détermine à l'étape 1 si l'inhalation du tétrachlorure de carbone lors du bain ou de la douche équivaut à au moins 10 % de l'apport par la consommation d'eau potable. Pour un objectif de 0,15, la valeur de la concentration air-eau ($F_{\text{air:eau}}$) de COV doit être supérieure à 0,00063. À l'aide la constante de la loi de Henry estimée au moyen du programme EPI Suite de l'U.S. EPA (2000), la valeur $F_{\text{air:eau}}$ pour le tétrachlorure de carbone a été établie à 0,0075, ce qui indique que l'exposition au tétrachlorure de carbone par inhalation durant la douche ou le bain est significative. À la deuxième étape, on calcule la valeur Leq au moyen de la formule suivante (Krishnan, 2004) :

$$\begin{aligned} \text{Leq - inhalation} &= F_{\text{air:eau}} \times Q_{\text{alv}} \times t \times F_{\text{abs}} \\ \text{Leq - inhalation} &= 0,0075 \times 675 \text{ L/h} \times 0,5 \text{ h} \times 0,7 \\ &= 1,77 \text{ Leq/jour} \\ &\approx 1,8 \text{ Leq/jour} \end{aligned}$$

Où :

- $F_{\text{air:eau}}$ est le ratio (partage) entre l'air et l'eau de la concentration de tétrachlorure de carbone;
- Q_{alv} est la ventilation alvéolaire estimée à 675 L/h;
- t est la durée de l'exposition estimée à 0,5 h; et
- F_{abs} est la fraction absorbée, soit 0,7 (d'après Krishnan, 2003a,b).

Il convient de préciser que cette évaluation de l'exposition par des voies multiples est une méthode prudente utilisée pour estimer la contribution attribuable à l'absorption cutanée et à

l'inhalation par rapport à l'exposition totale. Lorsqu'on emploie un modèle pharmacocinétique à base physiologique (PBPK) pour estimer la contribution des Leq attribuable à l'absorption cutanée et à l'inhalation, on ne prend pas en considération l'exposition aux métabolites du tétrachlorure de carbone. Par conséquent, cette méthode ne met pas d'emphasis « toxicologique » sur une voie d'exposition donnée liée à la production de métabolites.

À l'aide de la méthode susmentionnée, l'exposition en Leq a été établie à 1,0 Leq/jour pour la voie cutanée et à 1,8 Leq/jour pour l'inhalation. Si l'on additionne ces valeurs à la consommation type d'eau potable au Canada, qui est de 1,5 L/jour, on obtient une exposition quotidienne totale de 4,3 Leq/jour.

6.0 Méthodes d'analyse

On peut utiliser plusieurs méthodes d'analyse pour mesurer le tétrachlorure de carbone dans l'eau potable, dont la chromatographie en phase gazeuse par purge et piégeage, suivie de la détection par conductivité électrolytique ou par spectrométrie de masse. On peut également recourir à l'extraction liquide-liquide suivie de la chromatographie en phase gazeuse avec détection par capture d'électrons.

L'U.S. EPA a approuvé trois méthodes de dosage du tétrachlorure de carbone dans l'eau potable (U.S. EPA, 2002).

- La méthode 502.2, révision 2.1 de l'EPA, utilise la chromatographie en phase gazeuse capillaire par purge et piégeage et des détecteurs de photoionisation et de conductivité électrolytique montés en série, et la limite de détection (LDM) s'établie entre 0,01 et 0,02 µg/L.
- La méthode 524.2, révision 4.1 de l'EPA, fondée sur la chromatographie en phase gazeuse capillaire avec purge et piégeage couplée à une détection par spectrométrie de masse, et la LDM se trouve entre 0,08 et 0,21 µg/L.
- La méthode 551.1, utilise l'extraction liquide-liquide et à la chromatographie en phase gazeuse avec détecteurs de conductivité électrolytique en série, et la LDM s'établie entre 0,002 et 0,006 µg/L (U.S. EPA, 1995). Chaque LDM est une plage, car les limites de détection varient selon les réactifs et les instruments utilisés et selon la performance de l'analyste de laboratoire.

En 1985, l'U.S. EPA a établi à 5 µg/L la limite pratique de l'analyse quantitative (LPAQ) pour le tétrachlorure de carbone. Cette limite était considérée comme étant la concentration la plus faible pouvant être mesurée avec fiabilité à l'intérieur des limites établies d'exactitude et de précision (U.S. EPA, 1985). Bien qu'elle n'ait pas officiellement adopté une LPAQ plus basse, l'EPA a jugé que la LPAQ pour le tétrachlorure de carbone devait être revue et que selon des données plus récentes, pourrait être établi entre 2,1 et 2,5 µg/L (U.S. EPA, 2003a).

L'American Public Health Association a trois méthodes standards équivalentes pour l'analyse du tétrachlorure de carbone dans l'eau. Les méthodes SM 6200B et SM 6200C sont fondées sur la chromatographie en phase gazeuse capillaire avec purge et piégeage combinée, respectivement, à une détection par spectrométrie de masse et une détection par conductivité électrolytique. La LDM de la méthode SM 6200B est de 0,042 µg/L et celle de la méthode SM 6200C, de 0,022 µg/L. La limite d'analyse minimale, définie comme la concentration

la plus faible pouvant être mesurée avec précision, est de 0,168 µg/L et de 0,088 µg/L, respectivement. La méthode SM 6232 fait appel à l'extraction liquide-liquide suivie de la chromatographie en phase gazeuse et la détection par spectrométrie de masse. Aucune LDM n'est mentionnée pour cette méthode en raison de variations possibles des caractéristiques du chromatographe utilisé et des interférences dans le solvant (APHA et coll., 2005).

7.0 Techniques de traitement

7.1 Échelle municipale

Les usines municipales de filtration de l'eau qui utilisent des méthodes de traitement classiques (coagulation, décantation, filtration et chloration), ne réussissent généralement pas à réduire les concentrations de COV dans l'eau potable (Love et coll., 1983; Robeck et Love, 1983). Deux méthodes de traitement courantes permettent de réduire la concentration de tétrachlorure de carbone dans l'eau potable, soit l'adsorption sur charbon actif granulaire (CAG) et le strippage à l'air (Love et coll., 1983; U.S. EPA, 1985, 1991a,b; AWWA, 1991; Lykins et Clark, 1994). Dans une moindre mesure, l'oxydation et le traitement par osmose inverse pourraient aussi permettre de réduire la concentration de COV dans l'eau potable.

Le choix d'un procédé de traitement approprié dans le cas d'un approvisionnement en eau particulier dépendra de nombreux facteurs, dont les caractéristiques de la source d'eau et les conditions opérationnelles de la méthode de traitement en cause. Ces facteurs doivent être pris en considération si l'on veut s'assurer que le procédé de traitement choisi permettra de réduire la concentration de tétrachlorure de carbone dans l'eau potable.

7.1.1 Adsorption sur charbon actif

L'adsorption sur CAG est souvent employée pour réduire les concentrations de COV dans l'eau potable. On estime que cette méthode permet de réduire de 99 % (U.S. EPA, 1985, 2003b; Lykins et Clark, 1994) les concentrations de tétrachlorure de carbone et d'obtenir ainsi des concentrations inférieures à 1 µg/L dans l'eau traitée lorsque les conditions opérationnelles sont raisonnables (O'Brian et coll., 1981; Lykins et coll., 1984; AWWA, 1991).

Des données d'une étude à pleine échelle ont démontré que l'utilisation d'un système d'adsorption au CAG, avec un débit de 40 gallons par minute (0,22 ML/jour), un temps de contact en fût vide (TCFV) de 130 minutes et un taux d'utilisation de 11,6 lb de carbone/1 000 gallons (1,4 kg/m³), pouvait réduire la concentration de tétrachlorure de carbone de 72,9 mg/L dans l'eau brute à une concentration inférieure à 1 µg/L dans l'eau traitée (O'Brian et coll., 1981). Selon les données d'une autre installation de traitement utilisant un système d'adsorption au CAG en courant descendant, avec un débit de 0,23 million de gallons par jour (0,87 ML/jour), un TCFV de 35 minutes et d'une hauteur de couche de 9 pieds (2,7 m), la concentration de tétrachlorure de carbone ont passé de 6 µg/L dans l'eau brute à une concentration inférieure à 1 µg/L dans l'eau traitée (AWWA, 1991).

Adams et Clark (1991) ont estimé les critères de conception pour le traitement au CAG en phase liquide du tétrachlorure de carbone dans l'eau potable. Le taux d'utilisation de carbone pour réduire la concentration de tétrachlorure de carbone de 100 µg/L dans l'eau brute à 5 µg/L

dans l'eau traitée est de 0,25/1 000 gallons (0,03 kg/m³), pour un TCFV de 15 minutes et une durée de vie du lit de 168 jours. Dans ces conditions, il est possible de réduire de 95 % la concentration de tétrachlorure de carbone dans l'eau potable.

La capacité d'adsorption des COV sur le charbon actif dépend de divers facteurs, dont la concentration, le pH, la compétition d'autres contaminants, la concentration de matière organique naturelle et les propriétés physicochimiques des COV et du carbone (Speth et Miltner, 1990). L'efficacité de la filtration sur CAG dépend aussi du TCFV, du débit et du temps de filtration.

7.1.2 Stripping à l'air

Le stripping à l'air est une méthode couramment utilisée pour réduire la concentration des COV dans l'eau potable (Cummins et Westrick, 1990; U.S. EPA, 1991b; OMS, 2004b; Dyksen, 2004). Bien qu'il existe différents types d'équipement de stripping, l'aération par tour à garnissage (ATG) est reconnue comme la méthode la plus efficace pour réduire la concentration de tétrachlorure de carbone dans l'eau potable. On estime qu'une efficacité de réduction de 99 % en utilisant l'ATG (U.S. EPA, 1985, 2003b) est réalisable afin de réduire la concentration de tétrachlorure de carbone à une concentration inférieure à 1 µg/L dans l'eau traitée.

Les facteurs pris en considération lors de la conception des systèmes d'ATG sont notamment la température de l'air et de l'eau, les caractéristiques physicochimiques du contaminant, le ratio air-eau, le temps de contact et la surface disponible pour le transfert de masse (Adams et Clark, 1991; U.S. EPA, 1991b; Crittenden et coll., 2005; Dyksen, 2004). L'ATG constitue une méthode optimale pour éliminer les COV dans l'eau, car elle permet d'obtenir des ratios air-eau plus élevés que les systèmes classiques d'aération diffuse. Comme l'ATG provoque le transfert des COV de l'eau à l'air, il pourrait être nécessaire de traiter le gaz dégagé de la tour à garnissage avant l'évacuation afin de réduire la concentration de contaminants (Crittenden et coll., 1988; Adams et Clark, 1991).

Des installations d'ATG types et modélisées pour l'élimination des COV courants ont été décrites par plusieurs auteurs (Crittenden et coll., 1988; Adams et Clark, 1991). Selon Crittenden et coll. (1988), pour les installations pleine échelle types (>8,17 ML/jour), les critères de conception aux fins de la réduction du tétrachlorure de carbone comprennent un ratio air-eau de 6,2, un appareil de stripping à l'air de 13,7 m de long et une tour de garnissage de 1,5 m de diamètre. Dans ces conditions, une réduction de 99 % de la concentration de tétrachlorure de carbone dans l'eau potable pourrait être obtenue : de 100 µg/L dans l'eau brute, une concentration de 1 µg/L dans l'eau traitée serait réalisable.

Après évaluation des coûts des systèmes d'ATG et d'adsorption sur CAG pour réduire les concentrations de certains COV dans l'eau, Adams et Clark (1991) ont indiqué que les critères de conception rentable pour les systèmes d'ATG dans les usines d'une capacité de traitement variant de 1 à 100 ML/jour comprenaient un ratio air-eau de 20 et un garnissage d'une épaisseur de 31,5 pi (9,6 m) aux fins de la réduction de la concentration de tétrachlorure de carbone. Dans ces conditions, il est possible de réduire de 99 % la concentration de tétrachlorure de carbone, qui passerait de 100 µg/L dans l'eau brute à 1 µg/L dans l'eau traitée. Selon ces auteurs, il semble que l'ATG soit une méthode de traitement plus rentable que l'adsorption du contaminant sur CAG en phase liquide, même lorsque les gaz dégagés par les tours à garnissage doivent être traités sur CAG en phase vapeur.

D'autres méthodes de traitement par strippage à l'air pourraient permettre de réduire la concentration de tétrachlorure de carbone dans l'eau potable, notamment l'aération diffuse, l'aération par barbotage à étapes multiples, l'aération par plateaux et l'aération par plateaux peupfonds. Ces technologies peuvent être particulièrement utiles pour les petits systèmes où le traitement par CAG ou ATG n'est pas possible (U.S. EPA, 1998).

La combinaison de l'ATG suivi par l'adsorption sur CAG en tant que traitement en deux étapes a été proposée comme étant la méthode la plus efficace pour obtenir de faibles concentrations de COV dans l'eau traitée. Dans une usine municipale de traitement employant ces procédés combinés, le strippage à l'air est utilisé pour réduire la plus grande partie des COV dans l'eau, et le charbon actif, à la deuxième étape, pour réduire davantage la concentration des COV résiduels (McKinnon et Dyksen, 1984; Stenzel et Gupta, 1985; U.S. EPA, 1991b). De plus, l'utilisation du strippage à l'air avant l'adsorption sur CAG peut prolonger de façon significative la durée de vie du lit de charbon.

7.1.3 *Osmose inverse*

L'osmose inverse est une méthode prometteuse en raison de sa capacité d'éliminer les COV de l'eau potable (Clark et coll., 1988). Des études en banc d'essai ont démontré que certaines membranes d'osmose inverse pouvaient réduire de 70 à 100 % la concentration de tétrachlorure de carbone dans l'eau (Fronk et coll., 1990; Lykins et Clark, 1994; OMS, 2004b).

La capacité de l'osmose inverse d'éliminer d'autres substances organiques de synthèse dépend de divers composants du système, dont le type de membrane, le flux, la récupération, la solubilité des substances chimiques organiques, la charge et le poids moléculaire (Taylor et coll., 2000).

7.1.4 *Techniques de traitement émergentes*

Il existe plusieurs nouvelles techniques de traitement de l'eau potable visant à éliminer le tétrachlorure de carbone, dont les suivantes :

1. *Irradiation par faisceau d'électrons à haute énergie* : Cette technique consiste à injecter des électrons à haute énergie dans une solution aqueuse de contaminants après la formation d'espèces hautement réactives comme des électrons aqueux, des radicaux hydroxyle et des radicaux hydrogène, qui minéralisent les molécules organiques. Des expériences à l'échelle pilote ont permis de réduire à 3,38, 6,15 et 174 µg/L (dans l'eau traitée), respectivement, des concentrations initiales de tétrachlorure de carbone de 133, 848 et de 8 490 µg/L, soit des taux de réduction de 97,5 %, de 99,3 % et de 98,0 % (Mak et coll., 1997).
2. *Pervaporation* : Cette technique implique l'enlèvement des COV par la perméation d'un liquide à travers une membrane, suivi de l'évaporation des COV en phase vapeur. Quoiqu'elle soit considérée comme une nouvelle technique pour le traitement de l'eau contaminée par les COV, on ne possède aucune information sur l'élimination du tétrachlorure de carbone en particulier (Lipski et Cote, 1990; Uragami et coll., 2001).
3. *Strippage à l'air sur membrane* : Le strippage à l'air des COV au moyen de membranes à fibres creuses microporeuses en polypropylène est une technique de rechange à l'ATG (Semmens et coll., 1989; Castro et Zander, 1995). Des études pilotes font état de taux

d'élimination du tétrachlorure de carbone allant jusqu'à 85 % et de coefficients de transfert de masse plus élevés qu'avec l'utilisation de tours de strippage classiques (Zander et coll., 1989).

7.2 Échelle résidentielle

En général, on ne recommande pas de traiter à domicile l'eau potable provenant d'une usine de traitement municipal. L'utilisation de dispositifs résidentiels de traitement est principalement un choix personnel. Dans les cas où l'eau potable d'une résidence provient d'un puits privé, un dispositif de traitement de l'eau potable résidentiel pourrait être une solution pour réduire les concentrations de tétrachlorure de carbone dans l'eau potable.

Santé Canada ne recommande pas de marques particulières de dispositifs de traitement de l'eau potable, mais conseille vivement aux consommateurs de n'utiliser que les dispositifs certifiés par un organisme de certification accrédité ou dont les composantes sont certifiées par un organisme de certification accrédité comme étant conformes aux normes appropriées de la NSF International (NSF) et de l'American National Standards Institute (ANSI) régissant les produits liés à l'eau potable. Ces normes visent à préserver la qualité de l'eau potable en aidant à assurer l'innocuité des matériaux et l'efficacité des produits qui entrent en contact avec elle. Les organismes de certification, qui doivent être accrédités par le Conseil canadien des normes (CCN), garantissent qu'un produit ou un service est conforme aux normes en vigueur. Au Canada, les organismes suivants sont accrédités par le CCN pour la certification de la conformité aux normes de la NSF/ANSI des dispositifs de traitement de l'eau potable et des produits qui entrent en contact avec l'eau potable (CCN, 2008) :

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

On peut obtenir une liste à jour des organismes de certification accrédités auprès du CCN (www.scc.ca).

Les dispositifs de traitement capable d'éliminer le tétrachlorure de carbone de l'eau non traitée (comme celle des puits privés) peuvent être certifiés pour l'élimination du tétrachlorure de carbone ou de divers COV, y compris le tétrachlorure de carbone. Ils sont conçus pour être installés sur le robinet (point d'utilisation) ou à l'entrée de la résidence (point d'entrée). Les systèmes installés au point d'entrée sont préférables pour les COV tels que le tétrachlorure de carbone, car ils fournissent de l'eau traitée pour le bain et la lessive en même temps que pour la cuisine et la boisson. Seuls les dispositifs certifiés pour l'élimination des COV permettent d'obtenir la garantie qu'une concentration finale de tétrachlorure de carbone inférieure à 1,8 µg/L est atteinte. Les dispositifs certifiés spécifiquement pour l'élimination du tétrachlorure de carbone ne garantissent qu'une concentration finale de 5 µg/L, ce qui est supérieur à la CMA de 0,002 mg/L.

Pour qu'un dispositif de traitement de l'eau potable soit certifié conforme à la norme 53 de la NSF/ANSI (Drinking Water Treatment Units — Health Effects) pour l'élimination du

tétrachlorure de carbone, le dispositif doit pouvoir réduire de plus de 98 % une concentration de tétrachlorure de carbone de 0,078 mg/L dans l'influent (provocation); la concentration finale maximale dans l'eau traitée doit donc être inférieure à 0,0018 mg/L (NSF/ANSI, 2009a). Les dispositifs de traitement certifiés comme pouvant éliminer les COV conformément à la norme 53 de la NSF/ANSI utilisent généralement la technique d'adsorption sur charbon actif. Les systèmes d'osmose inverse certifiés conformes à la norme 58 de la NSF/ANSI (Reverse Osmosis Drinking Water Treatment Systems) peuvent aussi être certifiés pour la réduction des COV à une concentration finale de moins de 0,0018 mg/L (NSF/ANSI, 2009b). Cette norme s'applique uniquement aux systèmes d'osmose inverse installés au point d'utilisation.

Un certain nombre de dispositifs de traitement résidentiel offerts par divers fabricants peuvent réduire la concentration de tétrachlorure de carbone dans l'eau potable à une concentration inférieure à 1,8 µg/L. Des dispositifs certifiés de traitement au point d'utilisation, ainsi qu'un choix limité de dispositifs certifiés au point d'entrée, sont actuellement offerts pour la réduction des concentrations de COV, dont le tétrachlorure de carbone. Lorsqu'il est impossible d'acheter un dispositif certifié de traitement au point d'entrée, des systèmes peuvent être conçus et construits au moyen de matériaux certifiés. Il faut soumettre périodiquement à l'analyse par un laboratoire agréé, à la fois l'eau brute ainsi que celle qui est traitée par le dispositif de traitement pour vérifier son efficacité. Comme il faut les entretenir ou les remplacer. Comme ces dispositifs peuvent perdre de leur efficacité avec l'usage et le temps, il doivent donc être entretenus ou remplacés. Les consommateurs doivent procéder à la vérification de la longévité et à l'entretien des composantes de leur dispositif de traitement conformément aux recommandations du fabricant.

8.0 Cinétique et métabolisme

8.1 Absorption

Le tétrachlorure de carbone passe facilement, par absorption, du tube digestif à la circulation générale chez les animaux. Chez des rats, 80 à 86 % d'une dose orale de tétrachlorure de carbone marquée au ¹⁴C a été excrétée dans l'air expiré dans les 10 à 18 h (Paul et Rubinstein, 1963; Marchand et coll., 1970). Dans des études expérimentales, le type de véhicule utilisé et le mode d'administration se sont révélés avoir une influence sur le taux d'absorption orale. Le tétrachlorure de carbone était rapidement et largement absorbé à partir du tube digestif de rats à jeun lorsqu'il était administré dans l'eau ou dans une émulsion aqueuse d'Emulphor, mais l'huile de maïs retardait de façon marquée son absorption orale (Kim et coll., 1990a). Dans des études chez le rat dans lesquelles on comparait la pharmacocinétique du tétrachlorure de carbone après une infusion gastrique et un gavage en bolus, on a observé que les concentrations sanguines maximales de tétrachlorure de carbone étaient plus élevées après l'administration du bolus qu'après l'infusion en 2 h (Sanzgiri et coll., 1995). Bien qu'aucune étude quantitative n'ait été recensée concernant l'absorption du tétrachlorure de carbone chez l'humain après une exposition orale, de nombreuses études de cas d'ingestion accidentelle ou intentionnelle du produit suggèrent que son absorption à partir du tube digestif chez l'humain est probablement importante (ATSDR, 2005).

Des études chez l'animal indiquent que le tétrachlorure de carbone passe facilement, par absorption, du poumon à la circulation générale. Chez des singes exposés à une dose de tétrachlorure de carbone de 46 ppm pendant une période allant jusqu'à 5 h, en moyenne 30 % de la quantité totale inhalée était absorbée (McCollister et coll., 1951). Chez des souris exposées par inhalation à 5 µL de tétrachlorure de carbone marqué au ¹⁴C pendant 10 min, 84 % de la dose administrée a été absorbée (Bergman, 1979). Une absorption rapide du tétrachlorure de carbone à partir du poumon a été observée chez des rats exposés à une dose de 100 ou 1 000 ppm pendant 2 h (Sanzgiri et coll., 1995). Chez des rats, des souris et des hamsters, immédiatement après l'exposition pendant 4 h à des vapeurs de tétrachlorure de carbone à une concentration de 20 ppm, la charge corporelle initiale des équivalents du tétrachlorure marqué au ¹⁴C s'élevait respectivement à 12,1, 1,97 et 3,65 µmol (Benson et coll., 2001). Bien que l'on dispose de peu d'information quantitative sur l'absorption du tétrachlorure de carbone inhalé chez l'humain, ce produit est probablement facilement absorbé vu le nombre élevé de cas de toxicité humaine après une exposition à ses vapeurs (ATSDR, 2005).

L'absorption cutanée du tétrachlorure de carbone liquide a été démontrée chez la souris, le cobaye et le rat (Tsuruta, 1975; Jakobson et coll., 1982; Morgan et coll., 1991); cependant, l'absorption cutanée des vapeurs du produit est faible. Chez le singe, l'exposition cutanée pendant 4 h à des vapeurs de tétrachlorure de carbone marqué au ¹⁴C s'est soldée par la présence de quantités négligeables de l'élément radioactif dans le sang et l'air expiré (McCollister et coll., 1951). Chez l'humain, le tétrachlorure de carbone peut être absorbé par la peau, mais pas autant que pendant l'inhalation ou l'exposition orale (ATSDR, 2005). L'absorption cutanée était importante chez des volontaires ayant immergé leurs pouces dans du tétrachlorure de carbone liquide pendant 30 min (Stewart et Dodd, 1964).

8.2 Distribution

Les études chez l'animal montrent que, une fois absorbé, le tétrachlorure de carbone est distribué dans tous les principaux organes en fonction du flux sanguin et du contenu en graisses des tissus, les plus fortes concentrations étant observées dans les tissus graisseux, le foie, le rein, le cerveau, le poumon, la moelle osseuse et les surrénales (McCollister et coll., 1951; Dambrauskas et Cornish, 1970; Marchand et coll., 1970; Bergman, 1983; Paustenbach et coll., 1986a; Sanzgiri et coll., 1997; Benson et coll., 2001). Sanzgiri et coll. (1997) ont comparé l'absorption et la distribution du tétrachlorure de carbone administré à des rats par inhalation, infusion gastrique et bolus oral. Les concentrations de tétrachlorure de carbone dans tous les tissus étaient beaucoup plus faibles dans le groupe ayant reçu une infusion gastrique que dans le groupe ayant reçu un bolus oral et le groupe exposé par inhalation. Dans les trois groupes, les concentrations de tétrachlorure de carbone dans les graisses augmentaient lentement mais progressivement, devenaient plus élevées que dans les autres tissus et demeuraient plus élevées beaucoup plus longtemps. C'est dans le foie que les concentrations étaient les plus élevées parmi les tissus non graisseux après l'administration d'un bolus oral; par contre, les concentrations étaient plus faibles dans le foie que dans tout autre organe du groupe ayant reçu une infusion gastrique. Ces résultats laissent croire que la dose administrée par bolus oral dépassait probablement la capacité d'élimination hépatique et pulmonaire de premier passage (Sanzgiri

et coll., 1997). Aucune étude quantitative sur la distribution du tétrachlorure de carbone chez l'humain n'a été recensée.

8.3 Métabolisme

Le tétrachlorure de carbone est principalement métabolisé dans le foie, mais peut aussi l'être dans d'autres tissus. Chez le rat et la souris, le cytochrome P450 (CYP) 2E1 est le principal responsable de la bioactivation du tétrachlorure de carbone (Raucy et coll., 1993; Wong et coll., 1998). Des études sur les microsomes hépatiques humains ont montré que le CYP2E1 était la principale enzyme humaine responsable de l'activation du tétrachlorure de carbone à des concentrations faibles, correspondant à celles présentes dans l'environnement (Zangar et coll., 2000). Cette isoenzyme catalyse la déchloration réductrice du tétrachlorure de carbone, formant le radical réactif trichlorométhyle ($\text{CCl}_3\cdot$). Dans des conditions anaérobies, ce radical peut se lier aux lipides et aux protéines, former du chloroforme (CHCl_3) après avoir réagi avec l'hydrogène, former de l'hexachloroéthane après dimérisation ou subir une réduction plus poussée qui aboutit à la formation de monoxyde de carbone (Uehleke et coll., 1973; Wolf et coll., 1977). Dans des conditions aérobiques, le radical trichlorométhyle peut réagir avec l'oxygène et former le radical trichlorométhylperoxy ($\text{CCl}_3\text{OO}\cdot$). Ce radical hautement réactif peut provoquer la peroxydation des lipides ou réagir davantage et produire du phosgène (COCl_2) (Mico et Pohl, 1983; Pohl et coll., 1984). La déchloration hydrolytique du phosgène entraîne la formation de dioxyde de carbone (Shah et coll., 1979).

8.4 Excrétion

Le tétrachlorure de carbone est excrété principalement dans l'air expiré, les selles et, dans une moindre mesure, l'urine. Dans des études chez l'animal, on a constaté que l'excrétion du tétrachlorure de carbone et de ses métabolites variait selon l'espèce, la dose et la voie d'exposition. Reynolds et coll. (1984) ont administré par voie orale diverses doses de tétrachlorure de carbone marqué au ^{14}C à des rats et a ensuite observé la récupération du tétrachlorure de carbone et de ses métabolites dans l'air expiré, le foie, l'urine et les excréments pendant 24 h. À la plus faible dose (0,1 mmol/kg), moins de la moitié de la dose a été récupérée dans l'air expiré : 28 % sous forme de dioxyde de carbone, 19 % sous forme de tétrachlorure de carbone et <1 % sous forme de chloroforme. Par contre, aux doses de 0,3 mmol/kg et plus, la plus grande partie de la dose (71 à 89 %) a été récupérée dans l'air expiré sous forme de tétrachlorure de carbone. L'élimination de premier passage efficace de la plus faible dose par le foie a probablement diminué la quantité de tétrachlorure de carbone disponible pour l'élimination pulmonaire. Lorsque la dose de tétrachlorure de carbone augmentait, la fraction récupérée sous forme de métabolites diminuait, ce qui indique que la capacité de métaboliser le tétrachlorure de carbone était dépassée ou altérée. Sur la totalité des métabolites récupérés en 24 h, la plus grande partie était constituée de dioxyde de carbone expiré (50 à 86 %). Une proportion importante des métabolites totaux a été récupérée dans les excréments (7 à 30 %) et sous forme de chloroforme expiré (0,3 à 19 %); de petites fractions ont été récupérées dans l'urine (2,7 à 9,7 %) et le foie (1,9 à 4,3 %) (Reynolds et coll., 1984).

Benson et coll. (2001) ont fait inhaler pendant 4 h à des rats, des souris et des hamsters des vapeurs de tétrachlorure de carbone marqué au ^{14}C à une concentration de 20 ppm. Dans les

48 h suivant l'exposition, 65 à 83 % de la charge corporelle initiale du ^{14}C a été éliminée dans l'air expiré sous forme de dioxyde de carbone et de COV. Les rats ont expiré environ trois fois plus de l'élément radioactif sous forme de COV (61 %) que de dioxyde de carbone (22 %), alors que les souris et les hamsters en ont expiré une quantité environ égale sous forme de COV et de dioxyde de carbone (30 à 39 %). Les rats ont éliminé moins de 10 % de la charge corporelle initiale sous forme d'équivalents de tétrachlorure de carbone dans l'urine et les excréments combinés, alors que les souris et les hamsters en ont éliminé >20 % dans l'urine et les excréments (Benson et coll., 2001). Dans une étude antérieure, Paustenbach et coll. (1986b) ont exposé de façon répétée, pendant 1 ou 2 semaines, des rats à des vapeurs de tétrachlorure de carbone marqué au ^{14}C à une concentration de 100 ppm. Sur la totalité de l'élément radioactif excrété dans les 64 à 108 h suivant l'exposition, 32 à 59 % a été excrété dans l'air expiré sous forme de tétrachlorure de carbone, moins de 2 %, dans l'air expiré sous forme de dioxyde de carbone, 32 à 62 %, dans les excréments et 4 à 8 %, dans l'urine (Paustenbach et coll., 1986b). D'après un modèle PBPK (modèle pharmacocinétique à base physiologique) conçu pour décrire ces résultats, une petite quantité du tétrachlorure de carbone initialement métabolisé était directement convertie en dioxyde de carbone et rapidement éliminée; toutefois, la plus grande partie du tétrachlorure de carbone métabolisé était liée dans les compartiments et lentement éliminée dans les excréments et l'urine (Paustenbach et coll., 1988).

On dispose de peu de données quantitatives sur l'élimination du tétrachlorure de carbone chez l'humain; toutefois, du tétrachlorure de carbone non modifié a été détecté dans l'air expiré après l'exposition orale, l'inhalation et l'exposition cutanée (Stewart et coll., 1961, 1963; Stewart et Dodd, 1964).

9.0 Effets sur la santé

9.1 Effets chez l'humain

9.1.1 Toxicité aiguë et toxicité à court terme

L'exposition aiguë au tétrachlorure de carbone provoque une dépression du système nerveux central (SNC) et des effets gastro-intestinaux tels que les nausées et les vomissements. Le foie et le rein sont les organes cibles les plus sensibles aux effets toxiques du tétrachlorure de carbone (ATSDR, 2005).

Un certain nombre de cas passés d'intoxication au tétrachlorure de carbone par suite d'une exposition orale ont été répertoriés dans les publications scientifiques, et la mort est survenue à des doses très variées (43 à 450 mg/kg p.c. environ) (Phelps et Hu, 1924; Umiker et Pearce, 1953; Guild et coll., 1958). L'exposition aiguë au tétrachlorure de carbone par inhalation a provoqué elle aussi divers effets indésirables, tels des maux de tête et des étourdissements, chez des travailleurs exposés à des concentrations de 250 ppm pendant 4 h (Norwood et coll., 1950), une diminution du fer sérique chez des volontaires exposés à des concentrations allant jusqu'à 50 ppm pendant 1 à 3 h (Stewart et coll., 1961) et une irritation gastro-intestinale, des nausées, une protéinurie et une hausse de la bilirubine hépatique chez des travailleurs exposés à des concentrations allant jusqu'à 200 ppm pendant 3 h (Barnes et Jones, 1967).

On a constaté que la consommation d'alcool augmentait la gravité de la toxicité aiguë du tétrachlorure de carbone (ATSDR, 2005). Norwood et coll. (1950) ont signalé la mort d'un homme ayant des antécédents d'alcoolisme (après une exposition de 15 min à du tétrachlorure de carbone à une concentration de 250 ppm) en raison d'une insuffisance hépatique, rénale et pulmonaire. De plus, Folland et coll. (1976) ont fait état de plusieurs cas de lésions hépatiques et rénales chez des travailleurs d'une usine d'emballage d'alcool isopropylique après une exposition accidentelle au tétrachlorure de carbone. Les cas les plus graves présentaient une insuffisance rénale aiguë et ont dû être dialysés.

Chez des humains ayant subi une exposition professionnelle par inhalation pendant 2 à 3 mois, on a observé des effets gastro-intestinaux (nausées, dyspepsie) à des concentrations de 20 à 50 ppm, une dépression du SNC à 40 ppm, et une narcose à 80 ppm, (Heimann et Ford, 1941; Elkins, 1942; Kazantzis et Bomford, 1960). Des effets sur le foie (accumulation de graisses) et le rein (œdème) ont été observés chez des travailleurs après une exposition de courte durée (<3 h) à des concentrations de 200 ppm, effets semblables à ceux observés après une exposition aiguë (Barnes et Jones, 1967).

Six volontaires de sexe masculin par groupe ont été exposés à des vapeurs de tétrachlorure de carbone (3 fois, à 4 semaines d'intervalle) à des concentrations de 49 ppm pendant 70 min, 11 ppm pendant 180 min et 10 ppm (64,1 mg/m³) pendant 180 min. À 49 ppm, tous les sujets pouvaient détecter une odeur sucrée. Une diminution de la concentration du fer sérique chez deux sujets a été le seul effet néfaste observé à la plus forte dose. Du tétrachlorure de carbone a été détecté dans l'air expiré aux trois concentrations (Stewart et coll., 1961). On estime que le seuil auquel sont associés des effets sur le SNC chez l'humain est probablement de l'ordre de 20 à 50 ppm pour une journée de travail de 8 h (ATSDR, 2005).

9.1.2 *Épidémiologie (effets autres que cancérogènes)*

Lors d'une étude transversale réalisée auprès de travailleurs d'une usine de produits chimiques, on a évalué les effets du tétrachlorure de carbone sur la fonction hépatique après une exposition professionnelle par inhalation. Les données d'échantillonnage individuelles historiques ont été utilisées pour classer les membres du groupe exposé en trois groupes d'exposition : faible, modérée et élevée. Les données sur la consommation d'alcool ont été recueillies dans le groupe témoin et le groupe exposé et se sont révélées équivalentes dans les deux groupes. Une analyse multivariée des taux sériques d'alanine-aminotransférase (ALT), d'aspartate-aminotransférase (AST), de phosphatase alcaline (PA) et de gamma-glutamyl-transférase (GGT) a fait ressortir des différences significatives entre le groupe exposé et le groupe témoin, mais aucune différence significative entre les différentes catégories d'exposition. Des analyses univariées ont révélé une augmentation uniquement de la PA et de la GGT dans le groupe exposé, et cette augmentation n'était pas associée à un effet dose-réponse significatif. Bien qu'aucun signe d'effet clinique significatif sur la fonction hépatique des travailleurs exposés au tétrachlorure de carbone n'ait été noté, il est possible que certains des effets observés sur les enzymes hépatiques soient dus à l'exposition au tétrachlorure de carbone. Aucun signe de changement de la fonction hépatique n'a été constaté dans une étude de suivi menée trois ans après l'étude initiale (Tomenson et coll., 1995).

Aucun effet indésirable sur les systèmes ou appareils endocrinien, cardiovasculaire, hématologique ou musculo-squelettique n'a été signalé dans les publications scientifiques après une exposition cutanée au tétrachlorure de carbone chez l'humain (ATSDR, 2005).

9.1.3 *Épidémiologie (effets cancérigènes)*

Une étude cas/témoins a été menée à Montréal pour évaluer l'association entre 293 substances présentes en milieu de travail (dont le tétrachlorure de carbone) et plusieurs types de cancer. Les sous-groupes de la population ont été classés selon le groupe ethnique afin de tenir compte de l'effet des différentes caractéristiques génétiques ou culturelles qui pourraient constituer des facteurs de confusion en ce qui a trait à la relation entre le cancer et la profession. Environ 4 % de la population (pompiers, mécaniciens et électriciens) avaient été exposés au tétrachlorure de carbone surtout par inhalation. Un risque élevé de cancer rectal a été observé chez tous les sujets (rapport de cotes [RC] = 2,0, intervalle de confiance [IC] à 90 % = 1,2-3,3) et un risque de cancer de la vessie, chez un sous-groupe ethnique (RC = 1,6, IC à 90 % = 0,9-2,8) (Siemiatycki, 1991).

Les décès dus au cancer ont été analysés parmi 330 travailleurs affectés à la lessive et au nettoyage qui ont été exposés par voie cutanée et par inhalation au tétrachlorure de carbone, au trichloroéthylène et au tétrachloroéthylène. Quatre-vingt-sept décès par cancer ont été répertoriés, comparativement aux 67,9 attendus, ce qui indique une augmentation du risque de cancer. Une hausse significative des néoplasmes malins du poumon et du col de l'utérus a été observée, en plus d'une faible hausse de l'incidence de la leucémie et du cancer du foie. Des facteurs de confusion tels que l'exposition à de multiples composés et l'absence de témoins adéquats ont été notés dans cette étude (Blair et coll., 1979). Après des évaluations basées sur trois études portant sur l'exposition en milieu de travail, on a suggéré une association possible entre le tétrachlorure de carbone et un risque accru de lymphome non hodgkinien et/ou de myélome multiple, mais la puissance statistique de cette association n'était pas suffisante, et l'association n'a été observée que chez les femmes (Blair et coll., 1990, 1998; CIRC, 1999).

Une étude cas/témoins nichée dans une cohorte de travailleurs d'une grande usine de fabrication de caoutchouc et de pneus a été menée afin d'examiner la relation entre l'exposition à 24 solvants (dont le tétrachlorure de carbone) et le risque de cancer. La cohorte était constituée de 6 678 travailleurs de sexe masculin de l'usine (actifs ou à la retraite), et le groupe témoin, d'un échantillon aléatoire de 20 % de la cohorte stratifié selon l'âge (n = 1 350); les cas étaient des personnes atteintes d'un cancer de l'estomac (n = 30), du poumon (n = 101) ou de la prostate (n = 33), d'un lymphosarcome (n = 9) ou d'une leucémie lymphoïde chronique (n = 10) dont l'issue avait été fatale. La leucémie lymphoïde chronique était significativement liée à l'exposition au tétrachlorure de carbone (RC = 15,3). Dans le cas du lymphosarcome, l'association avec l'exposition au tétrachlorure de carbone était similaire mais plus faible. L'exposition concomitante à d'autres produits chimiques (de fortes associations ont aussi été observées entre ces deux types de cancer et le disulfure de carbone) limite la possibilité de tirer des conclusions concernant l'exposition au tétrachlorure de carbone et le cancer (Wilcosky et coll., 1984).

Une deuxième étude cas/témoins a été réalisée pour évaluer l'association entre le décès par leucémie lymphoïde de 11 travailleurs de sexe masculin et l'exposition aux solvants utilisés dans l'industrie du caoutchouc. C'est avec le tétrachlorure de carbone (RC = 14,8) et le disulfure

de carbone (RC = 8,7) que les plus fortes associations avec la mortalité par leucémie ont été observées; toutefois, vu la petite taille de l'échantillon et l'exposition à de multiples solvants, il a été impossible d'établir de façon concluante une association entre les solvants individuels et la mortalité par leucémie (Checkoway et coll., 1984).

Une étude cas/témoins nichée dans une cohorte (Bond et coll., 1986), portant sur 308 cas de décès par cancer du poumon dans une cohorte de travailleurs de l'industrie chimique, n'a permis d'établir aucune association entre ce type de cancer et l'exposition au tétrachlorure de carbone (RC < 1).

Bien que plusieurs études épidémiologiques aient examiné une association possible entre le tétrachlorure de carbone et le cancer, ces études sont caractérisées par des expositions mixtes, et un manque de données d'exposition au tétrachlorure de carbone. Le PISSC (1999) a donc conclu que la contribution du tétrachlorure de carbone ne peut être déterminée de façon fiable.

9.1.4 Effets sur le développement et la reproduction

L'effet de la contamination de l'eau potable publique sur l'issue de la grossesse a été évalué dans une région du nord du New Jersey à l'aide des données du registre des malformations congénitales de 1985 à 1988 (80 958 naissances vivantes et 594 cas de mort fœtale) (Bove et coll., 1995). Des associations positives ont été établies entre l'exposition à >1 ppb de tétrachlorure de carbone dans l'eau potable et le faible poids à la naissance à terme (RC = 2,26; IC à 90 % = 1,52-3,36), le faible poids pour l'âge gestationnel (RC = 1,75; IC à 90 % = 1,31-2,32), les anomalies du SNC (RC = 3,80; IC à 90 % = 1,14-10,63) et les anomalies du tube neural (RC = 5,39; IC à 90 % = 1,12-18,95). Les auteurs ont conclu que leur étude ne permettait pas d'établir si les contaminants de l'eau potable étaient responsables des effets néfastes sur la grossesse parce que les bases de données sur l'eau potable ont été conçues en premier lieu à des fins de réglementation et d'application de la loi et que leur usage pour l'évaluation de l'exposition est limité. L'interprétation de cette étude est difficile en raison de l'exposition simultanée à de multiples produits chimiques dans l'eau potable et au petit nombre de cas observés : dans le groupe exposé à >1 ppb de tétrachlorure de carbone, seuls trois cas d'anomalies du SNC et deux cas d'anomalies du tube neural ont été répertoriés.

En Allemagne, aucune association n'a été mise en lumière entre le faible poids pour l'âge gestationnel des bébés et l'exposition au tétrachlorure de carbone chez 3 418 femmes sur 3 946 qui avaient été exposées au produit quand elles étaient enceintes (86,6 %). Le RC pour le tétrachlorure de carbone dans les groupes d'exposition faible et modérée était de 1,2 (IC à 95 % = 0,6-2,7) et 2,4 (IC à 95 % = 0,2-25,2), respectivement, comparativement à 1,0 dans le groupe non exposé (Seidler et coll., 1999).

Croen et coll. (1997) ont étudié l'association entre la proximité de résidence des mères à des sites renfermant des matières dangereuses en Californie et ont choisi des malformations congénitales au moyen de données issues de deux études cas/témoins en population générale. Ils n'ont mis au jour aucune association entre le fait pour les mères d'habiter à proximité de sites contaminés par le tétrachlorure de carbone et les malformations du conotruncus cardiaque ou des fentes buccales.

9.2 Effets sur les animaux de laboratoire et *in vitro*

9.2.1 Toxicité aiguë

La toxicité aiguë du tétrachlorure de carbone a été abondamment étudiée chez les animaux. Dans des études de toxicité aiguë chez des rats ayant reçu des doses orales, des valeurs de dose létale 50 (DL₅₀) de 4,7 mL/Kg (équivalent à 7500 mg/kg pc; Pound et coll., 1973), 6,4 mL/kg (équivalent à 10 200 mg/kg p.c.; McLean et McLean, 1966), et 10 054 mg/kg p.c. (Dashiell et Kennedy, 1984) ont été signalées.

Dans une étude menée par Korsrud et coll. (1972), des doses orales uniques de 0, 0,001, 0,005, 0,025, 0,075, 0,125, 0,250, 0,750 ou 2,50 mL/kg p.c. de tétrachlorure de carbone dans l'huile de maïs ont été administrées à des rats Wistar mâles. Les rats ont été sacrifiés 18 h après l'administration de la dose. Aux doses de 0,025 mL/kg p.c. (équivalent de 39,9 mg/kg p.c.) ou plus, on a noté une augmentation du poids et du contenu en graisses du foie, de l'urée sérique et de l'activité des enzymes sériques. Dans une deuxième expérience, des doses orales uniques de 0, 0,0125, 0,0250, 0,0500 ou 0,1000 mL/kg p.c. dans l'huile de maïs ont été administrées à des rats, qui ont aussi été sacrifiés 18 h après l'exposition. Des signes histopathologiques de lésions hépatiques ont été observés chez tous les animaux traités, dont une diminution des ponctuations basophiles dans le cytoplasme, une dégénérescence lipidique et hydropique et une nécrose monocellulaire occasionnelle à la plus forte dose (Korsrud et coll., 1972).

Kim et coll. (1990b) ont étudié l'effet de véhicules de doses orales sur l'hépatotoxicité aiguë du tétrachlorure de carbone. Ils ont administré par gavage à des rats Sprague-Dawley mâles du tétrachlorure de carbone (0, 10, 25, 50, 100, 250, 500 ou 1 000 mg/kg p.c.) dans l'huile de maïs sous forme de produit non dilué, en émulsion aqueuse ou dans l'eau (doses de 10 et 25 mg/kg p.c. seulement). Ils ont observé une augmentation dose-dépendante des enzymes sériques ainsi que des modifications histopathologiques avec chaque véhicule; toutefois, l'hépatotoxicité était invariablement moins prononcée dans les groupes ayant reçu le tétrachlorure de carbone dans l'huile de maïs que dans tout autre véhicule. La dose minimale avec effet nocif observé (LOAEL) pour le tétrachlorure de carbone administré dans l'huile de maïs (25 mg/kg p.c.) était plus élevée que lorsque le produit était donné dans les autres véhicules (10 mg/kg p.c.) (Kim et coll., 1990b).

La toxicité aiguë par suite de l'inhalation de tétrachlorure de carbone a aussi fait l'objet d'études chez l'animal. Svrbely et coll. (1947) ont signalé des valeurs de concentration létale 50 (CL₅₀) de 9 526 ppm (60 mg/L) chez des souris suisses mâles et femelles après une inhalation pendant 7 h (période d'observation de 8 h). Adams et coll. (1952) ont fait état d'un pourcentage de mortalité de 100 % chez des rats Wistar après une exposition unique par inhalation à 19 000 ppm de tétrachlorure de carbone pendant 2,2 h, à 12 000 ppm pendant 4 h et à 7 300 ppm pendant 8 h. L'exposition de rats mâles à 3 000 ppm pendant 0,1 h, à 800 ppm pendant 0,5 h et à 50 ppm pendant 7 h n'a provoqué aucun effet indésirable. Dans la même étude, des rats ont été exposés de façon répétée à du tétrachlorure de carbone 7 h par jour. À la concentration de 10 ppm, 13 expositions dans une période de 17 jours ont provoqué une dégénérescence lipidique du foie, dont l'étendue et la gravité augmentaient de pair avec la concentration. Une cirrhose a aussi été observée aux concentrations de 200 et 400 ppm après 10 expositions sur une période de 12 ou 13 jours.

Brondeau et coll. (1983) ont exposé pendant 4 h des rats Sprague-Dawley mâles à du tétrachlorure de carbone par inhalation à des concentrations de 259, 531, 967 et 1 459 ppm. Vingt-quatre heures après l'exposition, l'activité de la glutamate-déshydrogénase (GDH) sérique était augmentée à la plus faible concentration. À la plus forte concentration, l'activité sérique de la sorbitol-déshydrogénase (SDH), de l'AST et de l'ALT était aussi à la hausse. Dans le cadre d'une étude, Boyd et coll. (1980) ont exposé par inhalation des souris suisses à du tétrachlorure de carbone à des concentrations de 0,46 ou 0,92 mmol/L pendant 1 h, de 1,84 mmol/L pendant 12 min ou de 3,68 mmol/L pendant 2 min. Toutes les expositions se sont soldées par des lésions marquées des cellules de Clara dans le poumon et par une nécrose hépatique.

Une toxicité aiguë après l'exposition cutanée au tétrachlorure de carbone a aussi été observée chez l'animal. Des valeurs de $DL_{50} > 9,4$ mL/kg ont été signalées pour des lapins et des cobayes après une exposition cutanée unique au tétrachlorure de carbone (Roudabush et coll., 1965). Chez le cobaye, une modification centro-lobulaire hydropique et une nécrose ont été notées dans le foie 16 h après l'application de 1 mL de tétrachlorure de carbone sur une surface cutanée de 3,1 cm² (Kronevi et coll., 1979). Une dose de 0,5 mL appliquée sur la peau de cobayes (3,1 cm²) a entraîné la mort de 25 % des animaux dans les 14 jours; un taux de mortalité de 65 % a été signalé 21 jours après l'application de 2,0 mL (Wahlberg et Boman, 1979).

9.2.2 Exposition de courte durée

Plusieurs études ont été réalisées pour évaluer l'effet de l'exposition orale de courte durée au tétrachlorure de carbone chez l'animal. Dans une étude, Bruckner et coll. (1986) ont administré par gavage à cinq rats Sprague-Dawley mâles (300 à 350 g) par dose (0, 20, 40 ou 80 mg/kg p.c. par jour) du tétrachlorure de carbone dans l'huile de maïs 5 jours consécutifs, suivis de 2 jours sans aucune dose, puis de 4 autres jours avec une dose par jour. Dans une deuxième étude, des groupes de cinq rats (200 à 250 g) pour chaque dose ont reçu par gavage 0, 20, 80 ou 160 mg/kg p.c. par jour selon le même schéma posologique. Dans les deux études, un groupe de rats de chaque dose a été sacrifié 1, 4 et 11 jours après la première dose. Une dose unique de 20 ou 40 mg/kg p.c. n'a eu aucun effet toxique apparent après 1 jour. Une hausse significative des taux d'enzymes sériques et de la vacuolisation hépatique a été observée 1 jour après les doses uniques de 80 et 160 mg/kg p.c.; une nécrose hépatique a aussi été notée à la dose de 160 mg/kg p.c. Une hépatotoxicité progressivement sévère à chaque dose a été observée sur une période de 11 jours.

Dans une expérience d'exposition sous-chronique, Bruckner et coll. (1986) ont administré par gavage du tétrachlorure de carbone dans l'huile de maïs à 15 ou 16 rats Sprague-Dawley mâles par dose (0, 1, 10 ou 33 mg/kg p.c. par jour), 5 jours par semaine, pendant 12 semaines. À la fin des 12 semaines, 7 à 9 rats par groupe ont été sacrifiés; les autres animaux ont été sacrifiés 13 jours après la dernière dose. La plus faible dose (1 mg/kg p.c. par jour) n'a eu aucun effet indésirable apparent. À la dose de 10 mg/kg p.c. par jour, les taux sériques de SDH étaient un peu augmentés et une légère vacuolisation centro-lobulaire a été observée dans le foie. Une hépatotoxicité marquée a été notée à la plus forte dose (33 mg/kg p.c. par jour). Les taux sériques de SDH, d'ornithine-carbamyl-transférase et d'ALT étaient significativement augmentés durant la période d'administration de 12 semaines, mais sont revenus à la normale dans les 13 jours suivant la dernière dose. Chez les rats sacrifiés après 12 semaines, des lésions hépatiques ont été

observées, dont la vacuolisation, l'hyperplasie du canal biliaire, la fibrose périporte, la distorsion lobulaire, la régénération parenchymateuse, des nodules hyperplasiques et la nécrose monocellulaire. La gravité de la fibrose et de l'hyperplasie du canal biliaire chez les rats sacrifiés 13 jours après la dernière dose était équivalente à celle notée chez les rats sacrifiés après 12 semaines. La dose sans effet nocif observé (NOAEL) était de 1 mg/kg p.c. par jour et la LOAEL, de 10 mg/kg p.c. par jour, d'après l'augmentation de la SDH sérique et la légère vacuolisation centro-lobulaire observées à cette dose.

Koporec et coll. (1995) ont étudié l'effet de véhicules de doses orales sur l'hépatotoxicité subchronique du tétrachlorure de carbone chez le rat. Ils ont administré 5 fois par semaine pendant 13 semaines par gavage à des rats Sprague-Dawley du tétrachlorure de carbone à des doses de 0, 25 ou 100 mg/kg p.c. par jour dans l'huile de maïs ou dans une émulsion aqueuse à 1 % d'Emulphor. Des hausses dose-dépendantes de l'activité sérique de la SDH et de l'ALT ont été constatées dans les deux groupes de véhicules. L'incidence et la gravité des modifications histopathologiques hépatiques étaient proportionnelles à la dose reçue, mais aucune différence entre les groupes de véhicules n'a été relevée. Chez la majorité des rats ayant reçu la dose de 25 mg/kg p.c. par jour, la vacuolisation était minime ou légère. À la dose de 100 mg/kg p.c. par jour, les lésions hépatiques comprenaient la vacuolisation, la cytomégalie, l'hyperplasie nodulaire et la nécrose.

Smialowicz et coll. (1991) ont administré par gavage à des rats Fischer 344 mâles du tétrachlorure de carbone dans l'huile de maïs à des doses de 0, 5, 10, 20 ou 40 mg/kg p.c. par jour pendant 10 jours consécutifs. Les rats ont été sacrifiés 2 jours après la dernière dose. Le poids relatif du foie atteignait 40 mg/kg p.c. par jour. Des hausses des taux sériques d'AST et d'ALT ont été observées aux doses de 20 et 40 mg/kg p.c. par jour. L'examen histopathologique du foie a révélé une dégénérescence vacuolaire minime à modérée à toutes les doses autres que le témoin. Une nécrose hépatocellulaire minime à légère a été décelée aux doses de 10 mg/kg p.c. par jour et plus.

Dans une étude, Allis et coll. (1990) ont administré par gavage à 24 rats F344 mâles par groupe de dose du tétrachlorure de carbone dans l'huile de maïs (0, 20 ou 40 mg/kg p.c. par jour), 5 jours par semaine, pendant 12 semaines. Six rats de chaque groupe ont été sacrifiés 1, 3, 8 et 15 jours après l'exposition. Au jour 1 après l'exposition, une hausse significative, dose-dépendante du poids relatif du foie et des taux sériques d'AST, d'ALT et de lactate-déshydrogénase (LDH) a été notée aux deux doses. Les taux sériques de PA et de cholestérol étaient significativement augmentés à la plus forte dose. Aux deux doses, les lésions hépatiques observées comprenaient la dégénérescence vacuolaire hépatocellulaire, une légère nécrose et la cirrhose; la cirrhose était plus sévère à la plus forte dose. La disparition des effets hépatotoxiques était relativement rapide, les taux d'enzymes sériques étant revenus à la normale et la nécrose n'était plus visible 8 jours après l'exposition. La cirrhose et la dégénérescence vacuolaire étaient toujours évidentes 15 jours après l'exposition, mais étaient moins graves.

Hayes et coll. (1986) ont donné par gavage à des souris CD-1 (20 mâles et 20 femelles par dose) du tétrachlorure de carbone dans l'huile de maïs à des doses de 0, 625, 1 250 ou 2 500 mg/kg p.c. par jour pendant 14 jours. Une diminution dose-dépendante du poids corporel a été notée chez les souris mâles. La mortalité était proportionnelle à la dose, et les femelles semblaient moins sensibles que les mâles. Les taux sériques de LDH, d'ALT et d'AST étaient

significativement augmentés à toutes les doses autres que le témoin chez les deux sexes; les taux sériques de PA étaient significativement augmentés à la plus forte dose seulement. On a aussi noté une hausse significative du poids du foie à toutes les doses autres que le témoin chez les mâles et les femelles. De plus, la DL_{50} de tétrachlorure de carbone signalée pour la souris (12 000 à 14 000 mg/kg p.c.) a été confirmée par l'administration par gavage d'une dose de tétrachlorure de carbone de 14 000 mg/kg dans l'huile de maïs à 10 souris CD-1 de chaque sexe.

Dans une autre expérience, Hayes et coll. (1986) ont donné par gavage à des souris CD-1 (20 mâles et 20 femelles par dose) du tétrachlorure de carbone dans l'huile de maïs (0, 12, 120, 540 ou 1 200 mg/kg p.c. par jour) pendant 90 jours. Une augmentation du poids du foie et de la rate ainsi que des taux sériques de LDH, d'ALT, d'AST et de PA a été constatée à toutes les doses chez les deux sexes. L'examen histopathologique du foie a révélé des signes d'hépatotoxicité chez toutes les souris traitées. Des lésions hépatiques, dont la nécrose, l'hépatite chronique, l'hépatocytomégalie et des modifications lipidiques, étaient évidentes à toutes les doses autres que le témoin et étaient plus sévères aux fortes doses. Aucune NOAEL n'a été obtenue dans cette étude.

Guo et coll. (2000) ont administré par gavage à huit souris B6C3F1 femelles par dose (0, 50, 100, 500 ou 1 000 mg/kg p.c. par jour) du tétrachlorure de carbone dans l'huile de maïs pendant 14 jours. Le poids du foie était significativement augmenté à toutes les doses autres que le témoin. L'examen histopathologique du foie a révélé des changements hydropiques et une nécrose. Une hausse significative des taux sériques d'ALT a été observée à toutes les doses autres que le témoin. Le tétrachlorure de carbone était immunotoxique à toutes les doses autres que le témoin, entraînant une baisse de la réponse immunitaire humorale, altérant le système phagocytaire mononucléaire et diminuant la résistance de l'hôte aux bactéries pathogènes.

Condie et coll. (1986) ont réalisé une étude d'exposition subchronique chez la souris visant à comparer les effets de différents véhicules de gavage sur l'hépatotoxicité du tétrachlorure de carbone. Du tétrachlorure de carbone dans l'huile de maïs ou dans du Tween-60 à 1 % a été administré par gavage à des souris CD-1 (12 mâles et 12 femelles) à raison de 0, 1,2, 12 ou 120 mg/kg p.c. par jour, 5 jours par semaine, pendant 90 jours. Le poids du foie et le rapport poids du foie/poids corporel étaient augmentés à la plus forte dose chez les deux sexes avec les deux véhicules. Chez les souris ayant reçu l'huile de maïs, une hausse de l'activité des enzymes sériques (ALT, AST, LDH) a été notée dans les groupes à dose moyenne, et des hausses substantielles, dans les groupes à dose élevée. Une hausse significative de l'activité des enzymes sériques a été enregistrée uniquement dans les groupes à dose élevée ayant reçu le tétrachlorure de carbone dans le Tween-60. Une hépatocytomégalie a été observée à la dose moyenne chez les souris ayant reçu de l'huile de maïs et chez les souris ayant reçu la plus forte dose dans les deux véhicules. Une accumulation modérée des graisses dans le foie a été relevée à la dose moyenne, mais uniquement chez les souris ayant reçu de l'huile de maïs. Une nécrose hépatique était présente chez les souris mâles ayant reçu la dose moyenne ou la dose élevée avec l'huile de maïs et la dose élevée seulement avec le Tween-60. Chez les souris femelles, la nécrose s'est manifestée à la plus forte dose avec les deux véhicules. La nécrose et l'infiltration lipidique étaient plus fréquentes chez les souris mâles et femelles ayant reçu le tétrachlorure de carbone dans l'huile de maïs. Une fibrose a été détectée chez les deux sexes à la plus forte dose avec

les deux véhicules. La NOAEL était de 1,2 mg/kg p.c. par jour avec l'huile de maïs et de 12 mg/kg p.c. par jour avec le Tween-60.

La toxicité du tétrachlorure de carbone après une inhalation de courte durée a aussi fait l'objet d'études chez l'animal. Prendergast et coll. (1967) ont exposé des groupes de rats Long-Evans ou Sprague-Dawley (15 par groupe), des cobayes Hartley (15 par groupe), des singes-écureuils (3 par groupe), des lapins albinos de Nouvelle-Zélande (3 par groupe) et des chiens beagles (2 par groupe) à du tétrachlorure de carbone par inhalation, soit de façon continue (6,1 ou 61 mg/m³) pendant 90 jours, soit de façon répétée (515 mg/m³), 8 h par jour, 5 jours par semaine, pendant 6 semaines. Chez les animaux exposés de façon continue à la concentration de 6,1 mg/m³, aucun signe visible de toxicité n'a été décelé, et tous les animaux ont survécu à l'exposition. Toutes les espèces, à l'exception du rat, ont vu diminuer leur gain de poids corporel. Après l'exposition continue à la concentration de 61 mg/m³, trois cobayes sont morts, aux jours 47, 63 et 71. On a noté chez toutes les espèces une baisse du gain de poids corporel et, chez tous les singes, une perte de poils et une émaciation. Chez toutes les espèces, les modifications hépatiques notées comprenaient un changement lipidique associé à des infiltrats de mononucléaires, une prolifération de fibroblastes, des dépôts de collagène, une dégénérescence et une régénération des cellules hépatiques ainsi qu'une altération lobulaire; ces changements étaient plus sévères chez les rats et les cobayes. Après une exposition répétée à une concentration de 515 mg/m³, un singe est mort à la 7^e exposition, et trois cobayes sont morts après la 20^e, la 22^e et la 30^e expositions. Une perte de poids corporel a été constatée chez toutes les espèces sauf le rat. Toutes les espèces présentaient une inflammation pulmonaire interstitielle ou une pneumopathie inflammatoire. L'examen histopathologique a révélé des changements lipidiques dans le foie de toutes les espèces. Dans le foie des cobayes, on a pu observer une fibrose, une prolifération canalaire biliaire, une dégénérescence et une régénération hépatocellulaires, une infiltration cellulaire inflammatoire focale, une altération lobulaire et une cirrhose portale à un stade précoce.

Dans une étude d'inhalation de courte durée, des souris BDF1 et des rats F-344 (10 par sexe par groupe) ont été exposés par inhalation (exposition du corps entier) à du tétrachlorure de carbone (0, 10, 30, 90, 270 ou 810 ppm) 6 h par jour, 5 jours par semaine, pendant 13 semaines. Chez les souris mâles, le gain de poids corporel était réduit aux doses de 30 ppm et plus, et une diminution du taux d'hémoglobine et une hausse du volume plaquettaire moyen ont été constatées à la plus forte dose (810 ppm). Aux deux plus fortes doses, les souris femelles présentaient une diminution de l'hémoglobine, de l'hématocrite et des globules rouges. Aux doses de 90 ppm et plus, les enzymes hépatiques dans le sang étaient augmentées chez les souris des deux sexes. Un examen microscopique a révélé chez les mâles des changements hépatiques légers à modérés, proportionnels à la dose, et ce, même à la plus faible dose. Aux doses les plus élevées, on a noté des changements plus graves : collapsus, dépôts de céroïde, prolifération canalaire, augmentation de la mitose, pléomorphisme et foyers. Chez les rats, une diminution du gain de poids corporel a été notée à la plus forte dose (810 ppm). Des changements hématologiques ont été observés à 90 ppm et plus chez les rats mâles et à 30 ppm et plus chez les femelles. On a aussi constaté une hausse des enzymes hépatiques dans le sang et des changements dans l'analyse d'urine chez les rats mâles à la dose de 270 ppm et plus et chez les femelles à la dose de 90 ppm et plus. L'examen microscopique a mis en évidence des changements légers à marqués dans le foie à toutes les doses, dont des changements lipidiques,

des altérations cytologiques, des dépôts de céroïde, une prolifération canalaire, une augmentation de la mitose, un pléomorphisme, une cirrhose et des foci. Aux deux plus fortes doses, des changements vacuolaires dans les tubules, une dégénérescence hyaline du glomérule et des cylindres de protéines ont été observés dans le rein (Japan Bioassay Research Centre, 1998).

Dans une étude d'inhalation de courte durée, Nagano et al. (2007) ont étudié la toxicité sous-chronique du tétrachlorure de carbone dans des groupes de 10 rats F344 et de souris BDF1 (des deux sexes) exposés à 0, 10, 30, 90, 270 ou 810 ppm (v/v) de vapeur de tétrachlorure de carbone pendant 13 semaines (6h/jour et 5 jour/sem). Dans les groupes à exposition élevée de 270 et 810 ppm, des foyers cellulaires altérés dans le foie des rats et souris ont été observés, ainsi que de la fibrose et de la cirrhose dans le foie des rats. Chez les rats, des foyers cellulaires altérés colorés à l'éosine et l'hématoxyline ont été reconnus comme des foyers positifs des formes de Gluthation-S-Transférase placentaires (GST-P), qui sont des lésions pré-néoplasiques de l'hépatocarcinogénicité. L'effet le plus sensible lié à la toxicité du tétrachlorure de carbone était caractérisé par des modifications graisseuses avec grosses gouttelettes dans les rats des deux sexes et chez les souris mâles, des globules cytoplasmiques chez les souris mâles, ainsi qu'une augmentation relative du poids du foie des rats mâles. Ces effets se sont produits à 10 ppm et le LOAEL a été établi à 10 ppm pour les effets hépatiques chez les rats et les souris. À des niveaux moyens et élevés d'exposition par inhalation, une augmentation du relâchement cytolitique de transaminases hépatiques dans le plasma des rats et souris a été observée, associée avec un effondrement hépatique chez les souris. De l'hématotoxicité et de la néphrotoxicité ont été observés chez les rats et les souris, mais se manifestaient à des niveaux d'exposition plus élevés que l'hépatotoxicité. Une exposition par inhalation de 6 heures chez les rats et les souris à 10 ppm de vapeurs de tétrachlorure de carbone correspond à un apport de 13 et 29 mg/kg pc, respectivement, assumant un volume d'inhalation de 561 mL/min/kg pc pour les rats (Mauderly et al., 1979) et 1239 mL/min/kg pc pour les souris (Guyton, 1947) et un ratio d'absorption pulmonaire de 100% chez les rats et les souris.

9.2.3 Exposition de longue durée et cancérogénicité

Dans des études de longue durée, une hépatotoxicité et l'apparition de tumeurs du foie ont été signalées chez des souris, des rats et des hamsters après une exposition orale ou par inhalation au tétrachlorure de carbone.

Della Porta et coll. (1961) ont administré par gavage à des hamsters dorés (10 femelles et 10 mâles) du tétrachlorure de carbone à raison de 6,25 à 12,5 µL par semaine (équivalent d'environ 100 à 200 mg/kg p.c./semaine), pendant 30 semaines. Le foie des neuf animaux morts durant la période de traitement et d'une femelle morte 11 semaines après le traitement présentait une cirrhose post-nécrotique accompagnée de nodules de régénération hyperplasiques. Tous les animaux morts dans les 13 à 24 semaines après le traitement (deux femelles) ou sacrifiés 25 semaines après le traitement (trois femelles et cinq mâles) présentaient un hépatome ou plus. Aucun groupe témoin n'a été utilisé dans cette étude; toutefois, les auteurs ont indiqué qu'aucun hépatome n'avait été observé dans les groupes témoins historiques.

Le tétrachlorure de carbone a servi de substance témoin positive dans des essais biologiques de cancérogénicité du chloroforme et du trichloroéthylène menés par le National Cancer Institute. Des doses quotidiennes de 47 et 94 mg/kg p.c. (mâles) et de 80 et

159 mg/kg p.c. (femelles) ont été administrées par gavage dans l'huile de maïs 5 jours par semaine à des groupes de rats Osborne-Mendel (50 mâles et 50 femelles) pendant 78 semaines. Les rats survivants ont été sacrifiés à 110 semaines. Le traitement par le tétrachlorure de carbone a causé une hépatotoxicité marquée qui s'est soldée par une fibrose, une prolifération canalaire biliaire et une régénération. Une diminution de la survie a aussi été notée chez les rats traités. On a aussi enregistré une incidence accrue du carcinome hépatocellulaire et des nodules néoplasiques aux deux doses chez les deux sexes. Dans la même étude, on a administré par gavage à des groupes de souris B6C3F1 (50 mâles et 50 femelles) des doses quotidiennes de 1 250 mg/kg p.c. et de 2 500 mg/kg p.c. dans l'huile de maïs 5 jours par semaine, pendant 78 semaines. Les souris survivantes ont été sacrifiées à 90 semaines. Seules 14 % des souris traitées ont survécu jusqu'à 78 semaines, et moins de 1 %, jusqu'à 90 semaines; en comparaison, 66 % des souris du groupe témoin non traité ont survécu jusqu'à 90 semaines. Un carcinome hépatocellulaire a été détecté chez presque (>98 %) toutes les souris traitées, y compris celles qui sont mortes avant la fin de l'étude (NCI, 1976a,b).

Dans une étude d'exposition par inhalation, des groupes de souris BDF1 et de rats F-344 (50 mâles et 50 femelles) ont été exposés à des doses de 0, 5, 25 ou 125 ppm de tétrachlorure de carbone 6 h par jour, 5 jours par semaine, pendant 104 semaines. Chez les souris, on a noté une diminution significative de la survie aux doses de 25 et 125 ppm. Une baisse du gain de poids corporel, ainsi que des changements dans les paramètres hématologiques et biochimiques sanguins, dont les enzymes hépatiques, et dans l'analyse d'urine ont été observés aux deux plus fortes doses. Chez les souris mâles, des cylindres de protéines dans le rein ainsi que des changements hépatiques, dont des dépôts de céroïde, des kystes et une dégénérescence, ont été notés aux doses de 25 et 125 ppm. Dans la rate, il y avait une augmentation des dépôts d'hémossidérine à la dose de 25 ppm, et une hématoïose extramédullaire a été observée à 125 ppm. Chez les souris femelles, les changements hépatiques comprenaient des dépôts de céroïde, des thrombus, une nécrose, une dégénérescence et des kystes aux doses de 25 et 125 ppm. À la dose de 25 ppm, on a noté une augmentation des dépôts d'hémossidérine dans la rate, alors qu'à celle de 125 ppm, on a vu des dépôts de céroïde dans l'ovaire. L'incidence de l'adénome hépatocellulaire était significativement accrue aux doses de 25 et 125 ppm chez les mâles et de 5 et 25 ppm chez les femelles. L'incidence du carcinome hépatocellulaire était significativement augmentée aux doses de 25 et de 125 ppm chez les souris mâles et femelles. Quant à l'incidence du phéochromocytome des surrénales, elle était plus élevée chez les souris mâles aux doses de 25 et 125 ppm et chez les souris femelles à la dose de 125 ppm (Japan Bioassay Research Centre, 1998; Nagano et coll., 1998).

Chez les rats, la survie était significativement réduite à la plus forte dose, et le gain de poids corporel était réduit aux deux plus fortes doses. Des changements dans les paramètres hématologiques et biochimiques sanguins, dont les enzymes hépatiques, et dans l'analyse d'urine ont été observés à la dose de 25 ppm; une modification des concentrations de nitrates et de protéines dans l'urine a aussi été constatée à la dose de 5 ppm. Les changements hépatiques observés chez les deux sexes aux deux plus fortes doses comprenaient des changements lipidiques, des dépôts de céroïde, la fibrose, la granulation et la cirrhose. Chez les mâles, une hausse des dépôts d'hémossidérine dans la rate a été observée à toutes les doses autres que le témoin. Une néphropathie chronique (glomérulonéphrose progressive) a été observée chez les

femelles à la dose de 25 ppm et chez les deux sexes à celle de 125 ppm. À la dose de 125 ppm, des dépôts de céroïde et une granulation des ganglions lymphatiques ont été notés chez les deux sexes. L'incidence de l'adénome hépatocellulaire et du carcinome hépatocellulaire était significativement plus élevée à la dose de 125 ppm chez les deux sexes (Japan Bioassay Research Centre, 1998; Nagano et coll., 1998).

Les résultats d'études chroniques réalisées chez des rongeurs exposés par voie orale ou par inhalation indiquent que des tumeurs hépatiques ont été induites aux doses hépatotoxiques. La cancérogénicité du tétrachlorure de carbone semble découler de ses effets hépatotoxiques, ce qui laisse croire à l'existence possible d'un seuil de cancérogénicité pour le tétrachlorure de carbone.

9.2.4 Mutagénicité et génotoxicité

Diverses épreuves *in vitro* et *in vivo* ont été exécutées pour évaluer les effets génotoxiques possibles du tétrachlorure de carbone. Les dommages à l'ADN ou aux chromosomes ont été évalués chez des bactéries, des champignons, des levures, des insectes, des rongeurs et l'humain.

Des résultats négatifs ont été signalés dans la majorité des essais de mutagénicité avec le tétrachlorure de carbone chez des bactéries. Étant donné que le tétrachlorure de carbone est volatil, dans certains cas, l'utilisation de contenants non scellés peut entraîner des résultats faussement négatifs. De plus, le tétrachlorure de carbone doit faire l'objet d'une activation métabolique, et les métabolites réactifs produits par les systèmes d'activation exogènes pourraient ne pas avoir pu traverser les membranes cellulaires et atteindre l'ADN.

Bien que quelques résultats positifs aient été signalés, la majorité des essais de réversion chez *Salmonella typhimurium* avec le tétrachlorure de carbone ont donné des résultats négatifs avec et sans activation métabolique (McCann et coll., 1975; Uehleke et coll., 1977; Barber et coll., 1981; De Flora, 1981; De Flora et coll., 1984; Brams et coll., 1987; Araki et coll., 2004). Une réversion plus fréquente a été obtenue avec les souches d'*Escherichia coli* WP2uvrA/pKM101 et WP2/pKM101, avec et sans activation (Araki et coll., 2004). Des résultats négatifs ont été signalés pour le test Ara (mutation directe) chez les souches de *S. typhimurium* BA13 et BAL13 ainsi que pour l'induction du système de réparation SOS chez la souche de *S. typhimurium* TA1535/psK1002 et la souche d'*E. coli* PQ37 (Brams et coll., 1987; Nakamura et coll., 1987; Roldán-Arjona et coll., 1991). Le tétrachlorure de carbone n'a pas induit une réparation différentielle de l'ADN chez les souches d'*E. coli* K-12 343/113 (Hellmér et Bolcsfoldi, 1992). L'induction de la réparation différentielle de l'ADN a été observée chez les souches d'*E. coli* WP2, WP67 et CM871 lorsque des boîtes scellées ont été utilisées sans activation; toutefois, les essais dans lesquels on a utilisé des boîtes scellées avec activation, de même que les tests ponctuels sans activation, ont donné des résultats négatifs (De Flora et coll., 1984).

L'induction d'une recombinaison interchromosomique et intrachromosomique mitotique a été observée chez différentes souches de la levure *Saccharomyces cerevisiae* exposées à des concentrations toxiques de tétrachlorure de carbone (Callen et coll., 1980; Schiestl et coll., 1989; Galli et Schiestl, 1995, 1996; Brennan et Schiestl, 1998). Le tétrachlorure de carbone n'a pas

induit d'aneuploïdie chez *S. cerevisiae* (Whittaker et coll., 1989). Les essais chez la moisissure *Aspergillus nidulans* ont donné des résultats faiblement positifs pour la mutation directe et positifs pour la ségrégation somatique aux concentrations cytotoxiques (Gualandi, 1984; Benigni et coll., 1993).

Des résultats divergents ont été obtenus lors des essais de génotoxicité *in vitro* dans des cellules de mammifères. Le tétrachlorure de carbone n'a pas induit de synthèse d'ADN non programmée (UDS, ou *unscheduled DNA synthesis*) dans des hépatocytes de rat (Selden et coll., 1994); cependant, des résultats faiblement positifs ont été signalés pour la synthèse d'ADN non programmée dans des lymphocytes humains exposés à des doses cytotoxiques de tétrachlorure de carbone (Perocco et Prodi, 1981). Une augmentation des coupures d'ADN simple brin a été observée dans des hépatocytes de rat et des cellules de lymphome de souris exposés à des concentrations cytotoxiques de tétrachlorure de carbone (Sina et coll., 1983; Garberg et coll., 1988; Beddowes et coll., 2003). Des résultats négatifs ont été signalés en ce qui concerne l'induction de lésions de l'ADN dans des lymphocytes humains (Tafazoli et coll., 1998). Dans une étude, des aberrations chromosomiques ont été détectées à l'anaphase dans des cellules CHO (cellules d'ovaire de hamster chinois) après une exposition au tétrachlorure de carbone; toutefois, les résultats d'autres essais réalisés avec des cellules CHO, des lymphocytes ovins, des lymphocytes humains et la lignée cellulaire d'hépatocytes de rat RL1 ont donné des résultats négatifs pour les aberrations chromosomiques (Coutino, 1979; Dean et Hodson-Walker, 1979; Garry et coll., 1990; Loveday et coll., 1990; Šiviková et coll., 2001). Le tétrachlorure de carbone n'a pas augmenté la fréquence des échanges entre chromatides sœurs (SCE, ou *sister chromatid exchanges*) dans les cellules CHO ni dans les lymphocytes humains; cependant, des SCE ont été induits dans des lymphocytes ovins après l'exposition au tétrachlorure de carbone pendant 48 h (Garry et coll., 1990; Loveday et coll., 1990; Šiviková et coll., 2001). Le tétrachlorure de carbone a aussi provoqué une aneuploïdie dans des cellules pulmonaires V79 de hamster chinois (Önfelt, 1987). Il a induit la formation de micronoyaux dans des lymphocytes ovins ainsi que dans des lymphocytes humains issus de un ou deux donneurs (Tafazoli et coll., 1998; Šiviková et coll., 2001). Le tétrachlorure de carbone a provoqué la formation de micronoyaux dans les lignées cellulaires lymphoblastoïdes humaines MCL-5, qui exprime l'ADNc humain pour CYP1A2, 2A6, 3A4, 2E1 et l'époxyde-hydrolase microsomique, et h2E1, qui exprime l'ADNc pour le CYP2E1 humain (Doherty et coll., 1996).

La majorité des essais de génotoxicité *in vivo* réalisés avec le tétrachlorure de carbone ont donné des résultats négatifs. Bien que certains résultats positifs aient été signalés, les effets n'ont été observés qu'à des doses cytotoxiques. Dans des études réalisées chez *Drosophila melanogaster*, aucune mutation récessive liée au sexe n'a été induite par l'exposition des mâles au tétrachlorure de carbone dans l'alimentation ou par injection avant l'accouplement (Foureman et coll., 1994). Il n'y a pas eu d'UDS dans les hépatocytes isolés de rats Fischer 344 mâles 2 à 48 h après l'exposition par gavage au tétrachlorure de carbone (Mirsalis et Butterworth, 1980; Mirsalis et coll., 1982). Cependant, dans une étude menée par Craddock et Henderson (1978), une UDS a été observée chez des rates Wistar 17 h après l'exposition orale au tétrachlorure de carbone. Les auteurs ont émis l'hypothèse que les lésions de l'ADN ont pu être causées par un processus indirect, telle l'activité de la DNase résultant des dommages aux lysosomes (Craddock et Henderson, 1978). Dans la plupart des études, aucune lésion de l'ADN n'a été observée chez

les souris ou les rats après l'administration par gavage ou injection de tétrachlorure de carbone (Schwarz et coll., 1979; Stewart, 1981; Bermudez et coll., 1982; Barbin et coll., 1983; Brambilla et coll., 1983). Des résultats positifs ont été déclarés pour les lésions de l'ADN dans le foie de souris CD-1; toutefois, ces lésions n'ont été observées qu'à des doses ayant également provoqué une nécrose du foie (Gans et Korson, 1984; Sasaki et coll., 1998). Aucune augmentation des aberrations chromosomiques, des SCE ni des micronoyaux n'a été détectée dans le foie de rats F-344 mâles ayant été exposés par voie orale (gavage) à une dose de tétrachlorure de carbone de 1 600 mg/kg p.c. 4 à 72 h avant d'être sacrifiés (Sawada et coll., 1991). Dans plusieurs études, aucune formation de micronoyaux n'a été induite dans la moelle osseuse ou le sang périphérique de souris CD-1 ou BDF1 ayant reçu des doses de tétrachlorure de carbone allant jusqu'à 3 000 mg/kg p.c. (Morita et coll., 1997; Suzuki et coll., 1997; Crebelli et coll., 1999).

Même si les résultats des essais de génotoxicité *in vivo* étaient pour la plupart négatifs, il a été établi que le tétrachlorure de carbone entraîne une augmentation des adduits de l'ADN après une exposition *in vivo*. Des liaisons covalentes entre les métabolites réactifs du tétrachlorure de carbone et les protéines nucléaires et l'ADN du foie ont été détectées chez des souris, des rats et des hamsters après une exposition au tétrachlorure de carbone (Castro et coll., 1989). L'exposition au tétrachlorure de carbone a aussi provoqué une hausse des adduits de l'ADN induits par la peroxydation des lipides. Après l'injection de tétrachlorure de carbone chez des rats F344, on a noté une augmentation des adduits hydroxynonéal-désoxyguanosine dans le foie, le préestomac, le poumon et le côlon (Chung et coll., 2000; Wacker et coll., 2001). Une hausse des adduits malondialdéhyde-ADN a aussi été observée dans le foie de rats Sprague-Dawley ainsi que le foie et le rein de hamsters dorés ayant reçu du tétrachlorure de carbone par gavage (Chaudhary et coll., 1994; Wang et Liehr, 1995). Des adduits de l'ADN ont aussi été détectés dans des cellules de mammifères après une exposition *in vitro* au tétrachlorure de carbone. Dans des hépatocytes de rats traités par le tétrachlorure de carbone, on a pu détecter une augmentation dose-dépendante des adduits malondialdéhyde-désoxyguanosine, de même qu'une hausse des adduits 8-oxo-désoxyguanosine à la plus forte dose, qui était aussi cytotoxique (Beddowes et coll., 2003). *In vitro*, il a été démontré que des métabolites réactifs du tétrachlorure de carbone pouvaient établir des liaisons covalentes avec la guanine, la cytosine et la thymine, produisant les bases altérées 2,6-diamino-4-hydroxy-5-formamidopyrimidine, 5-hydroxycytosine et 5-hydroxyméthyluracile (Castro et coll., 1997). Une augmentation des liaisons covalentes entre les métabolites du tétrachlorure de carbone et l'ADN de thymus de veau a aussi été observée après l'activation métabolique *in vitro* (DiRenzo et coll., 1982).

En résumé, bien que les données sur la génotoxicité ne soient pas entièrement concluantes, certaines d'entre elles laissent croire que le tétrachlorure de carbone aurait un effet génotoxique faible, découlant probablement de sa cytotoxicité.

9.2.5 Toxicité pour la reproduction et le développement

Les effets du tétrachlorure de carbone sur la reproduction et le développement ont été étudiés chez le rat et la souris. Dans une étude sur l'exposition par inhalation, Adams et coll. (1952) ont exposé des rats à des doses de 5, 10, 25, 50, 100, 200 ou 400 ppm de tétrachlorure de carbone 7 h par jour, 5 jours par semaine, pendant 24 à 29 semaines. À la dose de 200 ppm, le poids des testicules était abaissé et certains tubules montraient une atrophie complète des

éléments germinaux. Une dégénérescence modérée à marquée des éléments germinaux des testicules a été observée à 400 ppm (Adams et coll., 1952). Dans une étude multigénérationnelle, des groupes de rats mâles et femelles ont été exposés par inhalation à des doses de 50, 100, 200 ou 400 ppm de tétrachlorure de carbone 8 h par jour, 5 jours par semaine, jusqu'à 10,5 mois. Une baisse de la fertilité a été constatée aux doses de 200 et 400 ppm; toutefois, comme les deux sexes ont été exposés, on n'a pu établir clairement si cette baisse découlait d'effets sur les mâles ou les femelles (Smyth et coll., 1936).

Dans une étude menée par Alumot et coll. (1976), des rats mâles et femelles ont été nourris pendant 2 ans de pâtée fumigée dans laquelle la concentration de tétrachlorure de carbone résiduelle pouvait atteindre 200 ppm (10 à 18 mg/kg p.c.). Les chercheurs n'ont détecté aucun effet sur la fertilité, le nombre de petits par portée, le poids des petits à la naissance ni la mortalité des petits. L'administration orale de tétrachlorure de carbone à des souris B6D2F1 gravides à des doses de 82,6 ou 826 mg/kg p.c. par jour pendant 5 jours à partir du 1^{er}, 6^e ou 11^e jour de gestation n'a eu aucun effet sur le poids corporel, le poids du foie et des reins ni la gestation chez les mères. Aucune malformation ni effet sur le poids des petits ni sur la longueur vertex-coccyx n'a été observée, et le développement des petits était normal (Hamlin et coll., 1993).

Narotsky et coll. (1997a) ont administré par gavage à des rates Fischer 344 gravides du tétrachlorure de carbone à raison de 0, 25, 50 ou 75 mg/kg p.c. par jour du 6^e au 15^e jour de gestation, soit dans l'huile de maïs, soit dans un véhicule aqueux. Aucune toxicité pour la mère ni pour le développement n'a été notée à la dose de 25 mg/kg p.c. par jour. Une résorption complète de la portée a été observée aux doses de 50 et 75 mg/kg p.c. par jour avec les deux véhicules, et l'incidence de la résorption complète de la portée était significativement plus élevée à la dose de 75 mg/kg p.c. par jour avec l'huile de maïs qu'avec le véhicule aqueux. Aucun effet sur la durée de la gestation, la survie pré- ou postnatale ni la morphologie des petits n'a été constaté chez les petits ayant survécu (Narotsky et coll., 1997a). Lorsqu'on a administré une dose unique de tétrachlorure de carbone (150 mg/kg p.c.) à des rates Fischer 344 gravides au 6^e, 7^e, 8^e, 10^e ou 12^e jour de gestation, on a pu observer une résorption complète de la portée chez 36 à 72 % des rates traitées entre le 6^e et le 10^e jour de gestation, mais aucune chez celles traitées au 12^e jour de gestation. Aucune toxicité pour le développement n'a été notée chez les petits ayant survécu (Narotsky et coll., 1997b).

L'exposition par inhalation chez des rates Sprague-Dawley gravides à des doses de 330 ou 1 000 ppm de tétrachlorure de carbone 7 h par jour entre le 6^e et le 15^e jour de gestation s'est soldée par une hépatotoxicité maternelle et une réduction significative de la consommation alimentaire et du poids corporel des mères. On n'a détecté aucun effet sur le taux de conception, le nombre d'implantations, le nombre de petits par portée ni le nombre de résorptions. Aucune anomalie macroscopique n'a été signalée; toutefois, des réductions significatives du poids corporel fœtal et de la longueur vertex-coccyx ont été notées aux deux concentrations, et l'incidence des anomalies des sternèbres était significativement augmentée à la dose de 1 000 ppm (Schwetz et coll., 1974).

9.2.6 Mode d'action

Chez l'humain et les animaux de laboratoire, le principal effet de l'exposition au tétrachlorure de carbone est l'hépatotoxicité, notamment la dégénérescence lipidique, la nécrose, la fibrose et la cirrhose. Des tumeurs hépatiques sont aussi observées chez les rongeurs après une exposition chronique au tétrachlorure de carbone. Le mécanisme de la cancérogénicité du tétrachlorure de carbone pourrait faire intervenir à la fois des processus génotoxiques et des processus non génotoxiques. Les tumeurs hépatiques apparaissent à des doses plus élevées que celles qui induisent l'hépatotoxicité; par conséquent, la cancérogénicité du tétrachlorure de carbone pourrait découler de ses effets toxiques (ATSDR, 2005).

Le foie est particulièrement sensible aux effets toxiques du tétrachlorure de carbone en raison des fortes concentrations de CYP2E1 qu'il contient, cette enzyme étant la principale responsable de la bioactivation du tétrachlorure de carbone et de la formation subséquente de métabolites réactifs (Raucy et coll., 1993; Wong et coll., 1998; Zangar et coll., 2000). Par suite de sa bioactivation, le tétrachlorure de carbone forme le radical trichlorométhyle, qui peut réagir avec l'oxygène et former le radical trichlorométhylperoxy (Pohl et coll., 1984). La toxicité pour le foie induite par le tétrachlorure de carbone a fait l'objet de nombreuses études, mais on pourrait s'attendre à ce que des lésions cellulaires semblables surviennent dans d'autres tissus contenant une grande quantité de CYP2E1 (ATSDR, 2005).

Les métabolites réactifs du tétrachlorure de carbone provoquent des lésions hépatiques par deux processus initiaux : l'haloalkylation et la peroxydation des lipides (Weber et coll., 2003). L'haloalkylation de macromolécules cellulaires telles que les acides nucléiques, les protéines et les lipides peut entraver les processus cellulaires. Le métabolisme du tétrachlorure de carbone *in vitro*, par les microsomes hépatiques du rat, et *in vivo* provoque la formation de liaisons covalentes entre les radicaux trichlorométhyle et les lipides (Link et coll., 1984); l'haloalkylation des lipides intervient aux premières étapes de la sécrétion de lipides altérés par l'appareil de Golgi, ce qui peut entraîner une dégénérescence lipidique (Poli et coll., 1990). On a déjà décelé chez le rat, la souris et le hamster la formation de liaisons covalentes entre les métabolites réactifs du tétrachlorure de carbone et l'ADN et les protéines nucléaires hépatiques (Castro et coll., 1989).

La peroxydation des lipides peut être induite par le radical trichlorométhylperoxy et se solder par la destruction des acides gras polyinsaturés, particulièrement les phospholipides membranaires. Cette destruction a un effet sur la perméabilité des mitochondries, du réticulum endoplasmique et des membranes plasmiques, ce qui altère les fonctions cellulaires qui dépendent de l'intégrité de la membrane (Weber et coll., 2003). La peroxydation des lipides provoque aussi la formation d'aldéhydes réactifs tels que le 4-hydroxynonéal et le malondialdéhyde, qui peuvent se lier aux protéines et à l'ADN (Weber et coll., 2003). Des adduits 4-hydroxynonéal-protéine et malondialdéhyde-protéine ont été détectés dans le foie de rats exposés au tétrachlorure de carbone (Hartley et coll., 1999). Une hausse des adduits 4-hydroxynonéal-désoxyguanosine a aussi été observée dans l'ADN hépatique de rats exposés au tétrachlorure de carbone (Chung et coll., 2000; Wacker et coll., 2001).

Plusieurs études laissent croire que l'élévation des concentrations de calcium dans le cytosol notée après une exposition au tétrachlorure de carbone pourrait jouer un rôle central dans l'induction de la cytotoxicité. Une longue élévation des concentrations du calcium cytosolique

pourrait activer des enzymes hydrolytiques calcium-dépendantes pouvant causer des lésions cellulaires irréversibles ou la mort. Les premières études montraient que l'exposition au tétrachlorure de carbone était associée à une diminution du stockage du calcium par le réticulum endoplasmique et que cet effet était bien corrélé avec la diminution de l'activité des pompes à calcium (Long et Moore, 1986). Plus récemment, on a établi que l'exposition au tétrachlorure de carbone inhibait les pompes à calcium dans les mitochondries et la membrane plasmique (Hemmings et coll., 2002).

La cancérogénicité du tétrachlorure de carbone semble découler de ses effets hépatotoxiques, ce qui laisse croire à l'existence possible d'un seuil de cancérogénicité du tétrachlorure de carbone. Des données laissent croire que le mécanisme ferait intervenir à la fois des processus génotoxiques et des processus non génotoxiques. La capacité des métabolites réactifs du tétrachlorure de carbone de se lier à l'ADN (Castro et coll., 1989) indique que le tétrachlorure de carbone pourrait être génotoxique. Cependant, dans la plupart des études *in vivo* chez l'animal, les effets génotoxiques ne survenaient qu'à des doses cytotoxiques. Comme les produits de la peroxydation des lipides tels que le 4-hydroxynonéanal et le malondialdéhyde peuvent aussi former des adduits avec l'ADN (Chaudhary et coll., 1994; Chung et coll., 2000; Wacker et coll., 2001), l'effet génotoxique du tétrachlorure de carbone pourrait être indirect et découler de la peroxydation des lipides. Le tétrachlorure de carbone pourrait aussi causer le cancer par un mécanisme non génotoxique comportant une hyperplasie régénératrice. La nécrose hépatique stimule la régénération cellulaire; la prolifération cellulaire accrue qui en résulte augmente la possibilité que des lésions de l'ADN non réparées deviennent des mutations permanentes et puissent former une cellule prénéoplasique initiée (ATSDR, 2005).

10.0 Classification et évaluation

Le tétrachlorure de carbone a été classé dans le groupe IIIC (Santé Canada, 1994), substances possiblement cancérogènes pour les humains, en raison des données insuffisantes sur sa cancérogénicité chez l'humain, mais des données suffisantes chez les animaux de laboratoire. Bien que la recommandation précédente de Santé Canada ait été basée sur la carcinogénèse, la cancérogénicité du tétrachlorure de carbone semble maintenant être secondaire aux effets hépatotoxiques dans les études animales, suggérant qu'un seuil pourrait exister. Cette classification est conforme à celles du Centre international de recherche sur le cancer, qui classe le produit dans le groupe 2B (CIRC, 1999), peut-être cancérogènes pour l'homme, en raison de données insuffisantes chez l'humain, mais de données suffisantes chez les animaux, et de l'Environmental Protection Agency (EPA) des États-Unis, qui le classe dans le groupe B2 (IRIS, 1991), probablement cancérogène pour les humains, en raison des données insuffisantes sur sa cancérogénicité chez les humains, mais des données suffisantes chez les animaux de laboratoire. Le U.S. Department of Health and Human Services a déterminé que le tétrachlorure de carbone peut raisonnablement être anticipé comme étant un carcinogène (ATSDR, 2005).

Dans les études épidémiologiques indiquant une association entre l'exposition au tétrachlorure de carbone et le cancer, il existait de nombreux facteurs de confusion, dont l'exposition à d'autres substances dans l'eau potable ou les milieux industriels, l'absence de groupes témoins adéquats et l'absence de signification statistique des effets. Ces études sont

donc inadéquates pour que l'on puisse déduire l'existence d'une association causale entre le tétrachlorure de carbone et le cancer chez l'humain (PISSC, 1999).

Les études animales ont révélé une incidence accrue des tumeurs hépatiques chez le rat, la souris et le hamster après une exposition par voie orale ou par inhalation au tétrachlorure de carbone. Le PISSC (1999) a indiqué que plusieurs essais de génotoxicité ont été effectués avec le tétrachlorure de carbone. Sur la base des données disponibles, le tétrachlorure de carbone peut être considéré comme étant un composé non-génotoxique. Le tétrachlorure de carbone induit des hépatomes et des carcinomes hépatocellulaires chez les souris et les rats, toutefois, les doses induisant les tumeurs hépatiques sont plus élevées que celles induisant la toxicité cellulaire. Malgré les données relatives à la cancérrogénicité du tétrachlorure de carbone chez l'animal, il existe de nombreuses lacunes relevées dans les études sur la cancérrogénicité (e.g. voies d'exposition inappropriées, faible relation dose-réponse, mortalité excessive et taille insuffisante des échantillons). En conséquence, l'approche utilisant la DJT est considérée comme appropriée pour calculer la recommandation pour le tétrachlorure de carbone dans l'eau potable. De plus, la cancérrogénicité du tétrachlorure de carbone semble découler de ses effets hépatotoxiques, ce qui laisse croire à l'existence d'un seuil. Selon certaines données, le mécanisme de cancérrogénicité du tétrachlorure de carbone ferait intervenir à la fois des processus génotoxiques et des processus non génotoxiques. La capacité des métabolites réactifs du tétrachlorure de carbone et des produits de la peroxydation des lipides à se lier à l'ADN indique une génotoxicité possible. Cependant, les résultats de la plupart des études *in vivo* chez l'animal suggèrent que les effets génotoxiques pourraient découler de la cytotoxicité. Le tétrachlorure de carbone pourrait aussi provoquer le cancer par des mécanismes non génotoxiques impliquant l'hyperplasie régénératrice.

Comme il n'existe aucune étude de longue durée adéquate sur le tétrachlorure de carbone, l'étude sur l'exposition subchronique menée chez le rat par Bruckner et coll. (1986) a été choisie à titre d'étude la plus adéquate pour l'évaluation du risque. Les études sur l'exposition subchronique de rongeurs réalisées par Condie et coll. (1986), Hayes et coll. (1986) et Allis et coll. (1990) ont appuyé le choix de l'étude de Bruckner et coll. (1986), étant donné que des effets hépatotoxiques semblables ont été observés dans ces études à des doses similaires. Il faut souligner que, dans l'étude de Bruckner et coll. (1986), le tétrachlorure de carbone a été administré aux rats sous forme de bolus oral unique dans l'huile de maïs, ce qui ne correspond pas au scénario d'exposition typique chez l'humain.

Sanzgiri et coll. (1995) ont montré que le tétrachlorure de carbone était significativement plus hépatotoxique lorsqu'il était administré en un seul bolus oral plutôt qu'en infusion gastrique sur une période de 2 heures. De plus, Bruckner et coll. (1986) ont administré le tétrachlorure de carbone aux rats peu après le début de leur période lumineuse/inactive, ce qui depuis s'est révélé accroître la sensibilité aux effets hépatotoxiques du tétrachlorure de carbone. Ces effets sont probablement liés à l'apport alimentaire limité durant la période d'inactivité, le jeûne augmentant l'activité de la CYP2E1 et potentialisant l'hépatotoxicité du tétrachlorure de carbone (Bruckner et coll., 2002). Comme les données expérimentales laissent croire que le schéma posologique et la période de la journée utilisés par Bruckner et coll. (1986) ont pu avoir une influence sur la toxicité observée, la recommandation fondée sur cette étude utilise une approche conservatrice.

La DJT de tétrachlorure de carbone se calcule comme suit :

$$\begin{aligned} \text{DJT} &= \frac{0,71 \text{ mg/kg p.c. par jour}}{1\,000} \\ &= 0,000\,71 \text{ mg/kg p.c. par jour} \\ &= 0,71 \text{ }\mu\text{g/kg p.c. par jour} \end{aligned}$$

Où :

- 0,71 mg/kg p.c. par jour est la NOAEL ajustée; une NOAEL de 1 mg/kg pc par jour déterminée dans l'étude de Bruckner et coll. (1986) a été multipliée par 5/7 afin de corriger pour un horaire de dosage de 5 jours par semaine; et
- 1 000 est le facteur d'incertitude ($\times 10$ pour la variabilité interespèces; $\times 10$ pour la variabilité intraespèce; $\times 10$ pour les lacunes majeures de la base de données, dont le manque d'études adéquates sur l'exposition chronique et de données concernant le mode d'action cancérigène chez les animaux).

En utilisant la DJT, nous avons établi comme suit la concentration maximale acceptable (CMA) pour le tétrachlorure de carbone dans l'eau potable :

$$\begin{aligned} \text{CMA} &= \frac{0,000\,71 \text{ mg/kg p.c. par jour} \times 70 \text{ kg} \times 0,20}{4,3 \text{ Leq/jour}} \\ &= 0,0023 \text{ mg/L} \\ &= 0,002 \text{ mg/L (arrondi)} \end{aligned}$$

Où :

- 0,000 71 mg/kg p.c. par jour est la DJT établie ci-dessus;
- 70 kg est le poids corporel moyen de l'adulte;
- 0,20 est le facteur d'attribution par défaut pour l'eau potable en l'absence de données d'exposition adéquates de tous les milieux d'exposition; et
- 4,3 Leq/jour est le volume d'eau consommé chaque jour par un adulte, en tenant compte des voies d'exposition suivantes : 1,0 L-eq/jour par absorption dermale et 1,8 L-eq/jour par inhalation.

Une évaluation quantitative du risque de cancer a été effectuée par Santé Canada (2006b) afin d'estimer le risque unitaire associé avec les carcinomes et adénomes hépatocellulaires chez les rats et les souris à partir de deux études (Weisburger, 1977; Nagano et al., 1998). Les concentrations de tétrachlorure de carbone dans l'eau potable liés aux risques de 1×10^{-5} et 1×10^{-6} varient de 1,0 à 30,0 $\mu\text{g/L}$, et de 0,1 à 3,0 $\mu\text{g/L}$, respectivement. La confiance de Santé Canada en ces risques unitaires estimés est faible en raison de la qualité des études et du manque de correspondance des données de Nagano et al. (1998) au model statistique appliqué.

Ceci supporte d'autant plus le choix d'une approche basée sur une DJT comme la plus appropriée pour le développement de la CMA pour le tétrachlorure de carbone dans l'eau potable.

10.1 Considérations internationales

Le niveau de contaminant maximal (MCL) actuel de l'U.S. EPA pour le tétrachlorure de carbone est de 5 µg/L (U.S. EPA, 1998b) basé sur le potentiel cancérigène du tétrachlorure de carbone. L'approche de l'U.S. EPA est de calculer la moyenne géométrique de la limite supérieure des estimés de risques unitaires ($3,7 \times 10^{-6}$) à partir de données de quatre études animales, puis de choisir cette moyenne comme le risque unitaire correspondant à de l'eau potable contenant 1 µg/L. Une consommation d'eau de 2 L/jour et un poids corporel de 70 kg ont été utilisés pour dériver le facteur de pente de $1,3 \times 10^{-1}$ (mg/kg-jour)⁻¹ à partir du risque unitaire ci-haut (U.S. EPA, 1984, 1989).

L'OMS a établi une recommandation de 4,0 µg/L dans l'eau potable basée sur un NOAEL de 1 mg/kg à partir de Buckner et al. (1986) pour les effets hépatotoxiques chez les rats. La valeur de la recommandation est établie en utilisant un facteur d'attribution de 10% de la DJT à l'eau potable, un poids corporel de 60 kg pour un adulte et une consommation d'eau potable de 2 litres par jour. L'OMS a rapporté cette valeur comme étant plus faible que la plage de valeurs associées à la limite supérieure des excès de risques de cancer à vie de 10^{-4} , 10^{-5} et 10^{-6} calculés par extrapolation linéaire (OMS, 2004a).

Le California EPA a développé un objectif de santé publique de 0,1 µg/L (ou 0,1 ppb) pour le tétrachlorure de carbone dans l'eau potable (OEHHA, 2000). Cet objectif est basé sur une augmentation de l'incidence de carcinomes hépatocellulaires chez les souris, un potentiel de cancer estimé de $1,8 \times 10^{-1}$ (mg/kg-day)⁻¹, ainsi qu'un excès de risque de cancer individuel *de minimis* théorique de 10^{-6} . La norme actuelle pour le tétrachlorure dans l'eau potable en Californie est de 0,5 µg/L. Le California Department of Health Services (DHS) a adopté cette norme, référée comme étant le niveau de contaminant maximal (MCL) de l'état, en 1988.

La recommandation australienne pour le tétrachlorure de carbone dans l'eau potable est de 3 µg/L, basée sur un NOAEL de 1,2 mg/kg poids corporel par jour en raison de l'hépatotoxicité chez les souris. La valeur de recommandation est établie en utilisant un facteur d'attribution de 10% de la DJT à l'eau potable, un poids corporel de 70 kg pour un adulte et une consommation d'eau potable de 2 litres par jour (NHRMC, 2004).

11.0 Justification

Bien que le tétrachlorure de carbone ne soit plus produit au Canada, les Canadiens pourraient être exposés à ce produit par l'air et l'eau potable parce qu'il est toujours présent dans l'environnement. Il y a peu de risques que le tétrachlorure de carbone pose un problème dans les sources d'eau de surface en raison de sa grande volatilité, mais il pourrait constituer un problème dans les eaux souterraines. Vu la grande volatilité du tétrachlorure de carbone, l'inhalation et l'absorption cutanée durant le bain et la douche pourraient aussi constituer des voies d'exposition importantes. Par conséquent, l'approche utilisée dans la présente évaluation est basée sur une exposition par des voies multiples.

Le tétrachlorure de carbone est classé parmi les substances possiblement cancérigènes pour les humains en raison des données insuffisantes sur sa cancérogénicité chez l'humain, mais des données suffisantes chez les animaux. Cette classification correspond à celles établies par le CIRC et par l'U.S. EPA. L'approche basée sur la DJT a été choisie pour calculer la concentration maximale acceptable de tétrachlorure de carbone dans l'eau potable à cause des lacunes majeures dans les études disponibles sur le cancer et parce que les études chez l'animal semblent indiquer que la cancérogénicité du tétrachlorure de carbone découlerait de ses effets hépatotoxiques, ce qui indique l'existence possible d'un seuil. Par conséquent, la CMA de 0,002 mg/L est établie en fonction de l'hépatotoxicité (hausse observée de l'activité de la SDH et légère vacuolisation centro-lobulaire hépatique dans une étude d'exposition subchronique chez le rat) et intègre un facteur d'incertitude additionnel de 10 pour tenir compte des lacunes de la base de données.

Les techniques de traitement existantes, tant à l'échelle municipale qu'à l'échelle résidentielle, permettent d'atteindre cette CMA, laquelle est également mesurable par les méthodes analytiques existantes. Dans le cadre de son processus continu de révision des recommandations, Santé Canada continuera de suivre les nouvelles recherches à ce sujet et recommandera toute modification jugée nécessaire.

12.0 Bibliographie

Adams, E.M., Spencer, H.C., Rowe, V.K., McCollister, D.D. et Irish, D.D. (1952). Vapor toxicity of carbon tetrachloride determined by experiments on laboratory animals. *AMA Arch. Ind. Hyg. Occup. Med.*, 6 : 50–66.

Adams, J.Q. et Clark, R. (1991). Evaluating the costs of packed-tower aeration and GAC for controlling selected organics. *J. Am. Water Works Assoc.*, 83 : 49–57.

ACFPC (2006). Reducing emissions. 2004 emissions inventory and five year projections. 13^e rapport annuel. Association canadienne des fabricants de produits chimiques.

Allis, J.W., Ward, T.R., Seely, J.C. et Simmons, J.E. (1990). Assessment of hepatic indicators of subchronic carbon tetrachloride injury and recovery in rats. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 15 : 558–570.

Alumot, E., Nachtomi, E., Mandel, E. et Holstein, P. (1976). Tolerance and acceptable daily intake of chlorinated fumigants in the rat diet. *Food Cosmet. Toxicol.*, 14 : 105–110.

Amoore, J.E. et Hautala, E. (1983). Odor as an aid to chemical safety: Odor thresholds compared with threshold limit values and volatilities for 214 industrial chemicals in air and water dilution. *J. Appl. Toxicol.*, 3 : 272–290 [cité dans OMS, 2004a].

Anderson, T.A., Beauchamp, J.J. et Walton, B.T. (1991). Organic chemicals in the environment. Fate of volatile and semivolatile organic chemicals in soil: Abiotic versus biotic losses. *J. Environ. Qual.*, 20 : 420–424 [cité dans PISSC, 1999].

APHA, AWWA et WEF (2005). Standard methods for the examination of water and wastewater. 21^e édition. American Public Health Association, American Water Works Association, et Water Environment Federation, Washington, DC.

Araki, A., Kamigaito, N., Sasaki, T. et Matsushima, T. (2004). Mutagenicity of carbon tetrachloride and chloroform in *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535, and TA1537, and *Escherichia coli* WP2uvrA/pKM101 and WP2/pKM101, using a gas exposure method. *Environ. Mol. Mutagen.*, 43 : 128–133.

ARLA (2006). Directive d'homologation : Politique sur les produits de formulation et document d'orientation sur sa mise en oeuvre (DIR2006-02). 31 mai 2006. Agence de Réglementation de la Lutte Antiparasitaire, Santé Canada, Ottawa, Ontario. Disponible à : www.hc-sc.gc.ca/cps-spc/pubs/pest/_pol-guide/dir2006-02/index-fra.php

ATSDR (2005). Toxicological profile for carbon tetrachloride. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, Georgia. 361 pp.

AWWA (1991). Organics Contaminant Control Committee report: Existing VOC treatment installations; design, operation and cost. Water Quality Division, American Water Works Association, Denver, Colorado (No. 0033986).

Barber, E.D., Donish, W.H. et Mueller, K.R. (1981). A procedure for the quantitative measurement of the mutagenicity of volatile liquids in the Ames *Salmonella*/microsome assay. *Mutat. Res.*, 90 : 31–48.

Barbin, A., Béréziat, J.-C. et Bartsch, H. (1983). Evaluation of DNA damage by the alkaline elution technique in liver, kidneys and lungs of rats and hamsters with *N*-nitrosodialkyl-amines. *Carcinogenesis*, 4 : 541–545.

Barnes, R. et Jones, R.C. (1967). Carbon tetrachloride poisoning. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, 28 : 557–560.

Beddowes, E.J., Faux, S.P. et Chipman, J.K. (2003). Chloroform, carbon tetrachloride and glutathione depletion induce secondary genotoxicity in liver cells via oxidative stress. *Toxicology*, 187 : 101–115.

Benigni, R., Andreoli, C., Conti, L., Tafani, P., Cotta-Ramusino, M., Carere, A. et Crebelli, R. (1993). Quantitative structure–activity relationship models correctly predict the toxic and aneuploidizing properties of six halogenated methanes in *Aspergillus nidulans*. *Mutagenesis*, 8 : 301–305.

Benson, J.M., Tibbetts, B.M., Thrall, K.D. et Springer, D.L. (2001). Uptake, tissue distribution, and fate of inhaled carbon tetrachloride: Comparison of rat, mouse, and hamster. *Inhal. Toxicol.*, 13 : 207–217.

Bergman, K. (1979). Whole-body autoradiography and allied tracer techniques in distribution and elimination studies of some organic solvents: Benzene, toluene, xylene, styrene, methylene chloride, chloroform, carbon tetrachloride and trichloroethylene. *Scand. J. Work Environ. Health*, 5 (suppl. 1) : 1–263.

Bergman, K. (1983). Application and results of whole-body autoradiography in distribution studies of organic solvents. *Crit. Rev. Toxicol.*, 12 : 59–118.

Bermudez, E., Mirsalis, J.C. et Eales, H.C. (1982). Detection of DNA damage in primary cultures of rat hepatocytes following *in vivo* and *in vitro* exposure to genotoxic agents. *Environ. Mutagen.*, 4 : 667–679.

Blair, A., Decoufle, P. et Grauman, D. (1979). Causes of death among laundry and dry cleaning workers. *Am. J. Public Health*, 69 : 508–511.

Blair, A., Stewart, P.A., Tolbert, P.E., Grauman, D., Moran, F.X., Vaught, J. et Rayner, V. (1990). Cancer and other causes of death among cohort of dry cleaners. *Br. J. Ind. Med.*, 47 : 162–168.

Blair, A., Hartge, P., Stewart, P.A., McAdams, M. et Lubin, J. (1998). Mortality and cancer incidence of aircraft maintenance workers exposed to trichloroethylene and other organic solvents and chemicals: Extended follow up. *Occup. Environ. Med.*, 55 : 161–171.

- Bond, G., Flores, G., Shellenberger, R., Cartmill, J., Fishbeck, W. et Cook, R. (1986). Nested case-control study of lung cancer among chemical workers. *Am. J. Epidemiol.*, 124 : 53–66.
- Bove, F.J., Fulcomer, M.C., Klotz, J.B., Esmart, J., Dufficy, E.M. et Savrin, J.E. (1995). Public drinking water contamination and birth outcomes. *Am. J. Epidemiol.*, 141 : 850–862.
- Boyd, M.R., Statham, C.N. et Longo, N.S. (1980). The pulmonary Clara cell as target for toxic chemicals requiring metabolic activation; studies with carbon tetrachloride. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 212 : 109–114.
- Brambilla, G., Carlo, P., Finollo, R., Bignone, F.A., Ledda, A. et Cajelli, E. (1983). Viscometric detection of liver DNA fragmentation in rats treated with minimal doses of chemical carcinogens. *Cancer Res.*, 43 : 202–209.
- Brams, A., Buchet, J.P., Crutzen-Fayt, M.C., De Meester, C., Lauwerys, R. et Leonard, A. (1987). A comparative study, with 40 chemicals, of the efficiency of the *Salmonella* assay and the SOS chromotest (kit procedure). *Toxicol. Lett.*, 38 : 123–133.
- Brennan, R.J. et Schiestl, R.H. (1998). Chloroform and carbon tetrachloride induce intrachromosomal recombination and oxidative free radicals in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mutat. Res.*, 397 : 271–278.
- Brondeau, M.T., Bonnet, P., Grenier, J.P. et De Ceaurriz, J. (1983). Short-term inhalation test for evaluating industrial hepatotoxicants in rats. *Toxicol. Lett.*, 19 : 139–146.
- Bruckner, J.V., Mackenzie, W.F., Muralidhara, S., Luthra, R., Kyle, G.M. et Acosta, D. (1986). Oral toxicity of carbon tetrachloride: Acute, subacute, and subchronic studies in rats. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 6 : 16–34.
- Bruckner, J.V., Ramanathan, R., Lee, K.M. et Muralidhara, S. (2002). Mechanisms of circadian rhythmicity of carbon tetrachloride hepatotoxicity. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 300 : 273–281.
- Callen, D.F., Wolf, C.R. et Philbot, R.M. (1980). Cytochrome P-450 mediated genetic activity and cytotoxicity of seven halogenated aliphatic hydrocarbons in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mutat. Res.*, 77 : 55–63.
- Castro, G.D., Díaz Gómez, M.I. et Castro, J.A. (1989). Species differences in the interaction between CCl₄ reactive metabolites and liver DNA or nuclear protein fractions. *Carcinogenesis*, 10 : 289–294.
- Castro, G.D., Díaz Gómez, M.I. et Castro, J.A. (1997). DNA bases attach by reactive metabolites produced during carbon tetrachloride biotransformation and promotion of liver microsomal lipid peroxidation. *Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol.*, 95 : 253–258.
- Castro, K. et Zander, A.K. (1995). Membrane air stripping: Effects of pretreatment. *J. Am. Water Works Assoc.*, 87 : 3–50.
- CCME (1999). Méthanes halogénés: Tétrachlorométhane (tétrachlorure de carbone). Dans : Recommandations pour la qualité de l'eau en vue de la protection de la vie aquatique. Recommandations canadiennes pour la qualité des eaux au Canada, Conseil canadien des ministres de l'environnement, Winnipeg, Manitoba.
- CCME (2001). Plan d'action national pour le contrôle environnemental des substances appauvrissant la couche d'ozone (SACO) et leurs halocarbures de remplacement (mise à jour de mai 2001). Préparé par le Groupe de travail fédéral-provincial sur les substances appauvrissant la couche d'ozone et de leurs halocarbures de remplacement. Conseil canadien des ministres de l'environnement, Winnipeg, Manitoba. Disponible à : www.ccme.ca/assets/pdf/nap_update_f.pdf

- Chaudhary, A.K., Nokubo, M., Reddy, G.R., Yeola, S.N., Morrow, J.D., Blair, I.A. et Marnett, L.J. (1994). Detection of endogenous malondialdehyde-deoxyguanosine adducts in human liver. *Science*, 265 : 1580–1582.
- Checkoway, H., Wilcosky, T., Wolf, P. et Tyroler, H. (1984). An evaluation of the associations of leukemia and rubber industry solvent exposures. *Am. J. Ind. Med.*, 5 : 239–249.
- Chung, F.-L., Nath, R., Ocando, J., Nishikawa, A. et Zhang, L. (2000). Deoxyguanosine adducts of *t*-4-hydroxy-2-nonenal are endogenous DNA lesions in rodents and humans: Detection and potential sources. *Cancer Res.*, 60 : 1507–1511.
- CIRC (1999). Tétrachlorure de carbone. Dans : Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide (Part Two). Centre International de Recherche sur le Cancer, Lyon. pp. 401–432 (Monographies du CIRC sur l'évaluation du risque cancérigène pour l'homme, vol. 71).
- Clark, R.M., Fronk, C.A. et Lykins, B.W., Jr. (1988). Removing organic contaminants from groundwater: A cost and performance evaluation. *J. Environ. Sci. Technol.*, 22 : 1126–1130.
- Condie, L.W., Laurie, R.D., Mills, T., Robinson, M. et Bercz, J.P. (1986). Effect of gavage vehicle on hepatotoxicity of carbon tetrachloride in CD-1 mice: Corn oil versus Tween-60 aqueous emulsion. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 7 : 199–206.
- Coutino, R.R. (1979). Analysis of anaphase in cell culture: An adequate test system for the distinction between compounds which selectively alter the chromosome structure or the mitotic apparatus. *Environ. Health Perspect.*, 31 : 131–136.
- Craddock, V.M. et Henderson, A.R. (1978). De novo repair replication of DNA in liver of carcinogen-treated animals. *Cancer Res.*, 38 : 2135–2143.
- Crebelli, R., Carere, A., Leopardi, P., Conti, L., Fassio, F., Raiteri, F., Barone, D., Ciliutti, P., Cinelli, S. et Vericat, J.A. (1999). Evaluation of 10 aliphatic halogenated hydrocarbons in the mouse bone marrow micronucleus test. *Mutagenesis*, 14 : 207–215.
- Crittenden, J.C., Cortright, R.D., Rick, B., Tang, S. et Perram, D. (1988). Using GAC to remove VOCs from airstripper off-gas. *J. Am. Water Works Assoc.*, 80 : 73–84.
- Crittenden, J.C., Trussell, R.R., Hand, D.W., Howe, K.J. et Tchobanoglous, G. (2005). *Water treatment: Principles and design*. 2^e édition. John Wiley & Sons, Hoboken, New Jersey.
- Croen, L.A., Shaw, G.M., Sanbonmatsu, L., Selvin, S. et Buffler, P.A. (1997). Maternal residential proximity to hazardous waste sites and risk for selected congenital malformations. *Epidemiology*, 8 : 347–354.
- Cummins, M.D. et Westrick, J.J. (1990). Treatment technologies and costs for removing volatile organic compounds from water: Aeration. Dans : Ram, N.M., Christman, R.F., et Cantor, K.P. (Éditeurs). *Significance and treatment of volatile organic compounds in water supplies*. Lewis Publishers, Chelsea, Michigan.
- Dambrauskas, T. et Cornish, H.H. (1970). Effect of pretreatment of rats with carbon tetrachloride on tolerance development. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 17 : 83–97.
- Dann, T. (2006). Communication personnelle. Summary of carbon tetrachloride frequency distribution at Canadian sites, 2004–2005. *Analysis and Air Quality*, Environment Canada, Ottawa, Ontario.

Dashiell, O.L. et Kennedy, G.L. (1984). The effects of fasting on the acute oral toxicity of nine chemicals in the rat. *J. Appl. Toxicol.*, 4 : 320–325.

Dean, B.J. et Hodson-Walker, G. (1979). An *in vitro* chromosome assay using cultured rat-liver cells. *Mutat. Res.*, 64 : 329–337.

De Flora, S. (1981). Study of 106 organic and inorganic compounds in the *Salmonella*/microsome test. *Carcinogenesis*, 2 : 283–298.

De Flora, S., Zanacchi, P., Camoirano, A., Bennicelli, C. et Badolati, G.S. (1984). Genotoxic activity and potency of 135 compounds in the Ames reversion test and in a bacterial DNA-repair test. *Mutat. Res.*, 133 : 161–198.

Della Porta, G., Terracini, B. et Shubik, P. (1961). Induction with carbon tetrachloride of liver cell carcinomas in hamsters. *J. Natl. Cancer Inst.*, 26 : 855–863.

DiRenzo, A.B., Gandolfi, A.J. et Sipes, I.G. (1982). Microsomal bioactivation and covalent binding of aliphatic halides to DNA. *Toxicol. Lett.*, 11 : 243–252.

Doherty, A.T., Ellard, S., Parry, E.M. et Parry, J.M. (1996). An investigation into the activation and deactivation of chlorinated hydrocarbons to genotoxins in metabolically competent human cells. *Mutagenesis*, 11 : 247–274.

Dyksen, J.E. (2004). Aeration and air stripping. Dans : Baruth, E. (ed.). *Water treatment plant design*. 4^e édition. Publié de la part de la Société Américaine d'Ingénieurs Civils et de l'American Water Works Association par McGraw-Hill, New York, New York.

Elkins, H.B. (1942). Maximal allowable concentrations. II. Carbon tetrachloride. *J. Ind. Hyg. Toxicol.*, 24 : 233–235.

Environnement Canada (2006a). Protocole sur les substances qui appauvrissent la couche d'ozone (Protocole de Montréal) (Disponible à : www.ec.gc.ca/international/multilat/ozone1_f.htm; mise à jour le 27 janvier 2006).

Environnement Canada (2006b). Tétrachlorométhane, tétrachlorure de carbone. Gestion des substances toxiques, Environnement Canada. Disponible à : www.ec.gc.ca/TOXICS/FR/detail.cfm?par_substanceID=149&par_actn=s1

Folland, D.S., Schaffner, W., Ginn, H.E., Crofford, O.B. et McMurray, D.R. (1976). Carbon tetrachloride toxicity potentiated by isopropyl alcohol. *J. Am. Med. Assoc.*, 236 : 1853–1856.

Foureman, P., Mason, J.M., Valencia, R. et Zimmering, S. (1994). Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. X. Results of 70 coded chemicals tested for the National Toxicology Program. *Environ. Mol. Mutagen.*, 23 : 208–227.

Fronk, C.A., Lykins, B.W. et Craswell, J.K. (1990). Membranes for removing organics from drinking water. Proceedings of the 1990 American Filtration Society Annual Meeting, March 18–22, Washington, DC.

Galli, A. et Schiestl, R.H. (1995). *Salmonella* test positive and negative carcinogens show different effects on intrachromosomal recombination in G₂ cell cycle arrested yeast cells. *Carcinogenesis*, 16 : 659–663.

Galli, A. et Schiestl, R.H. (1996). Effects of *Salmonella* assay negative and positive carcinogens on intrachromosomal recombination in G₁-arrested yeast cells. *Mutat. Res.*, 370 : 209–221.

Gans, J.H. et Korson, R. (1984). Liver nuclear DNA synthesis in mice following carbon tetrachloride administration or partial hepatectomy. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 175 : 237–242.

Garberg, P., Åkerblom, E.-L. et Bolcsfoldi, G. (1988). Evaluation of a genotoxicity test measuring DNA-strand breaks in mouse lymphoma cells by alkaline unwinding and hydroxyapatite elution. *Mutat. Res.*, 203 : 155–176.

Garry, V.F., Nelson, R.L., Griffith, J. et Harkins, M. (1990). Preparation for human study of pesticide applicators: Sister chromatid exchanges and chromosome aberrations in cultured human lymphocytes exposed to selected fumigants. *Teratog. Carcinog. Mutagen.*, 10 : 21–29.

Gualandi, G. (1984). Genotoxicity of the free-radical producers CCl₄ and lipoperoxide in *Aspergillus nidulans*. *Mutat. Res.*, 136 : 109–114.

Guild, W.R., Young, J.V. et Merrill, J.P. (1958). Anuria due to carbon tetrachloride intoxication. *Ann. Intern. Med.*, 48 : 1221–1227.

Guo, T.L., McCay, J.A., Brown, R.D., Musgrove, D.L., Butterworth, G.L., Munson, A.E. et White, K.L. (2000). Carbon tetrachloride is immunosuppressive and decreases host resistance to *Listeria monocytogenes* and *Streptococcus pneumoniae* in female B6C3F1 mice. *Toxicology*, 154 : 85–101.

Hamlin, G.P., Kholkute, S.D. et Dukelow, W.R. (1993). Toxicology of maternally ingested carbon tetrachloride (CCl₄) on embryonal and fetal development and *in vitro* fertilization in mice. *Zool. Sci.*, 10 : 111–116.

Hartley, D.P., Kolaja, K.L., Reichard, J. et Petersen, D.R. (1999). 4-Hydroxynonenal and malondialdehyde hepatic protein adducts in rats treated with carbon tetrachloride: Immunochemical detection and lobular localization. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 161 : 23–33.

Hayes, J.R., Condie, L.W. et Borzelleca, J.F. (1986). Acute, 14-day repeated dosing, and 90-day subchronic toxicity studies of carbon tetrachloride in CD-1 mice. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 7 : 454–463.

Heimann, H. et Ford, C.A. (1941). Low concentrations of carbon tetrachloride capable of causing mild narcosis. *Ind. Bull.*, 20 : 7–8.

Hellmér, L. et Bolcsfoldi, G. (1992). An evaluation of the *E. coli* K-12 uvrB/recA DNA repair host-mediated assay I. *In vitro* sensitivity of the bacteria to 61 compounds. *Mutat. Res.*, 272 : 145–160.

Hemmings, S.J., Pulga, V.B., Tran, S.T. et Uwiera, R.R.E. (2002). Differential inhibitory effects of carbon tetrachloride on the hepatic plasma membrane, mitochondrial and endoplasmic reticular calcium transport systems: implications to hepatotoxicity. *Cell. Biochem. Funct.*, 20 : 47–59.

Howard, P.H. (ed.) (1990). Handbook of environmental fate and exposure data. Vol. II. Lewis Publishers, Chelsea, Michigan. pp. 85–91.

HSDB (2004). Carbon tetrachloride. Environmental standards and regulations. Hazardous Substances Data Bank, Bethesda, Maryland. Disponible à : <http://toxnet.nlm.nih.gov>

IRIS (1991). Carbon tetrachloride. Integrated Risk Information System, U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC. Disponible à : www.epa.gov/iris/subst/0020.htm#bib

- Jakobson, I., Wahlberg, J.E., Holmberg, B. et Johansson, G. (1982). Uptake via the blood and elimination of 10 organic solvents following epicutaneous exposure of anesthetized guinea pigs. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 63 : 181–187.
- Japan Bioassay Research Centre (1998). Thirteen-week and two-year inhalation studies on F344 rats and BDF1 mice (Études Nos. 0020, 0021, 0043, et 0044). Japan Bioassay Research Centre, Japan Industrial Safety and Health Association, Kanagawa (rapport non publié au Ministère du Travail) [cité dans PISSC, 1999].
- Kazantzis, G. et Bomford, R.R. (1960). Dyspepsia due to inhalation of carbon tetrachloride vapor. *Lancet*, 1 : 360 [cité dans ATSDR, 2005].
- Kim, H.J., Bruckner, J.V., Dallas, C.E. et Gallo, J.M. (1990a). Effect of dosing vehicles on the pharmacokinetics of orally administered carbon tetrachloride in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 102 : 50–60.
- Kim, H.J., Odend'hal, S. et Bruckner, J.V. (1990b). Effect of oral dosing vehicles on the acute hepatotoxicity of carbon tetrachloride in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 102 : 34–49.
- Koporec, K.P., Kim, H.J., MacKenzie, W.F. et Bruckner, J.V. (1995). Effect of oral dosing vehicles on the subchronic hepatotoxicity of carbon tetrachloride in the rat. *J. Toxicol. Environ. Health*, 44 : 13–27.
- Korsrud, G.O., Grice, H.C. et McLaughlan, J.M. (1972). Sensitivity of several serum enzymes in detecting carbon tetrachloride-induced liver damage in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 22 : 474–483.
- Krishnan, K. (2003a). Evaluation of the relative importance of dermal and inhalation routes of exposure for trichloroethylene. Rapport présenté au Bureau de la qualité de l'eau et de la santé, Programme de la sécurité des milieux, Santé Canada, Ottawa, Ontario.
- Krishnan, K. (2003b). Evaluation of the relative importance of dermal and inhalation routes of exposure for developing drinking water guidelines for trihalomethanes. Rapport présenté au Bureau de la qualité de l'eau et de la santé, Programme de la sécurité des milieux, Santé Canada, Ottawa, Ontario.
- Krishnan, K. (2004). Development of a two tier approach for evaluating the relevance of multiroute exposures in establishing drinking water goals for volatile organic chemicals. Rapport présenté au Bureau de la qualité de l'eau et de la santé, Programme de la sécurité des milieux, Santé Canada, Ottawa, Ontario. Décembre (Contrat No. 602-453088364).
- Kronevi, T., Wahlberg, J. et Holmberg, B. (1979). Histopathology of skin, liver, and kidney after epicutaneous administration of five industrial solvents to guinea pigs. *Environ. Res.*, 19 : 56–69.
- Letkiewicz, F., Johnston, P., Macaluso, C., Elder, R., Yu, W. et Bason, C. (1983). Occurrence of carbon tetrachloride in drinking water, food and air. JRB Associates, McLean, VA (Contrat de l'EPA n° 68-01-6388, Tâche 29; Projet de JRB n° 2-813-030852-29).
- Lide, D.R. (2005–2006). *CRC handbook of chemistry and physics*. 86^e édition. CRC Press, Boca Raton, Florida. pp. 3–470.
- Link, B., Dürk, H., Thiel, D. et Frank, H. (1984). Binding of trichloromethyl radicals to lipids of the hepatic endoplasmic reticulum during tetrachloromethane metabolism. *Biochem. J.*, 223: 577–586.
- Lipski, C. et Cote, P. (1990). Use of pervaporation for removal of organic contaminants from water. *Environ. Prog.*, 9 : 254.

Long, R.M. et Moore, L. (1986). Inhibition of liver endoplasmic reticulum calcium pump by CCl₄ and release of a sequestered calcium pool. *Biochem. Pharmacol.*, 35 : 4131–4137.

Love, T.O., Miltner, R.J., Eilers, R.G. et Fronk-Leist, C.A. (1983). Treatment of volatile organic compounds in drinking water. Municipal Environmental Research Laboratory, U.S. Environmental Protection Agency, Cincinnati, Ohio.

Loveday, K.S., Anderson, B.E., Resnick, M.A. et Zeiger, E. (1990). Chromosome aberration and sister chromatid exchange tests in Chinese hamster ovary cells *in vitro*. V: Results with 46 chemicals. *Environ. Mol. Mutagen.*, 16 : 272–303.

Lykins, B.W., Jr. et Clark, R.M. (1994). US drinking water regulations: Treatment technologies and cost. Drinking Water Research Division, U.S. Environmental Protection Agency, Cincinnati, Ohio (EPA-600/J-94/381).

Lykins, B.W., Jr., Geldreich, E.E., Adams, J.Q., Ireland, J.C. et Clark, R.M. (1984). Granular activated carbon for removing nontrihalomethane organics from drinking water. Municipal Environmental Research Laboratory, Drinking Water Research Division, U.S. Environmental Protection Agency, Cincinnati, Ohio (EPA-600/2-84-165).

Mak, F.T., Zele, S.R., Cooper, W.J., Kurucz, C.N., Waite T.D. et Nickelsen, M.G. (1997). Kinetic modeling of carbon tetrachloride, chloroform and methylene chloride removal from aqueous solution using the electron beam process. *Water Res.*, 31 : 219–228.

Marchand, C., McLean, S. et Plaa, G.L. (1970). The effect of SKF 525A on the distribution of carbon tetrachloride in rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 174 : 232–238.

McCann, J., Choi, E., Yamasaki, E. et Ames, B.N. (1975). Detection of carcinogens as mutagens in the *Salmonella*/microsome test: Assay of 300 chemicals. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 72 : 5135–5139.

McCullister, D.D., Beamer, W.H., Atchison, G.J. et Spencer, H.C. (1951). The absorption, distribution and elimination of radioactive carbon tetrachloride by monkeys upon exposure to low vapor concentrations. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 102 : 112–124.

McKinnon, R.J. et Dyksen, J.E. (1984). Removing organics from groundwater through aeration plus GAC. *J. Am. Water Works Assoc.*, 76 : 42–47.

McLean, A.E.M. et McLean, E.K. (1966). The effect of diet and 1,1,1-trichloro-2,2-bis-(*p*-chlorophenyl)ethane (DDT) on microsomal hydroxylating enzymes and on sensitivity of rats to carbon tetrachloride poisoning. *Biochem. J.*, 100 : 564–571.

Mico, B.A. et Pohl, L.R. (1983). Reductive oxygenation of carbon tetrachloride: Trichloromethylperoxyl radical as a possible intermediate in the conversion of carbon tetrachloride to electrophilic chlorine. *Arch. Biochem. Biophys.*, 225 : 596–609.

Ministère de l'Environnement de la Saskatchewan (2005). Communication personnelle de S. Ferris, Section de la qualité de l'eau potable, Régina, Saskatchewan.

Ministère de l'Environnement de l'Ontario (2010). Communication personnelle de S. Deshpande, Section des normes de qualité de l'eau, Direction de l'élaboration des normes, Toronto, Ontario.

Mirsalis, J.C. et Butterworth, B.E. (1980). Detection of unscheduled DNA synthesis in hepatocytes isolated from rats treated with genotoxic agents: An *in vivo-in vitro* assay for potential carcinogens and mutagens. *Carcinogenesis*, 1 : 621–625.

- Mirsalis, J.C., Tyson, C.K. et Butterworth, B.E. (1982). Detection of genotoxic carcinogens in the *in vivo-in vitro* hepatocytes DNA repair assay. *Environ. Mutagen.*, 4 : 553–562.
- Morgan, D.L., Cooper, S.W., Carlock, D.L., Sykora, J.J., Sutton, B., Mattie, D.R. et McDougal, J.N. (1991). Dermal absorption of neat and aqueous volatile organic chemicals in the Fischer 344 rat. *Environ. Res.*, 55 : 51–63.
- Morita, T., Asano, N., Awogi, T., Sasaki, Y.F., Sato, S., Shimada, H., Sutou, S., Suzuki, T., Wakata, A., Sofuni, T. et Hayashi, M. (1997). Evaluation of the rodent micronucleus assay in the screening of IARC carcinogens (groups 1, 2A and 2B). *Mutat. Res.*, 389 : 3–122.
- Nagano, K., Nishizawa, T., Yamamoto, S. et Matsushima, T. (1998). Inhalation carcinogenesis studies of six halogenated hydrocarbons in rats and mice. Dans : Chiyotani, K., Hosoda, Y. et Aizawa, Y. (éditeurs.), *Advances in the prevention of occupational respiratory diseases*. Elsevier Science Publishers, Amsterdam. pp. 741–746.
- Nagano, K., Umeda, Y., Saito, M., Nishizawa, T., Ikawa, N., Arito, H., Yamamoto, S. et Fukushima, S. (2007). Thirteen-week inhalation toxicity of carbon tetrachloride in rats and mice. *J. Occup. Health*, 49 : 249–259.
- Nakamura, S., Oda, Y., Shimada, T., Oki, I. et Sugimoto, K. (1987). SOS-inducing activity of chemical carcinogens and mutagens in *Salmonella typhimurium* TA1535/pSK1002: Examination with 151 chemicals. *Mutat. Res.*, 192 : 239–246.
- Narotsky, M.G., Pegram, R.A. et Kavlock, R.J. (1997a). Effect of dosing vehicle on the developmental toxicity of bromodichloromethane and carbon tetrachloride in rats. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 40 : 30–36.
- Narotsky, M.G., Brownie, C.F. et Kavlock, R.J. (1997b). Critical period of carbon tetrachloride-induced pregnancy loss in Fischer-344 rats, with insights into the detection of resorption sites by ammonium sulfide staining. *Teratology*, 56 : 252–261.
- NCI (1976a). Report on the carcinogenesis bioassay of chloroform. Carcinogenesis Program, Division of Cancer Cause and Prevention, National Cancer Institute, U.S. National Institutes of Health, Bethesda, Maryland.
- NCI (1976b). Carcinogenesis bioassay of trichloroethylene. Carcinogenesis Program, Division of Cancer Cause and Prevention, National Cancer Institute, U.S. National Institutes of Health, Bethesda, Maryland.
- NHMRC (2004). Australian drinking water guidelines. National Health and Medical Research Council. Gouvernement de l’Australie. Disponible à : www.nhmrc.gov.au/publications/synopses/eh19syn.htm
- Norwood, W.D., Fuqua, P.A. et Scudder, B.C. (1950). Carbon tetrachloride poisoning; more regulation, more education needed. *Arch. Ind. Hyg. Occup. Med.*, 1 : 90–100.
- NSF/ANSI (2009a). Section 7.2.1. In: Standard 53–2009e: Drinking water treatment units — health effects . NSF International and American National Standards Institute. pp. 29–30.
- NSF/ANSI (2009b). Section 7.1.1. In: Standard 58–2009: Reverse osmosis drinking water treatment systems. NSF International and American National Standards Institute. pp. 28–29.
- O’Brian, R.R., Jordan, D.M. et Musser, W.R. (1981). Trace organic removal from contaminated groundwater with granular activated carbon. Présenté à la réunion de la American Chemical Society, Atlanta, Georgia.

OEHHA (2000). Public health goal for carbon tetrachloride in drinking water. Office of Environmental Health Hazard Assessment, California Environmental Protection Agency, Sacramento, California. Disponible à : www.oehha.ca.gov/water/phg/pdf/carbtet.pdf

OMS (2004a). Carbon tetrachloride in drinking-water. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality. Organisation Mondiale de la Santé, Genève. Disponible à : www.who.int/water_sanitation_health/dwq/chemicals/carbontetrachloride.pdf

OMS (2004b). Directives de qualité pour l'eau de boisson. 3^e édition. Volume 1. Recommandations. Organisation Mondiale de la Santé, Genève. p. 168. Disponible à : www.who.int/water_sanitation_health/dwq/gdwq3rev/fr/index.html

Önfelt, A. (1987). Spindle disturbances in mammalian cells. III. Toxicity, c-mitosis and aneuploidy with 22 different compounds. Specific and unspecific mechanisms. *Mutat. Res.*, 182 : 135–154.

Paul, B.B. et Rubinstein, D. (1963). Metabolism of carbon tetrachloride and chloroform by the rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 141 : 141–148.

Paustenbach, D.J., Christian, J.E., Carlson, G.P. et Born, G.S. (1986a). The effect of an 11.5 hr/day exposure schedule on the distribution and toxicity of inhaled carbon tetrachloride in the rat. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 6 : 472–483.

Paustenbach, D.J., Carlson, G.P., Christian, J.E. et Born, G.S. (1986b). A comparative study of the pharmacokinetics of carbon tetrachloride in the rat following repeated inhalation exposures of eight and 11.5 h/day. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 6 : 484–497.

Paustenbach, D.J., Clewell, H.J., Gargas, M.L. et Andersen, M.E. (1988). A physiologically based pharmacokinetic model for inhaled carbon tetrachloride. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 96 : 191–211.

Perocco, P. et Prodi, G. (1981). DNA damage by haloalkanes in human lymphocytes cultured *in vitro*. *Cancer Lett.*, 13 : 213–218.

Phelps, B.M. et Hu, C.H. (1924). Carbon tetrachloride poisoning. Report of two fatal cases and a series of animal experiments. *J. Am. Med. Assoc.*, 82 : 1254–1256.

PISSC (1999). Carbon tetrachloride. Programme International sur la Sécurité des Substances Chimiques, Organisation Mondiale de la Santé, Genève. pp. 1–177 (Environmental Health Criteria 208).

PNUE (1994). Protocole de Montréal relatif à des substances qui appauvrissent la couche d'ozone: 1994 report of the Aerosols, Sterilants, Miscellaneous Uses and Carbon Tetrachloride Technical Options Committee, Programme des Nations Unies pour l'Environnement, octobre.

PNUE (2002). Protocole de Montréal relatif à des substances qui appauvrissent la couche d'ozone: 2002 report of the Solvents, Coatings and Adhesives Technical Options Committee. Programme des Nations Unies pour l'Environnement, Évaluation 2002. Disponible à : <http://ozone.unep.org/pdf/stoc-2002-assessment.pdf>

Pohl, L.R., Schulick, R.D., Highet, R.J. et George, J.W. (1984). Reductive-oxygenation mechanism of metabolism of carbon tetrachloride to phosgene by cytochrome P-450. *Mol. Pharmacol.*, 25 : 318–321.

Poli, G., Cottalasso, D., Pronzato, M.A., Chiarpotto, E., Biasi, F., Corongiu, F.P., Marinari, U.M., Nanni, G. et Dianzani, M.U. (1990). Lipid peroxidation and covalent binding in the early functional impairment of liver Golgi apparatus by carbon tetrachloride. *Cell Biochem. Funct.*, 8 : 1–10.

Pound, A.W., Horn, L. et Lawson, T.A. (1973). Decreased toxicity of dimethylnitrosamine in rats after treatment with carbon tetrachloride. *Pathology*, 5 : 233–242.

Prendergast, J.A., Jones, R.A., Jenkins, L.J. et Siegel, J. (1967). Effects on experimental animals of long-term inhalation of trichloroethylene, carbon tetrachloride, 1,1,1-trichloroethane, dichlorodifluoromethane, and 1,1-dichloroethylene. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 10 : 270–289.

Raucy, J.L., Kraner, J.C. et Lasker, J.M. (1993). Bioactivation of halogenated hydrocarbons by cytochrome P4502E1. *Crit. Rev. Toxicol.*, 23 : 1–20.

Reynolds, E.S., Treinen, R.J., Farrish, H.H. et Treinen Moslen, M. (1984). Metabolism of [¹⁴C] carbon tetrachloride to exhaled, excreted and bound metabolites. *Biochem. Pharmacol.*, 33 : 3363–3374.

Robeck, G.G. et Love, O.T., Jr. (1983). Removal of volatile organic contaminants from groundwater. Drinking Water Research Division, Municipal Environmental Research Laboratory, Office of Research and Development, U.S. Environmental Protection Agency, Cincinnati, OH (EPA-600/D-83-011).

Roldán-Arjona, T., García-Pedrajas, M.D., Luque-Romero, F.L., Hera, C. et Pueyo, C. (1991). An association between mutagenicity of the Ara test of *Salmonella typhimurium* and carcinogenicity in rodents for 16 halogenated aliphatic hydrocarbons. *Mutagenesis*, 6 : 199–205.

Roudabush, R.L., Terhaar, C.J., Fassett, D.W. et Dziuba, S.P. (1965). Comparative acute effects of some chemicals on the skin of rabbits and guinea pigs. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 7 : 559–565.

Santé Canada (1994). *Loi canadienne sur la protection de l'environnement*. L'évaluation du risque à la santé humaine des substances d'intérêt prioritaire. Ministre des Approvisionnements et Services Canada, Ottawa, Ontario (Cat. No. En40-21 5/41F; www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/contaminants/approach/index-fra.php).

Santé Canada (2005). Communication personnelle avec K. Taracha, Direction générale de la santé des Premières nations et des Inuits, Ottawa, Ontario.

Santé Canada (2006). Communication personnelle avec C. Stocco, Direction générale de la Santé environnementale et de la sécurité des consommateurs, Ottawa, Ontario.

Santé Canada (2006b). Carbon tetrachloride: Unit risks based on animal data. Communication personnelle avec M. Walker, Direction générale de la Santé environnementale et de la sécurité des consommateurs, Ottawa, Ontario.

Sanzgiri, U.Y., Kim, H.J., Muralidhara, S., Dallas, C.E. et Bruckner, J.V. (1995). Effect of route and pattern of exposure on the pharmacokinetics et acute hepatotoxicity of carbon tetrachloride. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 134 : 148–154.

Sanzgiri, U.Y., Srivatsan, V., Muralidhara, S., Dallas, C.E. et Bruckner, J.V. (1997). Uptake, distribution, et elimination of carbon tetrachloride in rat tissue following inhalation and ingestion exposures. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 143 : 120–129.

Sasaki, Y.F., Saga, A., Akasaka, M., Ishibashi, S., Yoshida, K., Su, Y.Q., Matsusaka, N. et Tsuda, S. (1998). Detection of *in vivo* genotoxicity of haloalkanes and haloalkenes carcinogenic to rodents by the alkaline single cell gel electrophoresis (comet) assay in multiple mouse organs. *Mutat. Res.*, 419 : 13–20.

Sawada, S., Yamanaka, T., Yamatsu, K., Furihata, C. et Matsushima, T. (1991). Chromosome aberrations, micronuclei and sister chromatid exchanges (SCEs) in rat liver induced *in vivo* by hepatocarcinogens including heterocyclic amines. *Mutat. Res.*, 251 : 59–69.

SCC (2009). Directory of accredited product and service certification bodies. Standards Council of Canada. Disponible à : www.scc.ca/en/programs-services

Schiestl, R.H., Gietz, R.D., Mehta, R.D. et Hastings, P.J. (1989). Carcinogens induce intrachromosomal recombination in yeast. *Carcinogenesis*, 10 : 1445–1455.

Schwarz, M., Hummel, J., Appel, K.E., Rickart, R. et Kunz, W. (1979). DNA damage induced *in vivo* evaluated with non-radioactive alkaline elution technique. *Cancer Lett.*, 6 : 221–226.

Schwetz, B.A., Leong, B.K.J. et Gehring, P.J. (1974). Embryo- and fetotoxicity of inhaled carbon tetrachloride, 1,1-dichloroethane and methyl ethyl ketone in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 28 : 452–464.

Seidler, A., Raum, E., Arabin, B., Hellenbrand, W., Walter, U. et Schwartz, F.W. (1999). Maternal occupational exposure to chemical substances and the risks of infants small-for-gestational-age. *Am. J. Ind. Med.*, 36 : 213–222.

Selden, J.R., Dolbeare, F., Clair, J.H., Miller, J.E., McGettigan, K., DiJohn, J.A., Dysart, G.R. et DeLuca, J.G. (1994). Validation of a flow cytometric *in vitro* DNA repair (UDS) assay in rat hepatocytes. *Mutat. Res.*, 315 : 147–167.

Semmens, M.J., Qin, R. et Zander, A. (1989). Using a microporous hollow-fiber membrane to separate VOCs from water. *J. Am. Water Works Assoc.*, 81 : 162–167.

Shah, H., Hartman, S.P. et Weinhouse, S. (1979). Formation of carbonyl chloride in carbon tetrachloride metabolism by rat liver *in vitro*. *Cancer Res.*, 39 : 3942–3947.

Shah, J.J. et Heyerdahl, E.K. (1988). National ambient volatile organic compounds (VOCs) data base update. Office of Research and Development, U.S. Environmental Protection Agency, Research Triangle Park, North Carolina (NTIS PB88-195631) [cité dans PISSC, 1999; ATSDR, 2005].

Siemiatycki, J. (ed.) (1991). Risk factors for cancer in the workplace. CRC Press, Boca Raton, Florida.

Simmonds, P.G., Cunnold, D.M., Weiss, R.F., Prinn, R.G., Fraser, P.J., McCulloch, A., Alyea, F.N. et O'Doherty, S. (1998). Global trends and emission estimates of CCl₄ from *in situ* background observations from July 1978 to June 1996. *J. Geophys. Res.*, 103(D13) : 16017–16027.

Sina, J.F., Bean, C.L., Dysart, G.R., Taylor, V.I. et Bradley, M.O. (1983). Evaluation of the alkaline elution/rat hepatocyte assay as a predictor of carcinogenic/mutagenic potential. *Mutat. Res.*, 113 : 357–391.

Šiviková, K., Piešová, E. et Dianovský, J. (2001). The protection of vitamin E and selenium against carbon tetrachloride-induced genotoxicity in ovine peripheral blood lymphocytes. *Mutat. Res.*, 494 : 135–142.

Smialowicz, R.J., Simmons, J.E., Luebke, R.W. et Allis, J.W. (1991). Immunotoxicologic assessment of subacute exposure of rats to carbon tetrachloride with comparison to hepatotoxicity and nephrotoxicity. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 17 : 186–196.

Smyth, H.F., Smyth, H.F., Jr. et Carpenter, C.P. (1936). The chronic toxicity of carbon tetrachloride; animal exposures and field studies. *J. Ind. Hyg. Toxicol.*, 18 : 277–298.

Speth, T.F. et Miltner, R.J. (1990). Technical note: Adsorption capacity of GAC for synthetic organics. *J. Am. Water Works Assoc.*, 82 : 72–75.

Stenzel, M.H. et Gupta, U.S. (1985). Treatment of contaminated groundwater using granular activated carbon and air stripping. *J. Air Pollut. Control Assoc.*, 35 : 1304.

Stewart, B.W. (1981). Generation and persistence of carcinogen-induced repair intermediates in rat liver DNA *in vivo*. *Cancer Res.*, 41 : 3238–3243.

Stewart, R.D., Gay, H.H., Erley, D.S., Hake, C.L. et Peterson, J.E. (1961). Human exposure to carbon tetrachloride vapor. Relationship of expired air concentration to exposure and toxicity. *J. Occup. Med.*, 3 : 586–590.

Stewart, R.D., Boettner, E.A., Southworth, R.R. et Cerny, J.C. (1963). Acute carbon tetrachloride intoxication. *J. Am. Med. Assoc.*, 183 : 994–997.

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

Suzuki, H., Hirano, N., Watanabe, C. et Tarumoto, Y. (1997). Carbon tetrachloride does not induce micronucleus in either mouse bone marrow or peripheral blood. *Mutat. Res.*, 394 : 77–80.

Svirbely, J.L., Highman, B., Alford, W.C. et Von Oettingen, W.F. (1947). The toxicity and narcotic action of monochloro-monobromomethane with special reference to inorganic and volatile bromide in blood, urine and brain. *J. Ind. Hyg. Toxicol.*, 29 : 382–389.

Tafazoli, M., Baeten, A., Geerlings, P. et Kirsch-Volders, M. (1998). *In vitro* mutagenicity and genotoxicity study of a number of short-chain chlorinated hydrocarbons using the micronucleus test and the alkaline single cell gel electrophoresis technique (comet assay) in human lymphocytes: A structure–activity relationship (QSAR) analysis of the genotoxic and cytotoxic potential. *Mutagenesis*, 13 : 115–126.

Tancrède, M., Yanagisawa, Y. et Wilson, R. (1992). Volatilization of volatile organic compounds from showers — I. Analytical method and quantitative assessment. *Atmos. Environ.*, 26a : 1103–1111.

Taylor, J., Chen, S.S., Mulford, L.A. et Norris, D. (2000). Flat sheet, bench and pilot testing for pesticide removal using reverse osmosis. American Water Works Association Research Foundation et American Water Works Association, Denver, Colorado (Rapport n° 90808).

Tomenson, J.A., Baron, C.E., O’Sullivan, J.J., Edwards, J.J., Edwards, J.C., Stonard, M.D., Walker, R.J. et Fearnley, D.M. (1995). Hepatic function in workers occupationally exposed to carbon tetrachloride. *Occup. Environ. Med.*, 52 : 508–514.

Tremblay, H. and Robert, C. (2005). Composés organiques dans l’eau potable: Etat de situation. Direction des Politiques de l’eau, Ministère du développement durable, de l’Environnement et des Parcs, Québec, Québec.

Tsuruta, H. (1975). Percutaneous absorption of organic solvents. Comparative study of the *in vivo* percutaneous absorption of chlorinated solvents in mice. *Ind. Health*, 13 : 227–236.

Uehleke, H., Hellmer, K.H. et Tabarelli, S. (1973). Binding of ¹⁴C-carbon tetrachloride to microsomal proteins *in vitro* and formation of CHCl₃ by reduced liver microsomes. *Xenobiotica*, 3 : 1–11.

Uehleke, H., Werner, T., Greim, H. et Krämer, M. (1977). Metabolic activation of haloalkanes and tests *in vitro* for mutagenicity. *Xenobiotica*, 7 : 393–400.

Umiker, W. et Pearce, J. (1953). Nature and genesis of pulmonary alterations in carbon tetrachloride poisoning. *Arch. Pathol.*, 55 : 203–217.

Uragami, T., Yamada, H. et Miyata, T. (2001). Removal of dilute organic compounds in water through graft copolymer membrane consisting of poly(alkylmethacrylate) and poly(dimethylsiloxane) by pervaporation and their membrane morphology. *J. Memb. Sci.*, 187 : 255–260.

U.S. EPA (1984). Health assessment document for carbon tetrachloride. Environmental Criteria and Assessment Office, U.S. Environmental Protection Agency.

U.S. EPA (1985). National primary drinking water regulations, volatile synthetic organic chemicals, proposed rule making. U.S. Environmental Protection Agency. *Fed. Regist.*, 50(219) : 46902.

U.S. EPA (1989). Health effects assessment for carbon tetrachloride. U.S. Environmental Protection Agency, Cincinnati, Ohio (PB90-142407).

U.S. EPA (1991a). National primary drinking water regulations — synthetic organic chemicals and inorganic chemicals; final rule. U.S. Environmental Protection Agency. *Fed. Regist.*, 56(30) : 3526.

U.S. EPA (1991b). Technologies for upgrading existing or designing new drinking water treatment facilities. Center for Environmental Research Information, Office of Drinking Water, U.S. Environmental Protection Agency, Cincinnati, Ohio.

U.S. EPA (1995). Methods for the determination of organic compounds in drinking water — Supplement III. Office of Research and Development, U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC (EPA/600/R-95/131).

U.S. EPA (1998a). Small system compliance technology list for the non-microbial contaminants regulated before 1996. Office of Water, U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC (EPA 815-R-98-002).

U.S. EPA (1998b). Technical fact sheet on carbon tetrachloride. National Primary Drinking Water Regulations. Disponible à : www.epa.gov/OGWDW/dwh/t-voc/carbonte.html

U.S. EPA (2000). EPI Suite v3.12. Disponible à : www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuitedl.htm

U.S. EPA (2002). National primary drinking water regulations; organic chemicals, sampling and analytical requirements. Code of Federal Regulations, Title 40, vol. 19. U.S. Environmental Protection Agency. CFR Part 141, section 141.24, pp. 363–372.

U.S. EPA (2003a). Analytical feasibility support document for the six year review of existing National Primary Drinking Water Regulations (reassessment of feasibility for chemical contaminants). Targeting and Analysis Branch, Standards and Risk Management Division, Office of Groundwater and Drinking Water, U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC (EPA 815-R-03-003).

U.S. EPA (2003b). Water treatment technology feasibility support document for chemical contaminants; in support of EPA six-year review of National Primary Drinking Water Regulations. Targeting and Analysis Branch, Standards and Risk Management Division, Office of Groundwater and Drinking Water, U.S. Environmental Protection Agency (EPA 815-R-03-004).

U.S. FDA (2003). Total diet study: Summary of residues found ordered by pesticide. Market baskets 91-3 – 01-4. Center for Food Safety and Applied Nutrition, U.S. Food and Drug Administration, Juin. Disponible à : www.cfsan.fda.gov/~acrobat/tds1byps.pdf

Wacker, M., Wanek, P. et Eder, E. (2001). Detection of 1,*N*²-propanodeoxyguanosine adducts of *trans*-4-hydroxy-2-nonenal after gavage of *trans*-4-hydroxy-2-nonenal or induction of lipid peroxidation with carbon tetrachloride in F344 rats. *Chem. Biol. Interact.*, 137 : 269–283.

Wahlberg, J.E. et Boman, A. (1979). Comparative percutaneous toxicity of ten industrial solvents in the guinea pig. *Scand. J. Work Environ. Health*, 5 : 345–351.

Wallace, L.A. (1986). Personal exposures, indoor and outdoor air concentrations and exhaled breath concentrations of selected volatile organic compounds measured for 600 residents of New Jersey, North Dakota, North Carolina and California. *Toxicol. Environ. Chem.*, 12 : 215–236 [cité dans PISSC, 1999; ATSDR, 2005].

Wang, M.Y. et Liehr, J.G. (1995). Lipid hydroperoxide-induced endogenous DNA adducts in hamsters: Possible mechanism of lipid hydroperoxide-mediated carcinogenesis. *Arch. Biochem. Biophys.*, 316 : 38–46.

Weber, L.W.D., Boll, M. et Stampfl, A. (2003). Hepatotoxicity and mechanism of action of haloalkanes: Carbon tetrachloride as a toxicological model. *Crit. Rev. Toxicol.*, 33 : 105–136.

Weisburger E.K. (1977). Carcinogenicity studies on halogenated hydrocarbons. *Environ. Health Perspect.*, 21 : 7–16.

Whittaker, S.G., Zimmermann, F.K., Dicus, B., Piegorsch, W.W., Fogel, S. et Resnick, M.A. (1989). Detection of induced mitotic chromosome loss in *Saccharomyces cerevisiae* — an interlaboratory study. *Mutat. Res.*, 224 : 31–78.

Wilcosky, T.C., Checkoway, H., Marshall, E.G. et Tyroler, H.A. (1984). Cancer mortality and solvent exposures in the rubber industry. *Am. Ind. Hyg. Assoc.*, 45 : 809–811.

Wolf, C.R., Mansuy, D., Nastainczyk, W., Deutschmann, G. et Ulrich, V. (1977). The reduction of polyhalogenated methanes by liver microsomal cytochrome P450. *Mol. Pharmacol.*, 13 : 698–705.

Wong, F.W.-Y., Chan, W.-Y. et Lee, S.S.-T. (1998). Resistance to carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in mice which lack CYP2E1 expression. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 153 : 109–118.

Zander, A.K., Semmens, M.J. et Narbaitz, R.M. (1989). Removing VOCs by membrane stripping. *J. Am. Water Works Assoc.*, 81 : 76–81.

Zangar, R.C., Benson, J.M., Burnett, V.L. et Springer, D.L. (2000). Cytochrome P450 2E1 is the primary enzyme responsible for low-dose carbon tetrachloride metabolism in human liver microsomes. *Chem. Biol. Interact.*, 125 : 233–243.

Annexe A : Liste des acronymes

ADN	acide désoxyribonucléique
ADNc	acide désoxyribonucléique complémentaire
ALT	alanine-aminotransférase
ANSI	American National Standards Institute
AST	aspartate-aminotransférase
ATG	aération par tours à garnissage
CAG	charbon actif granulaire
CCN	Conseil canadien des normes
CHO	ovaire de hamster chinois
CL ₅₀	concentration létale médiane
CMA	concentration maximale acceptable
COV	composé organique volatil
CYP	cytochrome P450
DJT	dose journalière tolérable
DL ₅₀	dose létale médiane
DNase	désoxyribonucléase
EPA	Environmental Protection Agency (États-Unis)
IC	intervalle de confiance
K _{oc}	coefficient d'adsorption au sol
K _{ow}	coefficient de partage <i>n</i> -octanol/eau
K _p	coefficient de perméabilité cutanée
LDH	lactate-déshydrogénase
Leq/jour	litres équivalents par jour
LOAEL	dose minimale avec effet nocif observé
LPAQ	limite pratique de l'analyse quantitative
ML	million de litres
NOAEL	dose sans effet nocif observé
NSF	NSF International
p.c.	poids corporel
PBPK	pharmacocinétique physiologique
ppb	parties par milliard
ppm	parties par million
ppt	parties per billion
RC	rapport de cotes
SACO	substance appauvrissant la couche d'ozone
SCE	échange de chromatides sœurs
SDH	sorbitol-déshydrogénase
TCLV	temps de contact du lit vide
UDS	synthèse d'ADN non programmée